

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra sociální a klinické farmacie

**LÉKOVÉ INTERAKCE LÉČIV POUŽÍVANÝCH U TYREOPATIÍ**  
**DRUG INTERACTIONS OF DRUGS USED IN THYROID DISEASES**

Diplomová práce

Vedúci katedry: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Vedúci diplomovej práce: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

**Hradec Králové 2017**

**Veronika TEŽÁKOVÁ**

**Prehlásenie:**

*„Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci náležite citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“*

V Hradci Králové

Dňa .....

.....

Podpis

**Podakovanie:**

Týmto chcem poďakovať všetkým, ktorí prispeli k vytvoreniu tejto práce. Ďakujem vedúcemu diplomovej práce PharmDr. Josefu Malému, Ph.D. za cenné pripomienky, rady a čas, ktorý mi venoval. Vďaka tiež patrí mojej rodine a hlavne rodičom za podporu počas celého štúdia.

## Obsah

Abstrakt.....	7
Abstract.....	8
Zoznam skratiek.....	9
1. Úvod a cieľ práce.....	11
2. Teoretická časť.....	12
2.1. Morfológia a fyziológia štítnej žľazy.....	12
2.2. Patológie štítnej žľazy.....	14
2.2.1. Hypertyreóza.....	14
2.2.2. Hypotyreóza.....	20
2.2.3. Tyreoiditídy.....	25
2.2.4. Nádory štítnej žľazy.....	29
2.2.5. Subklinické tyreopatie.....	30
2.2.6. Struma.....	32
3. Terapeutické problémy pri liečbe patológií štítnej žľazy.....	35
3.1. Liekové interakcie – definícia.....	35
3.2. Liekové interakcie – klasifikácia.....	35
3.3. Liekové interakcie – management v lekárni.....	37
4. Praktická časť.....	39
4.1. Metodika praktickej časti.....	39
4.2. Liekové interakcie – levotyroxín.....	45
4.2.1. Levotyroxín + amiodaron.....	45
4.2.2. Levotyroxín + androgény.....	47
4.2.3. Levotyroxín + antacidá.....	48
4.2.4. Levotyroxín + antidiabetiká.....	50
4.2.5. Levotyroxín + barbituráty (fenobarbital), karbamazepín.....	52
4.2.6. Levotyroxín + ciprofloxacín.....	54
4.2.7. Levotyroxín + chlorochin, proguanil.....	56
4.2.8. Levotyroxín + chróm.....	57
4.2.9. Levotyroxín + digoxín.....	58
4.2.10. Levotyroxín + enterálna výživa.....	59
4.2.11. Levotyroxín + estrogény.....	60
4.2.12. Levotyroxín + ezetimib.....	61
4.2.13. Levotyroxín + fenytoin.....	62

4.2.14. Levotyroxín + 5-fluorouracil .....	63
4.2.15. Levotyroxín + furosemid .....	64
4.2.16. Levotyroxín + glukokortikoidy .....	65
4.2.17. Levotyroxín + grapefruit.....	66
4.2.18. Levotyroxín + H <sub>2</sub> -antihistaminiká .....	67
4.2.19. Levotyroxín + inhibítory proteáz.....	68
4.2.20. Levotyroxín + inhibítory protónovej pumpy .....	69
4.2.21. Levotyroxín + inhibítory tyrozínkinázy .....	71
4.2.22. Levotyroxín + jodid-( <sup>131</sup> I) sodný.....	72
4.2.23. Levotyroxín + káva .....	73
4.2.24. Levotyroxín + ketamín.....	74
4.2.25. Levotyroxín + kolestyramin .....	75
4.2.26. Levotyroxín + lantán.....	76
4.2.27. Levotyroxín + lítium.....	77
4.2.28. Levotyroxín + metadon .....	78
4.2.29. Levotyroxín + morské riasy .....	79
4.2.30. Levotyroxín + orlistat .....	80
4.2.31. Levotyroxín + perorálne antikoagulanciá (warfarin).....	81
4.2.32. Levotyroxín + piracetam.....	82
4.2.33. Levotyroxín + propyltiouracil .....	83
4.2.34. Levotyroxín + rifampicín.....	83
4.2.35. Levotyroxín + rod Lithospermum .....	85
4.2.36. Levotyroxín + rod Lycopus .....	85
4.2.37. Levotyroxín + salicyláty .....	86
4.2.38. Levotyroxín + sevelamer .....	87
4.2.39. Levotyroxín + simetikon .....	88
4.2.40. Levotyroxín + sója .....	89
4.2.41. Levotyroxín + SSRI .....	90
4.2.42. Levotyroxín + statíny .....	92
4.2.43. Levotyroxín + sukralfát.....	93
4.2.44. Levotyroxín + sympatomimetiká, sympatolytiká .....	94
4.2.45. Levotyroxín + tamoxifen .....	95
4.2.46. Levotyroxín + teofylín.....	96
4.2.47. Levotyroxín + tetracyklické antidepresíva .....	97

4.2.48. Levotyroxín + tricyklické antidepresíva.....	99
4.2.49. Levotyroxín + vápnik .....	100
4.2.50. Levotyroxín + vláknina .....	102
4.2.51. Levotyroxín + železo.....	103
4.3. Liekové interakcie – propyltiouracil.....	105
4.3.1. Propyltiouracil + betablokátory .....	105
4.3.2. Propyltiouracil + digoxín .....	106
4.3.3. Propyltiouracil + jodid-( <sup>131</sup> I) sodný .....	106
4.3.4. Propyltiouracil + klozapín.....	107
4.3.5. Propyltiouracil + perorálne antikoagulanciá (warfarin).....	108
4.3.6. Propyltiouracil + rod Lycopus.....	109
4.3.7. Propyltiouracil + teofylín.....	110
4.4. Liekové interakcie – tiamazol.....	111
4.4.1. Tiamazol + amiodaron.....	111
4.4.2. Tiamazol + betablokátory.....	112
4.4.3. Tiamazol + digoxín.....	112
4.4.4. Tiamazol + glukokortikoidy .....	113
4.4.5. Tiamazol + jodid-( <sup>131</sup> I) sodný .....	114
4.4.6. Tiamazol + klozapín .....	114
4.4.7. Tiamazol + perorálne antikoagulanciá (warfarin) .....	115
4.4.8. Tiamazol + rod Lycopus.....	116
4.4.9. Tiamazol + teofylín .....	117
4.5. Porovnanie informačných zdrojov .....	118
5. Diskusia .....	125
6. Záver.....	128
7. Zoznam tabuliek.....	129
8. Zoznam obrázkov .....	129
9. Použitá literatúra.....	130

## Abstrakt

### Lékové interakce léčiv používaných u tyreopatií

**Autor:** Veronika Teťáková<sup>1</sup>

**Vedoucí diplomové práce:** PharmDr. Josef Malý, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra sociální a klinické farmacie, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

**Úvod a cíl práce:** Lékové interakce představují významný aspekt farmakoterapie, který může vést k potenciaci toxicity a nežádoucích účinků léčiv. Jejich identifikace a adekvátní management užívání kombinací léčiv však naráží na řadu překážek. Cílem práce bylo zesumarizování poznatků o lékových interakcích léčiv používaných v léčbě tyreopatií (levothyroxin, propylthiouracil, thiamazol) a vytvoření článků popisujících management interakcí v klinické praxi obsahující i informace pro dispenzaci léčiv. Informace uváděné v jednotlivých databázích vzájemně porovnat a zjistit míru shody mezi jednotlivými zdroji.

**Metodika:** Na základě použití vícerozličných informačních zdrojů (Micromedex, UpToDate, SPC, Stockley's Drug Interactions) byly vytvořeny seznamy lékových interakcí uvedených léčiv používaných v léčbě tyreopatií. Informace o těchto interakcích byly doplněny poznatky z dalších zdrojů (PubMed®, odborné publikace, Google Scholar). Informace uváděny v jednotlivých zdrojích byly následně zhodnoceny a porovnány. Zesumarizování těchto poznatků vedlo k vytvoření článků hodnotících jednotlivé interakce v dané struktuře: riziko, popis, komentář, management, dispenzace. Zjištěné rozdíly v hodnocení klinické závažnosti možného rizika a dokladů o klinické relevantnosti byly porovnány s využitím deskriptivní statistiky.

**Výsledky:** V praktické části této práce bylo identifikováno celkem 67 lékových interakcí. Informace o těchto interakcích byly porovnávány a zhodnoceny ve vícerozličných zdrojích a následně zpracovány do podoby článku o dané struktuře. Při porovnání informací uvedených v jednotlivých zdrojích byly objeveny výrazné rozdíly v popisu interakčního potenciálu léčiv i hodnocení závažnosti a managementu jednotlivých interakcí. V případě levothyroxinu se databáze Micromedex a UpToDate lišily v hodnocení závažnosti 6 interakcí, 13 interakcí bylo uvedených pouze v jednom z těchto zdrojů.

**Diskuze a závěr:** Na základě zjištění významných rozdílů při porovnání hodnocení interakcí v různých zdrojích je při managementu interakcí v klinické praxi nevyhnutelné čerpat informace z více informačních zdrojů. Vzhledem k závažnosti vlivu lékových interakcí při léčbě tyreopatií si tato problematika vyžaduje aktivní přístup lékárníka a adekvátní management řešení lékových interakcí za tárrou.

**Klíčová slova:** lékové interakce, onemocnění štítné žlázy, levothyroxin, farmaceutická péče.

## **Abstract**

### **Drug interactions of drugs used in thyroid diseases**

**Author:** Veronika Teťáková<sup>1</sup>

**Tutor:** PharmDr. Josef Malý, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Social and Clinical Pharmacy, Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

**Introduction and objectives:** Drug interactions are considered to be a significant aspect of pharmacotherapy that can lead to the potentiation of toxicity and side effects of drugs. However, their identification and adequate management of the use of drug combinations hampers a number of obstacles. The aim of this thesis was to summary information about the drug interactions of drugs used in thyroid diseases (levothyroxine, propylthiouracil, thiamazole) and to formulate articles describing the management of interactions in a clinical practice including information for the dispensation of these drugs. To compare the information presented in each database and to determine the degree of conformity between these sources.

**Methodology:** Based on the use of numerous information sources (Micromedex, UpToDate, SPC, Stockley's Drug Interactions) lists of drug interactions of drugs used in thyroid diseases were established. Information about these interactions were completed by findings from other sources (PubMed®, scientific reports, Google Scholar). The information presented in each of these databases were subsequently evaluated and compared. The summary of these information lead to create the articles evaluating each individual interaction in a given structure: risk, description, commentary, management, dispensation. The observed differences in the evaluation of possible risk and the clinical relevance of interactions were compared using descriptive statistics methods.

**Results:** In the practical part of this thesis, 67 drug interactions of drugs used in thyroid diseases were identified. Information about these interactions has been assessed and compared in multiple information sources and subsequently processed into the articles of a given structure. Comparing information listed in these sources, a number of significant differences in the rating of drug interaction potency and management of interactions were detected. For levothyroxine, for example, databases Micromedex and UpToDate differed in the severity rating of 6 interactions, 13 interactions were described only in one of these sources.

**Conclusion:** According to the findings of considerable differences in the evaluation of interactions between databases, it is important to use and compare information from numerous sources in the management of interaction in the clinical practice. Due to the importance of drug interaction potency in the treatment of thyroid diseases, an active approach of pharmacist and an adequate management of interactions during dispensation of drugs is necessary.

**Keywords:** drug interactions, thyroid diseases, levothyroxine, pharmaceutical care.



## Zoznam skratiek

AK	anaplastický karcinóm
ACE	angiotenzín konvertujúci enzým
ATC	anatomicko–terapeuticko–chemický klasifikačný systém
cAMP	cyklický adenosínmonofosfát
CNS	centrálne nervová sústava
CRP	C–reaktívny proteín
CT	computer tomography, počítačová tomografia
CYP	cytochróm
DM	diabetes mellitus
ČR	Česká republika
EKG	elektrokardiogram
FA	folikulárne adenómy
FK	folikulárny karcinóm
FNAB	fine needle aspiration biopsy, punkčná biopsia
fT <sub>3</sub>	voľný trijódtyronín
fT <sub>4</sub>	voľný tyroxín
GB	Graves–Basedowova choroba
GIT	gastrointestinálny trakt
GKK	glukokortikoidy
HT	Hashimotova tyreoiditída
INR	International Normalised Ratio, medzinárodný normalizovaný pomer
IPP	inhibítory protónovej pumpy
IT	inhibítory tyrozínkinázy
KAR	karbimazol
KCH	kongenitálna centrálna hypotyreóza
KBZ	karbamazepín
KVS	kardiovaskulárny systém
LI	liekové interakcie
LP	liečivé prípravky
LTX	levotyroxín
MDI	Micromedex Drug Interactions
MK	medulárny karcinóm
OTC	Over–The–Counter, režim voľného predaja
PA	perorálne antikoagulanciá
PGP	P–glykoproteín
PK	papilárny karcinóm
PDS	prostá difúzna struma

ŠŽ	štítna žľaza
PTU	propyltiouracil
RTG	röntgen
rT <sub>3</sub>	reverzný trijódtyronín
SDI	Stockley's Drug Interactions
SHO	subklinická hypotyreóza
SHP	subklinická hypertyreóza
SPC	Summary of Product Characteristics, Súhrn údajov o prípravku
SSRI	selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu
ST	subklinické tyreopatie
T <sub>3</sub>	trijódtyronín
T <sub>4</sub>	tyroxín
TAG	triacylglyceroly
TCAD	tricyklické antidepresíva
Tg-Ab	protilátky proti tyreoglobulínu
TMZ	tiamazol
TPO-Ab	protilátky proti tyreoperoxidáze
TSH	thyroid-stimulating hormone, tyreotropín
TSI	thyroid-stimulating immunoglobulins
TRAK	protilátky proti receptoru TSH
TRH	thyrotropin-releasing hormone, tyreoliberín
TBG	thyroxine-binding globulin
USA	Spojené štáty americké
UT	ultrasonografia
UTD	UpToDate
↑	zvýšenie
↓	zníženie
↑ ŠŽ	hypertyreóza
↓ ŠŽ	hypotyreóza

## 1. Úvod a cieľ práce

Liekové interakcie sú pokladané za fenomén významne zasahujúci do racionálnej farmakoterapie. Spoločné užívanie interagujúcich liečiv môže viesť bez včasného zachytenia interakcie a opatrení minimalizujúcich možné riziko k ovplyvneniu účinku liečiv, destabilizácii kompenzácie ochorenia, výskytu nežiaducich účinkov, toxicite, či inému poškodeniu pacienta. Následné riešenie týchto stavov môže vyžadovať nasadenie ďalšej terapie i hospitalizáciu, čo ďalej zvyšuje ekonomické nároky terapie.

V managemente interakcií v klinickej praxi a v rámci snahy o minimalizáciu vyššie uvedených nežiaducich prejavov je nevyhnutná skorá identifikácia interakcií. Z tohto hľadiska sú pokladané ako obzvlášť rizikové prípady predpisania viacerých liečiv rôznymi lekármi bez istoty ich vedomia o kompletnej anamnéze pacienta, ale i svojvoľné užívanie voľnopredajných prípravkov bez oboznámenia lekára a prípady, kedy sa o anamnézu pacienta pri vydávaní týchto látok nezaujíma ani farmaceut.

Patológie štítnej žľazy patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce endokrinopatie. Nezriedka sa pritom jedná o terapiu dlhodobú až celoživotnú, u pacientov s anamnézou tyreopatií sú tak výsledky liečby ohrozené výskytom možných interakcií s ďalšími užívanými liečivami. Závažnosť interakcií v reálnej praxi je rôznorodá. Niektoré identifikované interakcie nepredstavujú závažný liekový problém a pri spoločnej terapii nie sú podľa dostupných zdrojov nutné žiadne opatrenia, v ďalších prípadoch je k minimalizácii možného rizika nevyhnutné aplikovať opatrenia redukujúce toto nebezpečenstvo, spoločné podávanie niektorých iných liečiv je relatívne alebo absolútne kontraindikované. Pri spoločnom podávaní interagujúcich látok je nutné racionálne zhodnotiť individuálne riziko a posúdiť ďalšie faktory, ktoré spoločnú terapiu ovplyvňujú (napr. stav eliminačných orgánov, dĺžka súbežnej terapie, podávané dávky liečiv).

Úloha lekárnika v procese managementu interakcií v klinickej praxi je nezastupiteľná. Ako odborník disponuje širokými znalosťami o liečivách a často je práve on tým prvým článkom identifikujúcim výskyt potenciálnej interakcie pri dispenzácii interagujúcich liečiv. Záchyt interakcií v lekárni je však podmienený viacerými faktormi od vedomostí farmaceuta, ochote riešiť liekové problémy, prístupu pacienta, i potrebe adekvátnych priestorov a času. Pomôckou pre zachytenie interakcií a odporúčaný postup riešenia danej situácie môže pre lekárnika predstavovať nainštalovaný modul upozorňujúci na potenciálny liekový problém. Informácie tiež poskytujú viaceré knižné zdroje i faktografické a bibliografické databázy, ich aktívne používanie v reálnej praxi je však podmienené potrebou predplateného prístupu a užívateľskej gramotnosti.

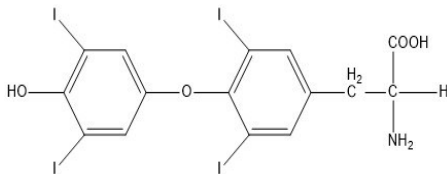
Cieľom práce bolo zosumarizovanie poznatkov o liekových interakciách liečiv používaných v liečbe tyreopatií (levotyroxín, propyltiouracil, tiamazol) a vytvorenie článkov popisujúcich management interakcií v klinickej praxi obsahujúcich aj informácie pre dispenzáciu liečiv. Informácie uvádzané v jednotlivých databázach boli vzájomne porovnané, zisťovala sa miera zhody medzi jednotlivými zdrojmi.

## 2. Teoretická časť

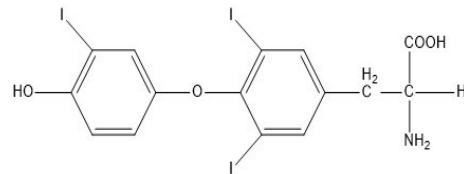
### 2.1. Morfológia a fyziológia štítnej žľazy

Štítna žľaza (ŠŽ, lat. *glandula thyroidea*) je jedna z najväčších endokrinných žliaz organizmu (1). Skladá sa z dvoch lalokov (lat. *lobus dexter et lobus sinister*), každý na jednej strane trachey, spojených mostíkom (lat. *isthmus*), ktorý asi u 50 % populácie kraniálne vybieha v tzv. pyramídový výbežok (lat. *lobus pyramidalis*). (1, 2, 3) Hmotnosť ŠŽ u dospelého jedinca dosahuje okolo 30 g, priemerná hodnota však môže výrazne kolísať (20 – 60 g). (2, 3)

Laloky sú zložené z veľkého množstva mikroskopických vačkov – folikul. Folikulárne bunky produkujú hormóny ŠŽ tyroxín (L-3,5,3',5' – tetrajódtyronín, T<sub>4</sub>, vid'. Obrázok č. 1) a trijódtyronín (L-3,5,3' – trijódtyronín, liotyronín, T<sub>3</sub>, vid'. Obrázok č. 2). (4, 5) Steny buniek sú tvorené jednou vrstvou epitelových buniek uzavierajúcich lumen s koloidom. (4, 6) Jeho hlavnou obsahovou zložkou je glykoproteín tyreoglobulín ako zásobná forma hormónov žľazy. (1, 6) Zásoby hormónov v koloidu sú schopné pokryť potreby ľudského organizmu po dobu dvoch až troch mesiacov. (1) Medzi folikulmi lokalizované parafolikulárne bunky (C-bunky) sú miestom vzniku kalcitonínu, hormónu regulujúceho homeostázu vápnika. (3, 5) Ako antagonista parathormónu zvyšuje absorpciu vápnika kosťou a tlmí aktivitu osteoklastov rozrušujúcich kostnú hmotu. (7) Bohaté prekrvenie žľazy uľahčuje transport látok a priebeh zobrazovacích vyšetrení. (8)



Obrázok č. 1 – Tyroxín



Obrázok č. 2 – Trijódtyronín

Fyziologický význam žľazy spočíva v produkcii tyreoidálnych hormónov. Pre syntézu hormónov je nevyhnutný dostatočný prísun jódu, odporúčaná denná dávka pre dospelých je 150 – 200 µg, v tehotenstve sa zvyšuje až na hodnotu 250 µg. (9) Proces syntézy hormónov ŠŽ začína aktívnym vychytávaním jodidových iónov prijatých potravou folikulárnymi bunkami žľazy z krvi do cytosolu. Anióny sú následne peroxidázou oxidované na jód a v tejto forme sú schopné jodovať tyrozínové zvyšky v tyreoglobulíne, tzv. organifikácia tyreoglobulínu. Vznikajú tak prekurzory hormónov ŠŽ, monojódtyrozín a dijódtyrozín. Ich následné spájanie vedie k syntéze samotných hormónov T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub>, ktoré sú v lumen viazané na tyreoglobulín. Uvoľneniu hormónov do cirkulácie na základe sekrečného podnetu (TSH, tyreotropín) predchádza pinocytóza koloidu a lyzozomálna proteolýza tyreoglobulínu. (1, 10) Voľné hormóny potom ako lipofilné častice difundujú cez bunkovú membránu do interstícia a následne do krvi. V plazme sa hormóny nevyskytujú samostatne, drvivá väčšina je viazaná na plazmatické proteíny, hlavne TBG (*thyroxine-binding globulin*). (1, 3, 5)

Miestom vzniku T<sub>4</sub> ako prohormónu je výhradne ŠŽ, účinný hormón T<sub>3</sub> vzniká najmä na periférii dejodáciou T<sub>4</sub> pôsobením monodejodázy, len približne pätina z jeho celkového množstva vzniká *de novo* priamo v žľaze. (3) Denná produkcia T<sub>4</sub> žľazou je približne 100 µg, produkcia T<sub>3</sub> je asi desaťkrát menšia. (6) Účinky T<sub>3</sub> sa však vďaka slabšej väzbe na bielkoviny prejavujú skôr

a kvôli vyššej afinite k receptorom sú výraznejšie. (1, 6) Účinok  $T_3$  teda nastupuje rýchlejšie, zároveň ale aj trvá kratšiu dobu. (11)

Hormóny sú inaktivované metabolickou premenou, počas  $T_4$  je dlhší (cca týždeň), pre  $T_3$  je to asi len 18 hodín. (4) Kvôli pomalšej biodegradácii, a tým dosiahnutiu rovnomernejších plazmatických hladín, sa v terapii používa prednostne  $T_4$ . Keďže sa vstrebáva najlepšie nalačno, v terapii sa odporúča podávanie približne pol hodinu pred raňajkami. (11) Hodnota eliminačného polčasu hormónov sa ale za patologických situácií mení, pri hypertyreóze je kratšia. (9) Dejódiou  $T_4$  v tkanivách vzniká tiež tzv. reverzný  $T_3$  ( $rT_3$ ), ktorý je však fyziologicky neúčinný. (5, 6)

Vznik a sekrécia hormónov je regulovaná dvomi mechanizmami – hladinou jódu a hypotalamo – hypofyzárnym komplexom. (3, 10) Hlavná kontrola tvorby spočíva v pôsobení hypotalamického tripeptidu tyreoliberínu (TRH) a glykoproteínu tyreotropínu (TSH) sekretovaného adenohipofýzou, ktoré s hladinami hormónov pôsobia princípom negatívnej spätnej väzby. (1, 6, 12) Nízke hladiny hormónov stimulujú sekréciu TRH, ktorý portálnym systémom prechádza do adenohipofýzy, kde vedie k produkcii TSH. (3) TSH väzbou na špecifické receptory folikulárných buniek aktivuje adenylátcyklázu, tvorbu cyklického adenozinmonofosfátu (cAMP) a stimuluje procesy vedúce k vzniku  $T_3$  a  $T_4$  až do ustanovenia rovnováhy. (3, 10) TSH zároveň pôsobí ako stimulátor rastu ŠŽ. Z tohto dôvodu pri hypotyreóze ŠŽ vplyvom nadmerného pôsobenia TSH zväčšuje svoj objem a vzniká struma. (9) Medzi faktory vedúce k zvýšenej produkcii TRH patrí aj chlad, hypoglykémia, či silné emočné vypätie. (1, 3) Reguláciu nezávislú na TSH predstavuje autoregulačná schopnosť ŠŽ kontrolovať hladinu hormónov na základe množstva jódu prítomného v krvi. Vysoké dávky jódu inhibujú organifikáciu tyreoglobulínu, tzv. *Wolff – Chaikoffov efekt*. (13)

Mechanizmus pôsobenia hormónov ŠŽ sprostredkujú ich interakcie s receptormi na plazmatickej membráne, mitochondriách a v bunkovom jadre. (3) Receptory pre  $T_3$  v jadre sprostredkujú väčšinu účinkov hormónov. Rozlišujú sa dva základné typy receptorov –  $TR\alpha$  a  $TR\beta$ . (4) Väzba  $T_3$  na receptor a následne na špecifické miesta chomozómov reguluje transkripciu mnohých génov vedúcich k syntéze proteínov, a tak ovplyvňuje početné fyziologické procesy ako odpoveď buniek na hormonálnu stimuláciu. (1, 6, 9) Okrem pôsobenia na receptoch hormóny tiež priamo ovplyvňujú mitochondrie, enzymatické systémy a iónové kanály. (9)

Význam hormónov ŠŽ je teda obrovský a prejavuje sa už v prenatálnom období človeka, kedy pôsobia ako morfogenetický (diferenciačný) faktor. (10) Sú nevyhnutné pre správny vývoj kostry a mozgu, pri ich nedostatku počas intrauterinného vývoja a v raných štádiách detstva vzniká ťažké poškodenie centrálnej nervovej sústavy (CNS), ireverzibilná retardácia a rozvoj kretenizmu. (1, 8, 10) Hlavný účinok tyreoidálnych hormónov spočíva v regulácii metabolizmu – stimulujú premenu látok a spotrebu kyslíka vo všetkých orgánoch okrem mozgu, sleziny a semenníkov. (10) Zároveň stimuláciou  $Na^+/K^+$  – ATPázovej pumpy podporujú vznik tepla v tkanivách (tzv. kalorigénny efekt). (3) Stimulujú proteosyntézu, rast, využitie glukózy, lipolýzu, urýchľujú bunkové reakcie, zvyšujú krvotvorbu a obrat kostnej hmoty. Medzi orgánovo špecifické účinky patria pozitívne chronotropný a pozitívne inotropný účinok na srdce, urýchlenie gastrointestinálnej motility, excitácia nervovej sústavy. (3, 6, 8) Up-reguláciou  $\beta$  receptorov zosilňujú účinok katecholamínov. Pri ich zvýšenej syntéze sa z tohto dôvodu objavujú príznaky ako tachykardia, zvýšený výdaj srdca, sklon

k tachydysrytmiám a zvýšený krvný tlak. Tieto symptómy sú často varovným signálom pri diagnostike hypertyreózy. (3, 14) Ustálená sekrécia hormónov je dôležitá aj pre normálny stav sexuálnych funkcií. (1)

## **2.2. Patológie štítnej žľazy**

Choroby ŠŽ patria medzi najčastejšie endokrinopatie, v Českej republike (ČR) postihujú približne 5 % populácie. (15) Celosvetová epidemiológia ochorení ŠŽ vykazuje značnú variabilitu a patofyziologický podklad, zatiaľ čo na americkom kontinente je frekvencia ochorení značne odlišná medzi jednotlivými etnickými skupinami (napr. prevalencia hypertyreózy je vyššia u bielej rasy), v Európe sa ako hlavnou determinantou ukazuje prívod jódu. (16, 17) Tomuto konštatovaniu nahráva aj fakt, že v dobe, kedy príjem jódu potravou nebol v našich oblastiach nijako regulovaný, patológie ŠŽ postihovali vyše polovicu obyvateľstva, po zavedení jodácie jedlej soli (25 – 30 mg jodičnanu draselného na 1 kg soli) sa znížila na už spomínaných súčasných cca 5 %. (8, 9, 15) Riziko výskytu porúch stúpa s vekom, ohrozenejšie sú ženy. (9) Pri vývoji ochorenia hrá významnú rolu genetická výbava jedinca, takmer polovica pacientov s tyreopatiami udáva pozitívnu rodinnú anamnézu. Dôležitým aspektom je tiež prítomnosť niektorých autoimunitných ochorení, ako napríklad diabetes mellitus I. typu, celiakia, či perniciózna anémia. (15) K rizikovým faktorom prispievajúcim ku vzniku tyreopatií patria nevyvážený príjem vitamínov a minerálov (hlavne jódu), vírusové a bakteriálne infekcie, tyreoidektómia, rádioaktívne žiarenie, nezdravý životný štýl, fajčenie, stres, nedostatok spánku, menej často sú následkom vrodených enzýmových defektov a nežiaducich účinkov liečiv (napr. amidaron, lítium, jódové kontrastné látky). (9, 15) Správna diagnostika ochorení vyžaduje kombináciu dôkladného fyzikálneho a laboratórneho vyšetrenia. (15)

### **2.2.1. Hypertyreóza**

Hypertyreóza, teda zvýšená činnosť ŠŽ, je forma tyreotoxikózy vyplývajúca z neprimerane zvýšenej syntézy a sekrécie hormónov žľazou. (18) Okrem klasickej hypertyreózy odlišujeme tzv. subklinickú formu, kedy je hladina hormónov v norme, celkové príznaky chýbajú, ako patologické sa dá hodnotiť len zníženie hladín TSH. (15) Tyreotoxikóza je klinický stav, pri ktorom nadmerné množstvo cirkulujúcich hormónov v plazme vyvoláva patologické prejavy v tkanivách. (17) Tyreotoxikóza môže mať rôzne (aj mimožľazové) patofyziologické príčiny (napr. Graves–Basedowova choroba, adenóm, zápal, liečivá, predávkovanie tyreoidálnymi hormónmi v snahe o zníženie váhy, ektopické zdroje hormónov), prejavy, aj terapiu. (4, 8, 17)

#### *2.2.1.1. Epidemiológia*

Prevalencia hypertyreózy podlieha zákonitostiam všeobecne platným pre tyreopatie – rizikovým faktorom je nedostatočný príjem jódu, ochorenie sa častejšie manifestuje u vyšších vekových kategórií, frekventovanejší výskyt je u ženského pohlavia. (16, 17) Výsledky farmakoepidemiologických štúdií definujú prevalenciu hypertyreózy ako cca 0,8 % na európskom kontinente a 1,3 % v Spojených štátoch amerických (USA). (17) V ČR trpí manifestnou hypertyreózou 0,2 – 0,4 % obyvateľstva, frekvencia subklinickej formy dosahuje 2 – 4 %. (15)

### 2.2.1.2. Patofyziológia

Najčastejšou príčinou hypertyreózy je Graves–Basedowova choroba (GB). Tento stav vychádza z autoimunitného podkladu, kedy sa syntetizujú protilátky proti ŠŽ – TSI (*thyroid-stimulating immunoglobulins*), ktoré vystupujú ako abnormálny stimulátor receptorov pre TSH a neustále stimulujú žľazu k produkcii hormónov. (7) TSH zároveň podporuje rast ŠŽ a vedie ku vzniku difúznej strumy. (4, 9) Vysoká hladina sekrécie hormónov spôsobená TSI následne mechanizmom spätnej väzby znižuje tvorbu TSH v adenohipofýze (1). Viacero štúdií potvrdilo možný vplyv genetiky na výskyt GB, medzi rizikové faktory patria aj stres, fajčenie, či ženské pohlavie. (17) Zatiaľ čo v oblastiach s dostatočným prívodom jódu v potrave je GB najčastejšou príčinou hypertyreózy (až z 80 %), v oblastiach s jódom deficitom a u starších osôb prevládajú ďalšie možné patofyziologické podklady – toxická multinodulárna struma a toxický adenóm ŠŽ, ktorý sa stal autonómny a vytvára hormóny ŠŽ bez regulácie organizmom. (17, 19) Zriedkavo sa jedná o tzv. centrálnu hypertyreózu, pri ktorej dochádza k zvýšenej produkcii TSH. (9) Tyreotoxikóza ale vždy nemusí vychádzať z hypertyreózy. Zvýšená hladina hormónov môže byť aj následkom ich uvoľňovania z buniek deštruovaných zápalom v počiatočných štádiách tyreoiditídy, môže byť tiež vyvolaná iatrogénne (napr. levotyroxín, lítium, amiodaron, interferón  $\alpha$ ). (9, 17)

### 2.2.1.3. Klinický obraz

Zvýšená plazmatická hladina hormónov sa prejavuje celkovými príznakmi z ich vystupňovaného pôsobenia na takmer všetky tkanivá, objavujú sa zmeny funkcie takpovediac všetkých orgánových sústav. (19) Keďže príčiny tyreotoxikózy môžu byť rôzne, rozlišujeme symptómy objavujúce sa všeobecne a prejavy typické len pre určité etiológie. (8) Napríklad u GB stimulácia receptorov pre TSI na intraorbitálnych tukových bunkách a pojivových bunkách okohybných svalov vedie k patologickej kumulácii kolagénu a glykosaminoglykánu, čo podmieňuje vznik exoftalmu a porúch videnia (diplópia). Tento stav sa vyskytuje približne u 20 % pacientov s GB. (19) Nevyskytuje sa však u adenómu, ktorý na rozdiel od GB nemá podklad v autoimunitnom zásahu a nevznikajú pri ňom protilátky voči TSH receptoru. (9) U GB sa tiež môže vyskytnúť dermopatia, prejavujúca sa ako pretibiálny myxedém. (4)

Prehľad zvýšeného pôsobenia hormónov na jednotlivé systémy uvádza Tabuľka č. 1. (4,7,9,20,21) Charakteristické je zvýšenie bazálneho metabolizmu s nadmerným uvoľňovaním tepla, vzhľadom k dilatácii arteriol a kapilár je typickým nálezom opotená teplá koža. (17, 19) Mení sa metabolizmus kostí, hormóny podporujú resorpciu kostí, zvýšená plazmatická hladina kalcia spätoväzobne inhibuje produkciu parathormónu v prištítnych telieskach, podporuje sa vylučovanie vápnika a vzniká osteoporóza. (20) Hormóny zvyšujú úroveň bazálneho metabolizmu, urýchľujú obrat živín. (7) Napriek tomu, že pacient má zvýšený pocit hladu a prijíma dostatok potravy, uberá na váhe, rýchly posun tráveniny zamedzuje vstrebávanie živín. Keďže hormóny mobilizujú živiny (vrátane tukov) ako zdroje energie, plazmatická hladina cholesterolu a triacylglycerolov (TAG) pod ich vplyvom klesá. (19) Výrazné sú účinky hormónov na kardiovaskulárny systém (KVS). Zcitlivujú srdce k účinkom katecholamínov, majú pozitívne chronotropný a inotropný účinok, spôsobujú zvýšenie systolického krvného tlaku. Hodnota diastolického tlaku je naopak znížená, zvýšený bazálny metabolizmus totiž vedie k produkcii väčšieho množstva vazodilatačných katabolitov. Tyreotoxikóza urýchľuje duševné pochody, v centrálnej nervovej sústave vyvoláva zvýšenú dráždivosť na podnety. Tieto symptómy sú zvyčajne výraznejšie u pacientov so súčasne diagnostikovaným psychiatrickým ochorením,

hormonálna nerovnováha môže tieto prejavy ešte zhoršovať. (20) V periférnom nervstve sa urýchľuje priebeh napínacích svalov, čo sa v diagnostike využíva pri posudzovaní reflexu Achillovej šľachy. (19) Významný je aj vplyv hormónov na reprodukčný systém človeka, pod vplyvom hormónov dochádza k zvýšenej koncentrácii globulínu viažuceho sexuálne hormóny, čo má za následok zníženú koncentráciu voľných sexuálnych hormónov. (20)

Vo väčšine prípadov sa porucha prejaví aj hyperpláziou ŠŽ, žľaza sa stáva hmatnou alebo viditeľnou, vzniká struma. (8, 21) Sonograficky zistiteľný objem žľazy dokazujúci prítomnosť tejto patológie nie je jednoznačný, udávajú sa hodnoty cca nad 18 ml u žien a nad 22 ml u mužov. (8) Prítomnosť a veľkosť strumy závisí na príčine hypertyreózy. Toxická multinodulárna struma je väčšia než struma u GB, veľkosť strumy pri miernych zápalových ochoreniach ŠŽ značne kolísá, u subakútnej tyreoiditídy je zas struma väčšia a bolestivá. (21) Pri hypertyreóze je struma malá, tvrdá a pod vplyvom zvýšeného prekrvenia teplá. (19) Struma zväčšujúca svoj objem môže postupne utlačovať tracheu a spôsobovať dýchacie problémy. (20) Klinická manifestácia stavu vykazuje značnú variabilitu v závislosti na závažnosti ochorenia, dĺžke a príčinách choroby, veku a pohlaví pacienta, či jeho komorbiditách. Vo všeobecnosti sú príznaky u starších pacientov menej výrazné (tzv. apatetická forma), riziko kardiovaskulárnych komplikácií je u nich ale vyššie. Pacienti nad 60 rokov trpiaci hypertyreózou majú v porovnaní so svojimi rovesníkmi bez hypertyreózy až trikrát vyššiu šancu atriálnej fibrilácie a z nej vyplývajúceho rizika embolickej príhody či zlyhania srdca. (4, 17) U mladších vekových kategórií naopak prevládajú symptómy ako intolerancia tepla, tremor, či nervozita. (20)

Komplikácie dekompenzovaného stavu vyplývajú z účinkov hormónov. Rizikové je hlavne pôsobenie hormónov na kardiovaskulárny systém s rizikom atriálnej fibrilácie, embolizácie, ischemickej choroby, sínusovej tachykardie, trombotizácie, či kardiovaskulárneho kolapsu. Nebezpečné môže byť aj znižovanie hmotnosti a riziko progresu osteoporózy. (18)

Menej častou, ale o to závažnejšou komplikáciou je vystupňovanie tyreotoxikózy do stavu tyreotoxického krízy, pri ktorej dochádza vplyvom náhlej elevácie koncentrácie účinných hormónov k ohrozeniu života pacienta za hlavných prejavov hyperpyrexie a stimulačných účinkov hormónov na kardiovaskulárny a tráviaci systém. Následná dehydratácia môže viesť až k hypovolemickému šoku, delíriu a kóme. Výskyt tohto stavu sa väčšinou obmedzuje na pacientov s neliečenou alebo nesprávne kompenzovanou hypertyreózou, prípadne na stresové situácie (operácie, podanie rádiojódu). (4, 19)



Tabuľka č. 1 – Klinické príznaky nadmerného pôsobenia tyreoidálnych hormónov

Sústava	Hypertyreóza
Krycia	↑ potenie, intolerancia tepla, padanie vlasov, ↑ lesk očí, lámavé nechty, GB oftalmopatia a dermopatia, tenká koža
Oporná	Hyperkalcémia → osteoporóza
Pohybová	↑ katabolizmus proteínov, negatívna dusíková bilancia, svalová slabosť až atrofia, tremor
Tráviaca	↑ motilita a sekrécia v tráviacom trakte, malabsorpcia, hnačka
Metabolizmus	↑ bazálny metabolizmus, úbytok váhy pri zachovanej chuti k jedlu, polydipsia, ↑ glukóza a voľné mastné kyseliny, ↓ cholesterol a TAG
Dýchacia	Obštrukcia trachey strumou → dyspnoe, hypoxémia, hyperkapnia, ↓ vitálna kapacita pľúc
Cievna	↑ frekvencia a kontraktilita srdca, palpitácia, tachykardia, atriálna fibrilácia, systolická hypertenzia, ↑ minútový srdcový objem
Vylučovacia	Polyúria, hyperkalciúria, enuréza detí
Nervová	Emočná labilita, nervozita, anxiozita, nespavosť, zmeny osobnosti, problémy s koncentráciou, únava, depresia
Rozmnožovacia	↓ fertilita, oligomenorea, amenorea, ↓ libido, erektilná dysfunkcia, gynekomastia (↑ konverzia testosterónu na estradiol), poruchy spermatogenézie

↑: zvýšenie, ↓: zníženie, GB: Graves–Basedowova choroba, TAG: triacylglyceroly

#### 2.2.1.4. Diagnostika

Diagnostika hypertyreózy je založená na zhodnotí celkovej anamnézy pacienta, laboratórnom vyšetrení a zobrazovacích vyšetreniach.

Dôležitými sledovanými parametrami sú obvod krku, palpačné vyšetrenie žľazy a priľahlých uzlín, tepová frekvencia, hmotnosť pacienta. Vzhľadom na vplyv genetickej predispozície tyreopatií sa tiež pátra po výskyte týchto ochorení v rodinnej anamnéze. (4, 15)

Posudzuje sa prítomnosť príznakov poruchy funkcie, prejavy toxického pôsobenia hormónov na cievny systém, psychiku, vonkajšie znaky na očiach a koži. Diagnostika hypertyreózy len na základe symptómov je ale náročná. I keď zrýchlený reflex Achillovej šľachy je charakteristický príznak hypertyreózy, prejavy nadmerného pôsobenia hormónov na kardiovaskulárny systém môžu byť modifikované súčasťou farmakoterapiou. Zvlášť u starších pacientov je vplyv hormónov na nervový systém pripisovaný iným príčinám. (9, 15)

Z týchto dôvodov má laboratórna diagnostika nezastupiteľné miesto. Ako základný ukazovateľ je stanovovaná hladina TSH v sére, ktorý sa pri diagnostike tyreopatií vďaka spätnej regulácii vyznačuje najvyššou senzitivitou a špecifitou. (4, 17) V prípade, že je jeho hodnota v norme, periférna funkčná porucha je vylúčená. (15) Ak je nameraná hodnota TSH nižšia, väčšinou potlačená pod detekčný limit < 0,02 mIU/l, nasleduje stanovenie hladín hormónov. (8, 17) V prípade subklinickej formy je hladina hormónov v norme, pri stave rozvinutej hypertyreózy sú hodnoty hormónov nadlimitné. (4) Výnimku takejto schémy diagnostiky tvoria gravidné ženy, imobilní seniori a klinicky jasné prípady, kedy sa stanovenie všetkých parametrov uskutočňuje naraz. (15)

Pri meraní hladín hormónov sa uprednostňuje vyšetrenie voľnej – *free* frakcie hormónov ( $fT_3$ ,  $fT_4$ ), ktorá na rozdiel od viazanej formy nevykazuje závislosť na hladine väzobných proteínov a faktorov, ktoré ich množstvo ovplyvňujú ( $\uparrow$  = estrogény, gravidita;  $\downarrow$  = nefrotický syndróm, kortikoidy). (4, 8)

Priemerné laboratórne hodnoty udáva Tabuľka č. 2. Je ale dôležité upozorniť na fakt, že hodnoty sa môžu líšiť v závislosti na použitej metóde a laboratóriu a sú ovplyvnené aj ďalšími faktormi – v prvom trimestri gravidity je vplyvom ľudského choriového gonadotropínu hodnota TSH nižšia, od cca 40. roku života narastá každých 10 rokov o približne 0,3 mIU/l. (15, 22)

Podozrenie na autoimunitný podklad poruchy potvrdzuje prítomnosť protilátok, sledujú sa hladiny protilátok proti tyreoglobulínu (Tg–Ab), tyreoperoxidáze (TPO–Ab) a pre GB špecifické protilátky proti receptoru pre TSH (TRAK). (4, 9) Monitorovanie TRAK je v súčasnosti využívané čoraz častejšie, a to na priebežné sledovanie stavu pacientov po vysadení tyreostatík a na detekciu fetálnej a neonatálnej tyreotoxikózy u detí žien s GB vzhľadom na fakt, že protilátky prechádzajú placentou. (17)

Obsah jódu v moči pod 50  $\mu\text{g/l}$  poukazuje na jeho akútny nedostatok v organizme. (9)

Základom zobrazovacích a pomocných vyšetrení je ultrasonografia (UT). Umožňuje získať informácie o veľkosti žľazy, jej štruktúre, pri použití dopplerovského zobrazenia i posúdenie zvýšeného prekrvenia, po zobrazení cýst umožňuje priebeh punkčnej biopsie (FNAB, *fine needle aspiration biopsy*) s následným cytologickým vyšetrením vzorku. (4, 9) Oproti v minulosti preferovanému rádiojódu sa dnes dostáva do popredia kvôli vyššej presnosti, nižšej cene a výhode absencie rádioaktívneho žiarenia. (17) Scintigrafické vyšetrenie umožňuje záchyt difúznej strumy, ktorá aktívne akumuluje rádionuklid  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  – tzv. teplé uzly. V súčasnosti slúži hlavne na diferenciálnu diagnostiku hypertyreózy. (4, 9) Na posúdenie nebezpečenstva útlaku trachey strumou slúži počítačová tomografia (CT, *computer tomography*) či röntgenový snímok. Nepriama kalorimetria dokladá zvýšený energetický výdaj. Orbitopatie sú sledované pomocou UT, CT a magnetickej rezonancie. (4)

Tabuľka č. 2 – Orientačné referenčné hodnoty tyreoidálnych markerov v sére u dospelých

TSH	0,27 – 4,20 mIU/l
$fT_4$	12,0 – 22,0 pmol/l
$fT_3$	4,0 – 6,8 pmol/l
Tyreoglobulín	< 0,9 $\mu\text{g/l}$ (po tyreoidektómii)
TPO–Ab	0,0 – 34,0 IU/ml
Tg–Ab	Podľa tyreoglobulínu
TRAK	0,0 – 1,5 U/l

*TSH: thyroid–stimulating hormone (tyreotropín),  $fT_4$ : voľný tyroxín,  $fT_3$ : voľný trijódtyronín, TPO–Ab protilátky proti tyreoperoxidáze, Tg–Ab: protilátky proti tyreoglobulínu, TRAK: protilátky proti receptoru TSH*

#### 2.2.1.5. Terapia

Možnosti liečby hypertyreózy sú podávanie tyreostatik, rádiojódu a operácia. Výber závisí na klinickom stave pacienta, očakávanej dĺžky života, i preferenciách lekára a štandardnými postupmi v danej geografickej oblasti. Kdežto rádioterapia je metódou voľby v USA, na európskom kontinente sú preferované tyreostatiká. (17) V prípade adenómu či toxickej

multinodulárnej strumy sa ale aj tu na odstránenie patologického ložiska využíva operačný postup a rádiojódom. (11)

Tyreostatiká – propyltiouracil (PTU), tiamazol (metimazol, TMZ) a jeho prekursor karbimazol (KAR) sú deriváty tiomočoviny, ktoré blokujú syntézu a výdaj hormónov žľazou. Po aktívnom transporte do žľazy v nej blokujú oxidatívnu jodáciu tyrozínových zvyškov, pôsobia imunosupresívne, PTU navyše inhibuje periférnu premenu  $T_4$  na  $T_3$ . (4, 9). Keďže však nemajú vplyv na už vytvorené a uskladnené hormóny, nástup ich klinického účinku nie je okamžitý, ale pohybuje sa v ráde niekoľkých týždňov. (4)

V minulosti používaný chloristan draselný, inhibujúci jodidovú pumpu, sa už pre pomerne nízku účinnosť a riziko aplastickej anémie nepoužíva. (8, 9)

Za základ terapie je pokladaný TMZ, ktorý existuje aj v injekčnej forme na riešenie akútneho stavu. (4, 17) Oproti PTU má TMZ výhody v nižšej frekvencii nežiaducich účinkov, lepšej účinnosti, dlhšiemu polčasu a z toho vyplývajúcej dávkovaniu jedenkrát denne. (17) Vzhľadom na jeho potenciálny teratogénny efekt sa ale neodporúča v počiatočnom období gravidity, kedy je preferovaný PTU, ktorý neprestupuje placentou a predstavuje tak nižšie riziko pre plod. Súčasný konsenzus stanovuje používanie PTU v prvom trimestri tehotenstva s následným pokračovaním v terapii TMZ, ktorý vykazuje nižšie riziko hepatotoxicity. (17, 23)

Liečba môže byť vedená v dvoch prístupoch. Tým prvým je titrácia, pri ktorej sa pravidelnými kontrolami snaží doceliť eutyreózu pri použití čo najnižšej možnej dávky liečiva. Druhá možnosť je založená na princípe blokovania hormónov vyššími dávkami s nutnosťou súbežnej substitučnej hormonálnej terapie. Vzhľadom na nižší výskyt nežiaducich účinkov sa ako výhodnejšia možnosť zdá byť postupná titrácia dávky. (17)

Dávka tyreostatík závisí na závažnosti hypertyreózy a veľkosti ŠŽ. Vysoká útočná dávka sa po stabilizácii stavu postupne znižuje a prechádza na dávku udržovaciu. Používané dávky uvádza Tabuľka č. 3. (4, 8)

Tabuľka č. 3 – Nasadzovacie a udržovacie dávky tyreostatík

	Nasadzovacia denná dávka	Udržovacia denná dávka
KAR	30 – 40 mg	10 – 15 mg
TMZ	30 – 60 mg	5 – 15 mg
PTU	300 – 600 mg	50 – 150 mg

KAR: karbimazol, TMZ: tiamazol (metimazol), PTU: propyltiouracil

V počiatočnej liečbe sa ku farmakoterpii väčšinou pridávajú betablokátory, ktoré eliminujú prejavy toxického pôsobenia hormónov na KVS. (9)

Po stabilizácii choroby sa ďalší vývoj terapie odvíja od klinického stavu pacienta. U mladších vekových kategórií s malou strumou a bez výraznej oftalmopatie sa často darí dosiahnuť dlhodobú remisiu umožňujúcu postupné vysadenie terapie, v opačných prípadoch a pri adenóme je konečným riešením chirurgický zásah. Rizikom vysadenia liečby je možnosť relapsu vyžadujúceho opätovné nasadenie liečby, u polymorbídnych geriatrických pacientov aj preto uprednostňujeme ponechanie jednej dennej dávky tyreostatika. (8, 9)

Nežiaduce účinky terapie nie sú časté, objavujú sa hlavne na začiatku liečby. (4, 17) S výskytom u približne 5 % pacientov boli hlásené gastrointestinálne problémy, pruritus a artralgie. Najnebezpečnejším rizikom terapie je možný výskyt agranulocytózy vyžadujúcej vysadenie tyreostatika, objavuje sa ale vzácne (do 0,3 %). (17) Hepatotoxický účinok liečiv sa môže

prejaviť ako hepatitída (častejšie u KAR a TMZ), výskyt cholestázy a zlyhania pečene je u jednotlivých látok podobný. (24) Z týchto dôvodov sa pred nasadením terapie vyšetruje krvný obraz a stav hepatálnych funkcií pacienta. (15)

Ďalšou možnosťou terapie je podanie rádiojódu <sup>131</sup>I, ktorý predstavuje efektívnu a ekonomicky nenáročnú alternatívu liečby, jeho nevýhodou je ale nutnosť aplikácie v špecializovaných centrách nukleárnej medicíny. (8) Účinok tejto metódy spočíva v selektívnom vychytaní perorálne podaného rádiojódu žľazou, v ktorej následne ožiarenie spôsobí útlm aktivity a zmenšenie veľkosti. (4) V niektorých prípadoch, zvlášť u starších polymorbídnych pacientov, sa pred a po aplikácii rádiojódu odporúča aj podanie TMZ. Kontraindikáciu tejto liečby predstavuje kvôli nebezpečenstvu vyvolania hypotyreózy u plodu gravidita, laktácia, podozrenie na nádorové bujenie žľazy, vzhľadom na možné zhoršenie orbitopatie sa neodporúča ani pacientom s pokročilým poškodením očí pri GB. Iné nežiaduce účinky sú len vzácne, zriedkavo sa môže vyskytnúť tyreoiditída, rovnako hrozí aj vývoj prechodnej hypotyreózy nasledovanej hypertyreózou. (17) Nevýhodou predstavuje tiež pomalý nástup účinku, klinicky sa prejavujúci až za 2 – 3 mesiace. (4)

Konečným riešením stavu je strumektómia. V praxi sa dáva prednosť vyoperovaniu celej žľazy s následnou substitúciou hormónmi, odobranie len časti tkaniva sa vyznačuje sklonom k recidívam. Pred výkonom sa pacientom podávajú tyreostatiká a jód, ktorý zníži prekrvenie žľazy. Rizikom operácie je možnosť poškodenia okolitých nervových štruktúr, hlasiviek a prišitých teliesok s nutnosťou korekcie hypokalcémie. Použitiu tejto metódy v tehotenstve by malo predchádzať dôkladné zváženie, pri odôvodnenosti rozhodnutia sa operácia plánuje na druhý trimester gravidity. (4, 17)

## **2.2.2. Hypotyreóza**

Znížená funkcia ŠŽ – hypotyreóza, je klinický syndróm vychádzajúci z deficitu hormónov ŠŽ v organizme. (8) Primárna hypotyreóza je definovaná nízkou plazmatickou hladinou tyreoidálnych hormónov pri zvýšenej koncentrácii TSH, pri subklinickej forme je patologicky zmenená len koncentrácia TSH. Pri centrálnej forme hypotyreózy sú znížené hladiny hormónov, zvýšenie hladiny TSH však chýba. (7, 25)

### *2.2.2.1. Epidemiológia*

Prevalencia manifestnej hypotyreózy dosahuje 0,1 – 2 %, výskyt subklinickej formy je častejší, priemerne dosahuje 4 – 10 %. (25) Neovplyvniteľnými rizikovými faktormi sú opäť ženské pohlavie a vyšší vek, hypotyreóza je v našich podmienkach diagnostikovaná takmer pätine žien nad 60 rokov. (9). Incidencia kongenitálnej hypotyreózy je cca 1:4000, vďaka plošnému screeningu novorodencov a následnom promptnom zahájení liečby je ale ich prognóza väčšinou priaznivá. (26)

### *2.2.2.2. Patofyziológia*

V patofyziologickom podklade hypotyreózy hrá úlohu viacero rozličných faktorov. Vhodná terapia vyžaduje presnú diagnostiku príčiny a zohľadnenie celkového stavu pacienta vrátane súčasnej medikácie. (27)

Podľa charakteru príčiny sa rozlišujú dve základné formy hypotyreózy, a to periférna (primárna), kedy je príčina lokalizovaná priamo v ŠŽ, a centrálna, kedy sú poškodené nadradené centrá – hypofýza pri sekundárnej a hypotalamus pri terciárnej forme hypotyreózy. (19) Najčastejšou príčinou primárnej formy je Hashimotova tyreoiditída (HT), pri ktorej

chronický autoimunitný zápal ničí funkčný parenchým ŠŽ. (4) Vyvolávajúcimi faktormi môžu byť aj deficit jódu v potrave, nádorové bujenie žľazy a hypofýzy, podanie liečiv (napr. amiodaron, lítium, rádiojódu, tyreostatiká), chirurgické odstránenie žľazy, či vrodené abnormality. (4, 9) Špecifickým prípadom je hypotyreóza spôsobená poruchou periférnej premeny  $T_4$  na  $T_3$ . (19)

### 2.2.2.3. Klinický obraz

Klinický obraz nedostatku tyreoidálnych hormónov je daný vekom. Čím mladší organizmus je ich defektom postihnutý, tým sú následky horšie. (19) V dospelosti sú príznaky spočiatku menej výrazné, ich nešpecifickosť hlavne u starších pacientov sťažuje správnu diagnostiku, pri adekvátnej liečbe sú zmeny reverzibilné. (4) Deficit hormónov u novorodencov spôsobuje ireverzibilné poruchy rastu a psychického vývoja, neliečený stav vedie k výraznej mentálnej retardácii, kretenizmu, chybný vývoj kostí a svalov vedie k typickému habitu. (7)

Súhrn klasických príznakov nedostatku hormónov ŠŽ udáva Tabuľka č. 4. Typické je spomalenie metabolických procesov, reflexu Achillovej šľachy, akumulácia edémových mukopolysacharidov v interstíciu vedie ku zhrubnutiu kože a vzniku myxedému. Kvôli spomalenej premene karoténu na vitamín A sa koža sfarbuje do žltá, pri súčasnom poškodení drene nadobličiek sa objavuje hyperpigmentácia. (19, 28) Nedostatočný kalorigénny účinok hormónov podmieňuje znížené potenie a zimomravosť pacientov. (28) Zvýšená hladina lipidov urýchľuje rozvoj aterosklerózy. (7) Pod vplyvom zvýšenej hladiny TSH pri primárnej forme dochádza k vzniku strumy. (19) Menej častými symptómami, objavujúcimi sa hlavne pri závažných formách hypotyreózy, sú syndróm karpálneho tunela, spánkové apnoe, či hyperplázia hypofýzy. (27) Perniciózna anémia sa vyskytuje asi u 10 % pacientov, celiakia sa u pacientov s hypotyreózou vyskytuje štyrikrát častejšie než v populácii bez tyreopatie. (28)

Klinická manifestácia hypotyreózy je ovplyvnená závažnosťou nedostatku hormónov aj ďalšími prebiehajúcimi ochoreniami. Pri centrálnej hypotyreóze sa ku príznakom nedostatku tyreoidálnych hormónov pridávajú aj symptómy hypogonadizmu a insuficiencie nadobličiek, ktoré môžu príznaky nedostatku hormónov ŠŽ maskovať. (28) Tyreoidálnej substitúcii musí v tomto prípade predchádzať doplnenie kortizolu, aby sa minimalizovalo riziko Addisonovej krízy. (4)

Závažným javom sprevádzajúcim hypotyreózu je aj zníženie clearance mnohých liečiv (napr. antikoagulanciá, antiepileptiká, hypnotiká, opioidy), čo potencuje ich toxicitu. S nasadením substitučnej hormonálnej terapie je vzápätí účinok niektorých liečiv znížený. (28)

Akútnu komplikáciu hypotyreózy predstavuje myxedémová kóma. Vyvolávajúcou príčinou môže byť trauma, infekcia, prechladnutie, svojvoľné podanie hypnotík či opiátov. (28) Príznakmi tohto stavu sú hypotermia, bradykardia, hypotenzia, hypoventilácia, pokles hladiny sodíka a glukózy. Terapia si okrem substitúcie hormónov a úpravy základných životných funkcií vyžaduje reguláciu acidobázickej a metabolickej rovnováhy. (4)

Tabuľka č. 4 – Klinické príznaky nedostatočného pôsobenia tyreoidálnych hormónov

Sústava	Hypotyreóza
Krycia	Myxedém, bledá suchá hladká koža, vypadávanie ochlpenia, tenké krehké nechty a vlasy, pruritus
Pohybová	Bolesť svalov a kĺbov, hypotónia, kŕče svalov, ↑ kreatínkinázy, ↑ transaminázy
Tráviaca	↓ bazálny metabolizmus, zápcha
Metabolizmus	↑ TAG a cholesterol → ateroskleróza, hyponatrémia, retencia tekutín, ↑ hepatálnych enzýmov, ↓ glukóza, retencia tekutín, ↑ hmotnosť
Dýchacia	Dušnosť pri námahe, hypoventilácia, hypoxia, hyperkapnia, hyperhomocysteinémia
Cievna	Bradykardia (< 60 tepov/minúta), ↑ diastolický tlak, makrocytárna anémia, hypokoagulačný stav
Nervová	Únava, letargia, nevykonnosť, apatia, depresia
Rozmnožovacia	Poruchy menštruačného cyklu, ↑ TSH u primárnej hypotyreózy zvyšuje sekréciu prolaktínu, galaktorea, ↓ fertilita, ↑ riziko spontánneho abortu, ↓ libido, poruchy erekcie a ejakulácie
Špecifické symptómy	Pleurálne a perikardiálne výpotky, ↓ telesná teplota, hrubý hlas, netolerancia chladu, spomalená reč a pohyby, redukovaná mimika

↑: zvýšenie, ↓: zníženie, TAG: triacylglyceroly, TSH: thyroid-stimulating hormone (tyreotropín)

#### 2.2.2.4. Diagnostika

Kvôli nešpecifickým klinickým príznakom je diagnostika hypotyreózy založená hlavne na laboratórnych nálezoch. Primárnym testom pre stanovenie tyreoidálnej dysfunkcie je meranie TSH. Pri potvrdení jeho zvýšenej hladiny sa meranie opakuje spoločne so stanovením  $fT_4$ , ktoré určí typ poškodenia, ako udáva Tabuľka č. 5. (25, 27)

Tabuľka č. 5 – Laboratórna diagnostika jednotlivých typov hypotyreózy

TSH	$fT_4$	Hypotyreóza
↑	↓	Primárna
↑	Norma	Subklinická
Norma alebo ↓	↓	Centrálna

TSH: thyroid-stimulating hormone (tyreotropín),  $fT_4$ : voľný tyroxín, ↑: zvýšenie, ↓: zníženie

Pri diagnostike je dôležité odlíšiť hypotyreózu primárnu od centrálnej, pri druhej možnosti rozlíšenie sekundárnej a terciárnej formy. Primárna forma predstavuje 95 % všetkých prípadov hypotyreózy. (25) Pri centrálnej hypotyreóze sa kvôli absencii zvýšenia hladiny TSH pri diagnostike používa TRH-test, pri ktorom sa sleduje zvýšenie TSH po podaní TRH v intervaloch 0, 20, resp. 30 minút po podaní. (8) Meranie TSH rovnako neodhalí výskyt kongenitálnej centrálnej hypotyreózy (KCH). Používanie metód špecificky zameraných na toto ochorenie je ale predmetom polemiky, keďže výskyt KCH je zriedkavý a nepredpokladá sa závažný stupeň poškodenia. Štandardom teda zostáva meranie TSH,  $fT_4$  a TBG metódou suchej kvapky. (26, 29) Diagnostika na základe vonkajších symptómov je len obmedzená, v prvých mesiacoch života príznaky nemusia byť výrazné, nedostatok hormónov v organizme dieťaťa je dočasne prirodzene substituovaný materským mliekom a prejaví sa až po odstavení. (7)

Pri potvrdení tejto diagnózy majú novorodenci väčšinou deficit aj ďalších hypofyzárnych hormónov (adrenokortikotropín, rastový hormón). V posledných rokoch sa do popredia dostáva genetický screening, keďže u 5 % novorodencov s KCH bola identifikovaná genetická mutácia. (26, 29)

Hodnota  $T_3$  sa nestanovuje, keďže väčšinou kvôli up-regulácii dejdózy a hyperstimulácii zvyšku funkčného tkaniva žľazy pod vplyvom zvýšeného TSH zostáva v norme. Štandardom nie je ani meranie TPO–Ab. Odber krvi pri monitorovaní pacientov na substitučnej terapii by mal prebiehať pred podaním hormónu, ktorý by inak spôsoboval falošne zvýšené hodnoty. (27)

Za zvýšenú hodnotu TSH sa všeobecne pokladá hodnota nad 4 – 5 mIU/l. (25) Pri jeho stanovovaní je ale nutné zohľadniť faktory, ktoré môžu jeho koncentráciu ovplyvňovať. Zvyšuje sa v období rekonvalescencie po netyreoidálnych chorobách, pri rezistencii ŠŽ na TSH, hypofyzárnom adenóme, prítomnosti protilátok (reumatický faktor, TRAK), či adrenálnej insuficiencii. Mierne zvýšenie TSH je tiež fyziologickým príznakom starnutia. Zníženie hladiny TSH je typické pre prvý trimester gravidity, u hospitalizovaných pacientov s akútne prebiehajúcim ochorením, pri anorexii, či po podaní dopamínu a glukokortikoidov. (27)

Ku tyreoidálnym parametrom sa pri potvrdení diagnózy pridávajú ďalšie laboratórne známky ochorenia – zvýšený cholesterol, lipidy, transamináza, kreatínfosfokináza, ďalej zmeny EKG krivky a predĺženie reflexu Achillovej šľachy. Diagnostiku môže sťažovať podobnosť prejavov s rôznymi internými ochoreniami, zvlášť nebezpečná je zámena s aterosklerózou a poškodením myokardu. (8) Vyšetrenie je doplnené zobrazovacími metódami – UT umožňuje posudzovať veľkosť žľazy a histologické zmeny tkaniva. (4)

Názory na preventívne screeningové vyšetrenie tyreoidálnych funkcií u asymptomatických jedincov sa v odborných kruhoch rôznia. Zhodujú sa v možnosti jeho oprávnenia u osôb, ktoré majú predpoklady pre zvýšené riziko hypotyreózy – iné autoimunitné ochorenia, výskyt patológií ŠŽ v prvostupňovom príbuzenstve, vyšší vek, psychiatrické ochorenia, podávanie liečiv ovplyvňujúcich činnosť ŠŽ (napr. amiodaron, lítium), rádioaktívne ožiarenie krku. (25, 27) Preventívne vyšetrenie v gravidite má byť takisto uskutočnené u rizikových žien. (15) Za východiskový parameter sa odporúča meranie TSH. (27)

#### 2.2.2.5. Terapia

Liečba hypotyreózy je založená na substitúcii chýbajúcich hormónov. V minulosti používané biologické preparáty (sušená ŠŽ prasiat a hovädzieho dobytky) sa pre alergizujúci potenciál a neštandardný obsah hormónov už takmer nepoužívajú, do popredia sa dostali syntetické hormóny. (8, 27)

Za základ terapie je považovaný levotyroxín (LTX). Jeho benefitmi sú dlhodobá skúsenosť, účinné ovplyvnenie symptómov, vyhovujúci profil vedľajších účinkov, perorálne podanie, dobrá absorpcia, v neposlednom rade tiež priaznivá cena. (30) Vzhľadom k jeho dlhšiemu polčasu (5 – 9 dní) je štandardne podávaný v dávke jedna tableta denne. (30, 31). V niektorých prípadoch sa indikuje podávanie sedemdňovej dávky raz týždenne. Tento prístup vychádza z faktu, že pre zachovanie účinku nie je dôležitá vždy rovnaká denná dávka, podstatná je celková dávka za týždeň. (15) Výhodou je aj ponechanie tzv. biologickej poistky umožňujúcej organizmu prispôbovať premenu na  $T_3$  podľa aktuálnych podmienok. (8) Liečba má za cieľ ovplyvniť symptómy choroby a normalizovať hladinu TSH, a to pri zabránení nežiaducich prejavov predávkovania. (30)

Terapiu je nutné nastavovať individuálne s ohľadom na osobnú anamnézu pacienta, polyfarmakoterapiu, stupeň a dĺžku trvania hypotyreózy, zmenám v terapii by malo predchádzať dôsledné laboratórne a klinické vyšetrenie. (8) Dávku hormónu je potrebné upravovať tiež s ohľadom na vek (starší pacienti potrebujú o 20 – 25 % nižšiu dávku na kilogram hmotnosti), pohlavie (ženy potrebujú vyššie dávky) a telesnú konštitúciu. (27) U mladších pacientov bez pridružených chorôb je počiatočná dávka LTX 50 µg/deň, za kontrolovania stavu po 4 – 6 týždňoch stúpa dávka na dvojnásobok tak, aby sa dosiahlo uspokojivé zníženie TSH, optimálna dávka je nastavená cca za 2 až 3 mesiace liečby. (4, 8) Keďže hormón zvyšuje energetické nároky organizmu, zvýšená záťaž srdca by mohla byť nebezpečná u jedincov s ochorením KVS. (28) Preto sa u starších pacientov s častým výskytom aterosklerotických komplikácií volí úvodná dávka 12,5 – 25 µg/deň, postupne navyšovaná podľa hodnoty TSH. (27) U niektorých pacientov sa plnú kompenzáciu choroby nepodarí dosiahnuť a je nutné akceptovať stav na hranici eu-hypotyreózy (TSH > 10 – 20 mIU/l). (8) Substitučná dávka pri terapii tehotných žien sa navyšuje o 25 – 50 %. (15)

Plne substitučná dávka pri absencii vlastnej sekrécie hormónov je približne 1,6 µg/kg/deň. Po dosiahnutí stabilizovaného stavu stačia pravidelné kontroly po 6 – 12 mesiacoch. (15) Zmeny terapie by sa mali riadiť hladinami TSH, symptómy sú pre nižšiu špecifitu a senzitivitu len doprovodným vodítkom. (30)

Pri nastavovaní terapie je dôležité eliminovať nežiaduce účinky s obrazom tyreotoxikózy, nebezpečenstvo predstavuje hlavne atriálna fibrilácia a riziko osteoporózy, zvlášť u postmenopauzálnych žien, ak hladina TSH klesne pod 0,1 mIU/l. (9, 30)

Použitie T<sub>3</sub> na liečbu hypotyreózy by malo byť vyhradené pre špecifické prípady pod vedením skúseného endokrinológa. (30) Kvôli priamemu periférnemu pôsobeniu je indikovaný len pri potrebe promptného dosiahnutia eutyreózy pred operáciou mimo oblasť ŠŽ a pri poruche deejodácie T<sub>4</sub> na T<sub>3</sub>. (8) Pre jeho krátky polčas (1 deň) sa aplikuje častejšie než T<sub>4</sub> (2 – 3 krát denne), jeho hladina v porovnaní s T<sub>4</sub> tiež výraznejšie kolíše. (4, 31, 32)

U približne 10 – 15 % pacientov sa stav nedarí dostať pod kontrolu samotným podávaním LTX. Možnosťou pre nich sú kombinované preparáty obsahujúce LTX a T<sub>3</sub> v pomere 20 – 13:1. (32) Kombinovaná terapia nemá podložené klinické dôkazy o vyššej účinnosti než samotný LTX, mala by byť rezervovaná na situácie, kedy má adherentný pacient užívajúci samostatnú terapiu napriek normalizácii TSH klinické ťažkosti. Táto liečba sa neodporúča v období tehotenstva a pri výskyte arytmií, rovnako sa v nej nemá pokračovať, ak po troch mesiacoch od nasadenia terapie pacient nepociťuje zlepšenie stavu. (30)

Pri liečby centrálnej hypotyreózy sa nasadzuje plná dávka 1,6 µg/kg/deň, keďže však pri laboratórnom stanovení chýba zvýšenie TSH typické pre primárnu poruchu, pri substitúcii sa riadime hladinami fT<sub>4</sub>. Z dôvodu poškodenia vyšších centier a teda deficitu nielen tyreoidálnych, ale aj ďalších hormónov, treba pred nasadením LTX znormalizovať stav doplnením kortizolu, inak hrozí Addisonská kríza. (4, 27)

Neliečená hypotyreóza v tehotenstve môže viesť k riziku spontánneho potratu, predčasného pôrodu, hypertenzie ženy, preeklampsie, popôrodného krvácania, nízkej pôrodnej váhy dieťaťa a jeho spomalenému intelektuálnemu a psychomotorickému vývoju. Keďže pre vývoj CNS je primárne dôležitý T<sub>4</sub>, v terapii hypotyreózy v gravidite sa používa výhradne samotný LTX, obvykle v plnej dávke. (15, 27)



Používanie doplnkov stravy v prevencii a terapii tyreopatií nemá dostatok vedeckých dôkazov, neodborné podávanie jódových prípravkov navyše môže viesť až k tyreotoxikóze, resp. hypotyreóze. (30) Potenciálne podložený efekt sa môže pripisovať selénu, ktorý ako esenciálny minerál a antioxidant môže priaznivo pôsobiť proti autoimunitným procesom, hoci v rámci štúdií sa nepodarilo preukázať evidentné zmeny na morfológii ŠŽ pri UT kontrole. (27)

### 2.2.3. Tyreoiditídy

Tyreoiditídy predstavujú heterogénnu skupinu ochorení rôznej etiológie, epidemiológie a klinickej symptomatiky, ktorých spoločným rysom je určitý stupeň zápalového poškodenia ŠŽ. (8) Klasifikáciu tyreoiditíd na základe časového charakteru klinického priebehu udáva Tabuľka č. 6. (4)

Tabuľka č. 6 – Tyreoiditídy podľa časového charakteru

Akútna	Hnisavá
Subakútna	De Quervainova Tichá Popôrodná
Chronická	Hashimotova Riedelova

Prevalencia jednotlivých typov zápalu v populácii sa líši, priemerne sa udáva hodnota 1 – 3 %, u žien v pokročilom veku až 5 – 15 %. (8) V klinickom obraze sa väčšinou dajú odlíšiť tri fázy ochorenia. V úvode sa objavujú príznaky hypertyreózy neregulovaným uvoľňovaním T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> zo zápalom deštruovaných folikulárnych buniek. Po vyčerpaní zásob hormónov, spravidla po 2 – 6 týždňoch, nasleduje fáza hypotyreózy, ktorá je zväčša prechodná a funkcia ŠŽ sa normalizuje. (33)

#### 2.2.3.1. Akútna hnisavá tyreoiditída

Jedná sa o pomerne vzácnu formu tyreoiditídy, pri ktorej dochádza k šíreniu infekcie do ŠŽ z iných ložísk krvnou cestou alebo cez fistulu. (4, 33) V žľaze potom dochádza k vzniku abscesu s celkovými prejavmi. (4) Pri etiopatogenézi sa podieľa viacero rôznych infekčných agens, najčastejšie sú to baktérie rodu *Staphylococcus*, *Streptococcus* a *Pneumococcus*. (34) Ďalšie patogény (mykobaktérie, huby, *Pneumocystis*) sa vyskytujú skôr u imunokompromitovaných pacientov a prechádzajú viac do chronicity. (33)

Klinické symptómy ochorenia sa objavujú náhle, výrazná je bolestivosť a citlivosť krku pri pohmate sprevádzaná celkovými znakmi zápalu – zvýšená teplota, chrípkové príznaky, teplotná erytematózna koža. Objavuje sa asymetrické zdureníe ŠŽ, jej funkcia ale nebýva zmenená. (8, 33) Lokálny zápal tiež môže viesť k prejavom dysfágie a dysfónie. (34)

Pri diagnostike sa využívajú výrazné laboratórne znaky zápalu (leukocytóza, ↑ sedimentácia), UT zobrazí prítomnosť dutiny (absces), aspiračná biopsia a cytologické vyšetrenie potvrdzujú prítomnosť sterilného hnisu. Pri laboratórnom stanovení nedochádza k objaveniu patologických hladín hormónov ŠŽ ani známk autoimunity. (8, 34)

Terapia stavu spočíva v nasadení antibiotík, v počiatočných fázach je preferované intravenózne podanie. Používa sa nafcilín v kombinácii s gentamicínom, prípadne cefalosporínom tretej generácie. (34) K evakuácii hnisu je využívaná chirurgická drenáž ložiska. (33)

Pri adekvátnej liečbe nastáva zhojenie *ad integrum*, možné komplikácie terapie predstavuje septikémia, obštrukcia dýchacích ciest, neskoro diagnostikovaný zápal môže viesť k prechodnej hypotyreóze. (8, 34)

#### 2.2.3.2. Subakútna de Quervainova tyreoiditída

Etiopatogenézia tohto granulomatózneho zápalu je neznáma, predpokladá sa vírusový pôvod. (7) Nasadá na akútne respiračné infekcie horných dýchacích ciest, náhly začiatok ochorenia s fázou hypertyreózy postupne prechádza cez známky hypotyreózy k normalizácii funkcie ŠŽ. (8, 33) Pri vývoji choroby hrajú rolu autoimunitné procesy spojené s prítomnosťou antigénu HLA-B35, ktorý aktivuje cytotoxické T-lymfocyty poškodzujúce bunky folikulov. (35) Prevalencia ochorenia je nízka, postihuje menej než 0,02 % populácie, zvlášť ženy v mladšom a strednom veku, najvyššiu incidenciu dosahuje počas neskorého leta a na jeseň. (34, 35)

Príznakom typickým pre túto formu zápalu je bolesť na krku, spočiatku aj unilaterálna, postupne vyžarujúca do oblastí uší, sánky, či zátylku. (4, 35) Bolesť sa zhoršuje pri prehítaní a pohyboch hlavy, pridáva sa celková únava, zvýšená teplota, dysfágia, príznaky tyreotoxikózy. (18, 34) Pri palpačnom vyšetrení je detekovateľná prítomnosť malých, mäkkých, bolestivých uzlíkov a zdurenie žľazy. (7, 8)

Testy funkcie ŠŽ výrazne kolíšu v závislosti na aktuálnej fáze choroby. (8) V počiatočnej tyreotoxikkej fáze sa objavuje ↓TSH, normálna alebo ↑ hodnota  $fT_4$  a  $fT_3$ , ↑ sedimentácia, ↑ C-reaktívny proteín (CRP), ↑ tyreoglobulín, leukocytóza. (8, 34) V ďalšom priebehu ochorenia môže stav prejsť cez obraz hypotyreózy až k remisii, pri ktorej je funkcia ŠŽ znormalizovaná. Autoprotilátky väčšinou nie su prítomné. (4) Histologický nález potvrdzuje poškodenie folikulov, granulomatózny zápal, počas hojenia dochádza k fibrotizácii tkaniva. (7) Charakteristickým obrazom pri vyšetrení punktátu sú obrovské mnohoadrové bunky. (35) UT zobrazuje hypoechogénnu nehomogénnu štruktúru žľazy, pri dopplerovskej sonografii sa zisťuje znížené prekrvenie ŠŽ. (4, 34) Na rozdiel od GB je pri fáze hypertyreózy akumulácia rádiojódu pri scintigrafickom vyšetrení znížená. (33)

Ochorenie väčšinou cez jednotlivé fázy vymizne spontánne, terapia je nasadzovaná hlavne na ovplyvnenie bolestí a symptómov. (34) Používajú sa nesteroidné antiflogistiká (aspirin, ibuprofen, naproxen), v ťažších prípadoch kortikoidy (prednison). (4) Na symptomatickú terapiu závažnejších foriem tyreotoxikózy sa môžu indikovať betablokátory (atenolol, propranolol). (35) Tyreostatika v týchto prípadoch nie sú vhodné, keďže sa nejedná o stav vyvolaný zvýšenou produkciou hormónov žľazou. LTX sa podáva počas fázy hypotyreózy. (4)

Zriedkavá nebolestivá forma ochorenia sa klinicky prejavuje podobne ako tichá tyreoiditída, rozlišujúcimi znakmi sú charakteristický obraz punktátu a neprítomnosť znakov autoimunity. (4)

Hoci vo väčšine prípadov sa zápal v priebehu niekoľkých týždňov stabilizuje, dosiahnutie úplnej remisie sa dá očakávať až v horizonte pár mesiacov. (4) Navyše, približne u 15 % prípadov stav prechádza do permanentnej hypotyreózy. (34) Výnimočná nie je ani recidíva ochorenia po opakovaných virózach. (8)

#### 2.2.3.3. Tichá tyreoiditída

Tichá (nemá, subakútna lymfocytárna, *silent*) tyreoiditída je typická nebolestivým poškodením žľazy. (33, 34) Častejšie postihuje ženy a je zodpovedná za 0,5 – 1 % prípadov prechodnej hypertyreózy, ktorá väčšinou prechádza cez fázu hypotyreózy k uzdraveniu. (36) Významná je

jej podobnosť s popôrodnou tyreoiditídou, na rozdiel od ktorej ale nie je viazaná na obdobie po pôrode, menej prechádza do stavu permanentnej hypotyreózy, menej často tiež recidivuje. (34) Etiológia ochorenia je nejasná, kvôli role autoimunity (antigén HLA-DR3) sa pokladá za variantu HT. (33, 36) Vyvolávajúcimi faktormi môžu byť extrémny príjem jódu, lítium, interleukín-2, interferón  $\alpha$ , inhibítory tyrozínkinázy. (36)

Prvotným obvyklým klinickým prejavom je mierna tyreotoxikóza, ktorá približne po dvoch mesiacoch prechádza do fázy eutyreózy alebo hypotyreózy. (4) Zápal ŠŽ sa neprejavuje bolesťou, rovnako absentujú celkové známky zápalu. (4, 8) Žľaza nie je citlivá na dotyk, zvyčajne sa ale objavuje jej mierne difúzne zväčšenie. (36)

Laboratórny nález funkcie ŠŽ závisí na aktuálnej fáze ochorenia. Pozorované sú vysoké hladiny TPO-Ab a sérového tyreoglobulínu. Parametre bielej krvnej zložky, sedimentácia a CRP sú zvyčajne v norme. Pri UT vyšetrení sa zobrazuje heterogénna hypoechogénna štruktúra žľazy, normálnej veľkosti alebo mierne zväčšená. Vo fáze hypertyreózy sa pri vyšetovaní vaskularizácie zisťuje znížené prekrvenie a znížená akumulácia rádioaktívneho jódu. (34, 36)

Z dôvodu väčšinou len prechodného mierneho poškodenia ŠŽ si situácia zvyčajne nevyžaduje nasadenie liečby. Výrazne symptomatickým pacientom by však mali byť vo fázy hypertyreózy indikované betablokátory (atenolol 25 – 50 mg denne, propranolol 40 – 120 mg denne). Vo vzácných prípadoch závažnej poruchy funkcie žľazy sú podávané glukokortikoidy. Na symptomatickú terapiu hypotyreózy slúži LTX (50 – 100  $\mu$ g denne). Úprava a vysadenie terapie sú zvažované na základe výsledkov monitorovania funkcie ŠŽ. (34, 36)

Eutyreóza sa dosahuje priemerne po 18 mesiacoch, recidíva ochorenia nie je príliš častá, približne 11 % pacientov sa ale dostáva do stavu permanentnej hypotyreózy. (34)

#### *2.2.3.4. Popôrodná tyreoiditída*

Ide o prechodnú, menej často trvalú dysfunkciu ŠŽ, ktorá sa objavuje do jedného roka po pôrode alebo potrate. (34) Postihuje približne 5 – 10 % žien, rizikovými faktormi sú zvýšená hladina protilátok, diabetes mellitus I. typu a predchádzajúci výskyt tyreoidálneho ochorenia v anamnéze. (4, 37) Klinickými príznakmi je podobná tichej tyreoiditíde, prechodná toxikóza je nasledovaná fázou hypofunkcie. (4, 33) Manifestácia ochorenia ale v menšine prípadov môže obsahovať len fázu hypertyreózy alebo hypotyreózy. Autoimunitný podklad deštrukcie ŠŽ s rolou antigénu HLA potvrdzuje možný vplyv genetiky. (37)

Symptómy hyper- a hypofunkčnej fázy ochorenia sú mierne, hlavne prvá fáza býva prehliadnutá a príznaky ako únava, strata energie, či úzkosť sú pričítané starostlivosti o novorodenca. (4, 37) Príznaky môžu byť identické s prejavmi tichej tyreoiditídy, ale v tomto prípade je možná ich väčšia variabilita. Žľaza je väčšinou zväčšená len mierne, difúzne, neprejavuje sa citlivosťou, v niektorých prípadoch sa však objavuje struma. Popôrodná tyreoiditída tiež môže viesť k zníženej produkcii materského mlieka. (37)

Laboratórna diagnostika odhalí zmeny parametrov tyreoidálnej funkcie ( $T_4$ ,  $T_3$ , TSH) v závislosti na aktuálnej fáze ochorenia,  $\uparrow$  TPO-Ab hlavne vo fáze hypotyreózy. Zvýšená sedimentácia a CRP sa objavujú len v menšine prípadov. (34, 37) FNAB odhalí lymfocytárnu infiltráciu ŠŽ. Vo fáze hypertyreózy je akumulácia rádioaktívneho jódu pri vyšetrení znížená, vzhľadom na jeho prestup do mlieka je ale nutné prerušiť kojenie na niekoľko dní po podaní rádioaktívnej látky. Keďže však fáza hypertyreózy je ľahko prehliadnutá a dokáže sa až retrospektívne po diagnostike hypotyreózy, podávanie rádiojódu nie je bežnou súčasťou vyšetrení. (37)

Prístup k terapii je podobný ako u tichej tyreoiditídy. Väčšina žien si nevyžaduje nasadenie liečby, tá je preto vyhradená na výrazne symptomatické prípady. Pri hypertyreóze sa symptomaticky podávajú betablokátory (atenolol 25 – 50 mg denne, propranolol 40 – 120 mg denne). Pri kojení je vhodnejší propranolol, ktorý je vďaka výraznej väzbe na plazmatické proteíny v mlieku obsiahnutý v menšej miere než ostatné betablokátory. (37) Vo fáze hypotyreózy sa nasadzuje LTX (50 – 100 µg denne), ak je hodnota TSH vyššia než 10mIU/l, resp. 4 – 10mIU/l u žien plánujúcich otehotnenie. (34, 37) Substitúciu sa odporúča po roku vysadiť a na základe vyšetrenia tyreoidálnych funkcií zvážiť možné vysadenie liečby. (4)

Preventívne podávanie LTX alebo jódu pacientkam so zvýšenou hladinou TPO–Ab nepreukázalo uspokojivé výsledky. Ako možnou alternatívou sa ukazuje podávanie selénu, ktorý utlmuje zápal u žien s autoimunitnou hypotyreózou a môže redukovať nebezpečenstvo popôrodnej tyreoiditídy pri zvýšenej hladine TPO–Ab v sére. Zavedenie tejto suplementácie do rutinej praxe ale vyžaduje ďalšie výskumy. (37)

Pri adekvátnej liečbe sa eutyreózu darí ustanoviť v ráde približne 18 mesiacov, 25 % pacientiek ale prechádza do stavu permanentnej hypotyreózy vyžadujúcej trvalú substitúciu LTX. Rizikovými faktormi sú enormne vysoké hladiny TSH, ↑ TPO–Ab a závažnosť hypotyroidálnej fázy v úvode ochorenia. Aj v prípade vyliečenia stavu je časté opakovanie zápalu pri ďalšom tehotenstve, udáva sa jeho výskyt až v 70 % prípadov. Ženy s epizódami recidívy majú tiež vyššie riziko prechodu do stavu trvalej hypotyreózy, preto sa v týchto prípadoch odporúča každoročné monitorovanie TSH, obzvlášť počas prvých rokov od diagnostikovania prvotného zápalového ochorenia. (34, 37)

#### 2.2.3.5. Hashimotova tyreoiditída

Hashimotova – chronická autoimunitná tyreoiditída, je najčastejšie zápalové autoimunitné ochorenie ŠŽ a najčastejšia príčina hypotyreózy. (4, 38) Prevalencia ochorenia je 1 – 2 %, až desaťkrát častejšie sa vyskytuje u žien, najviac vo veku 40 až 60 rokov. (38) Rizikové predispozície predstavuje prítomnosť autoimunitného ochorenia ŠŽ aj iných orgánov v osobnej alebo rodinnej anamnéze. Podstatou ochorenia je lymfocytárna infiltrácia a fibrotická transformácia ŠŽ. (34) Defektné T–lymfocyty a senzibilizované B–lymfocyty tvoria patologický imunitný podklad choroby. Vznikajúce protilátky proti TSH receptoru vedú k hypotyreóze, prítomné sú tiež Tg–Ab a TPO–Ab. (7)

Symptómy choroby závisia na stupni tyroidálnej dysfunkcie. Spočiatku pacient nepocíti prakticky žiadne prejavy, ŠŽ sa len zväčšuje, zápalový proces ale postupne progreduje, deštruuje funkčné tkanivo žľazy a vyvíja sa hypotyreóza. Struma môže vzniknúť pod vplyvom zvýšenej hladiny TSH, s pokračujúcim zápalom dochádza k atrofii a fibrotizácii ŠŽ. (4, 9)

Chronicita zápalu podmieňuje pozvoľný nástup klinických príznakov, včasná diagnostika teda môže byť zanedbaná. (4) Charakteristické lokálne i celkové znaky zápalu absentujú, laboratórne známky sú detekovateľné, ale ich klinický prejav je nevýrazný. (8) Ťažiskom diagnostiky je prítomnosť TPO–Ab doplnené o posúdenie klinických symptómov, laboratórnych znakov hypotyreózy a ďalších protilátok. (38) Medzi typické príznaky rozvinutej formy sa radia pocit plnosti v krku, únava, prírastok váhy, netolerancia chladu, necitlivá struma. Pri palpačnom vyšetrení sa zisťuje prítomnosť tvrdého nebolestivého symetrického zväčšenia žľazy. (34) UT zobrazí typickú hrubú hypoechogénnu štruktúru žľazy s hypervaskularizáciou, s pokračujúcou fibrotizáciou tkaniva prekrvenie ubúda. (4)

Terapeuticky sa používa LTX, ktorý zmierňuje príznaky hypotyreózy a môže zmenšiť veľkosť strumy. Nasadzuje sa v plne substitučnej dávke 1,6 µg/kg/deň, úprava dávky sa uskutočňuje s ohľadom na efektivitu liečby, eutyreóza by mala nastať do doby 6 mesiacov. (34) Dôležité je ale pravidelné monitorovanie pacienta, ochorenie zvyčajne pomaly progreduje, komplikáciu predstavuje permanentná hypotyreóza. (4, 34)

Diskutovaná je tiež možnosť spojitosti medzi HT a výskytom rakoviny ŠŽ. Vychádza z faktu, že v rôznych iných tkanivách (napr. esophagus) chronické zápalové ochorenie vedie k nádorovému bujeniu. (38) Výsledky štúdií však nie sú jednoznačné. Predpokladá sa zvýšené riziko pri dlhotrvajúcom zápale a klinicky menej manifestnom a neskoro diagnostikovanom zápale. (39) Niektoré výskumy pripisujú podiel na možnej asociácii medzi týmito ochoreniami zvýšeným hladinám Tg–Ab a za rizikový pokladajú vek pod 45 rokov. Zvýšená hladina TPO–Ab podľa nich v tomto prípade nehrá rolu a je pokladaná skôr za prediktor HT a hypotyreózy. (40)

#### *2.2.3.6. Riedelova tyreoiditída*

Chronická fibrózna Riedelova tyreoiditída je vzácna forma zápalu ŠŽ, založená pravdepodobne na autoimunitnom podklade. Charakterizovaná je extenzívnou fibrotizáciou žľazy a jej infiltráciou makrofágmi a eozinofilmi. (4, 33)

Tvorba fibrózneho väziva v žľaze vedie k jej deštrukcii, niekedy sa patologicky menia aj okolité štruktúry – retroperitoneum, mediastinum, či parafolikulárne bunky s následným výskytom hypokalciémie. (8, 34) Struma je veľmi tvrdá, asymetrická, útlak okolitých štruktúr spôsobuje kompresívne syndrómy (dyspnea, stridor, dysfágia). (4, 34) Poruchy funkcie žľazy nie sú pravidlom, väčšina pacientov zostáva v stave eutyreózy, len menšia časť sa vplyvom histologickej premeny ŠŽ dostáva do stavu hypotyreózy. (33)

Diagnostika ochorenia je založená na palpačnom vyšetrení krku, UT, scintigrafii, FNAB a zhodnotení klinických a laboratórnych znakov hypotyreózy. Vzhľadom na potenciál šírenia fibrózy do okolitých štruktúr žľazy by mali byť vyšetrené aj tieto oblasti. (8, 33)

Keďže patofyziologický podklad ochorenia nie je jasný, liečba nie je zameraná na samotný chorobný proces, ale jeho dôsledky. Fáza hypotyreózy sa substitučne lieči LTX, kortikoidy (prednison) môžu zmierniť lokálne symptómy. Prípadné chirurgické riešenie stavu je obtiažne, môže ale zmierniť príznaky útlaku trachey a pažeráku. (8, 33)

#### **2.2.4. Nádory štítnej žľazy**

Hoci je prevalencia nádorov ŠŽ v ČR relatívne nízka – cca 300 prípadov ročne – v celosvetovom merítku má ich incidencia rastúcu tendenciu a predstavujú najčastejšiu neopláziu endokrinného systému. (8, 41) Výskyt ochorenia u žien je trikrát častejší než u mužov. (42) Väčšina nádorov ŠŽ sú epiteliálne tumory vychádzajúce z folikulárnych buniek žľazy, konkrétne nádor papilárny, folikulárny a anaplastický. Papilárny a folikulárny karcinóm sa radia medzi diferencované karcinómy. Medulárny karcinóm vzniká z parafolikulárnych – C–buniek. (43) Lymfómy v oblasti ŠŽ väčšinou vznikajú na podklade chronického zápalu. (44) Bohaté prekrvenie žľazy ju predurčuje k pomerne častému výskytu metastáz iných nádorov. Najčastejšie sa jedná o karcinómy priedušiek, prsníka, pažeráka a obličiek. (4, 9) Nádory ŠŽ majú vo všeobecnosti zväčša priaznivú prognózu s potenciálom dlhodobého prežitia, u starších osôb však častejšie prechádzajú do agresívnych metastázujúcich foriem. (8)

Pri vývoji ochorenia hrajú najvýznamnejšiu rolu abnormality riadiacich génov, ku pôsobeniu ktorých prispievajú ďalšie rizikové faktory ako pozitívna rodinná anamnéza, rádioaktívne

ožiarenie, či prítomnosť uzlovej strumy. (42) Endemická struma na podklade nedostatočného príjmu jódu zvyšuje frekvenciu folikulárneho karcinómu. (7) Nepriaznivým prognostickým faktorom tiež môže byť poškodenie ŠŽ autoimunitnou tyreoiditídou. (9) Zvýšená hladina TSH vedie k rozličným imunologickým pochodom a rovnako môže prispievať k rozvoji malignity. (44)

Nádory v počiatočných štádiách vývoja nevyvolávajú typické klinické príznaky, diagnostika sa teda opiera o FNAB pod UT kontrolou. S pokračujúcimi štádiami sa objavujú príznaky z utláčania okolitých štruktúr ako bolesť krku, zdurené lymfatické uzliny, namáhavé prehĺtanie, zmeny hlasu (zachrípnutie), či nahmatateľná uzlovitá masa v oblasti žľazy. (45, 46) Niektoré príznaky sú typické pre daný typ nádoru. Charakteristickým diagnostickým znakom medulárneho karcinómu sú zvýšené hladiny kalcitonínu, hodnoty nad 150 pg/ml predstavujú závažný rizikový faktor. (47)

Liečba nádorov je založená na chirurgickom odstránení poškodeného tkaniva, rádioterapii, chemoterapii, a následnej substitučnej a supresívnej liečbe tyreoidálnymi hormónmi, ktorá znížením hladiny TSH zabráni stimulácii prípadných zvyškov nádorových buniek. (9, 42) Vzhľadom k nutnosti komplexného prístupu k diagnostike si optimálna terapia pacientov s nádorovým ochorením ŠŽ vyžaduje spoluprácu multidisciplinárneho tímu odborníkov. (48) Ani tá však v určitých prípadoch nemusí postačovať k stabilizácii stavu. Napríklad v prípade anaplastického karcinómu vzhľadom na potenciál rýchleho metastázovania ani komplexná liečba, uskutočnenie radikálneho chirurgického zásahu a nasadenie chemoterapie vo väčšine prípadov nezvrátia veľmi nepriaznivú prognózu ochorenia. (42, 49)

### **2.2.5. Subklinické tyreopatie**

Subklinické tyreopatie (ST) predstavujú stav, pri ktorom je na rozdiel od manifestných foriem hladina hormónov ŠŽ v norme a patologicky je zmenená len hladina TSH – zvýšená pri subklinickej hypotyreóze (SHO) a znížená pri subklinickej hypertyreóze (SHP). (8, 50)

Štatistická prevalencia týchto ochorení závisí od veku, pohlavia a etnickej príslušnosti sledovanej populácie. Častejší je výskyt ST vo vyšších vekových kategóriách, SHO viac ohrozuje bielu rasu. (50) Podobne ako v prípade iných tyreopatií, u žien sa ST objavujú päť – až osemkrát častejšie než u mužov, a to hlavne v období klimaktéria. (8) Priemerná prevalencia sa odhaduje na 5 – 7 % v prípade SHO a 2 – 4 % u SHP. (15) Problémom získania presných štatistických údajov je nejednotná klasifikácia normálnych rozmedzí tyreoidálnych parametrov medzi jednotlivými laboratóriami. Navyše, hladina TSH môže byť ovplyvňovaná množstvom iných faktorov, zvýšenie je pozorované pri akútne prebiehajúcim ochorení, nadmernom príjme jódu, či pôsobením liečiv (napr. amiodaron, lítium, interleukín). Pozorovaná tiež bola pozitívna korelácia medzi nárastom TSH a indexom telesnej hmotnosti. Fyziologické stúpanie hornej hranice TSH s vekom dáva priestor pre možnú falošne vysokú prevalenciu SHO u starších osôb. (50) Horná hranica prípustnej hladiny TSH je priemerne 4,5 mIU/l. (51) V prvom trimestri gravidity je naopak TSH typicky znížené, horný limit je v tomto prípade pozmenený na 2,5 mIU/l, s pokračovaním tehotenstva sa zvyšuje na 3, resp. 3,5 mIU/l. (50)

Z dôvodu absencie senzitívnych a špecifických symptómov je diagnostika ST založená na laboratórnych nálezoch. Ochorenia väčšinou prebiehajú asymptomaticky, typické klinické príznaky chýbajú, prípadne sú pokladané za fyziologické známky starnutia. (51)

Hoci závažná klinická symptomatológia absentuje a nezriedka sa stav samovoľne normalizuje aj bez nasadenia liečby, ST aj tak môžu pre pacienta predstavovať významné riziko. Správne lekárske vedenie týchto ochorení teda vyžaduje pravidelné kontrolovanie stavu tyreoidálnych funkcií a vplyvu rizikových faktorov, ktoré môžu viesť ku klinickej manifestácii ochorení, ako sú napríklad prítomnosť protilátok, hormonálne zmeny (tehotenstvo, klimaktérium), či podanie vyššie spomínaných liečiv. (8)

#### 2.2.5.1. Subklinická hypotyreóza

Najčastejšou príčinou SHO je chronická lymfocytárna autoimunitná tyreoiditída. Tieto prípady zväčša nevyžadujú nasadenie terapie, pod vplyvmi vonkajšieho i vnútorného prostredia však ročne cca 5 – 10 % pacientov so SHO prechádza do stavu manifestnej hypotyreózy. (15) Ako prediktor tohto rizika slúži miera zvýšenia hladiny TSH. (50)

Rizikovým pôsobkom SHO sú aterogénne zmeny lipidového spektra ( $\uparrow$  hladina celkového cholesterolu, LDL, TAG), závažná je tiež asociácia so zvýšeným výskytom infarktu myokardu a kalcifikáciou aorty. Rozvinuté formy sú tiež spájané s narušením kognitívnych funkcií, pri hodnotení týchto prejavov je ale nutné zohľadňovať fakt, že zmeny nálad a psychologické dysfunkcie sú časté prejavy starnutia aj u osôb v stave eutyreózy. (8, 51)

Diagnóza SHO neznamená automaticky nasadenie liečby, zvlášť v prípadoch, že je elevácia hodnoty TSH prechodná a u pacientov sa nevyskytujú rizikové faktory pre rozvoj manifestnej hypotyreózy. (50) Pred zvažovaným nasadením terapie by sa osoby s nameranou hodnotou TSH presahujúcou normu mali po 8 – 12 týždňoch podrobiť opätovnému meraniu tyreoidálnych parametrov (TSH,  $fT_4$ , TPO–Ab), aby sa vylúčila samovoľná normalizácia stavu a potvrdila diagnóza perzistentnej SHO. (15)

Výnimku tvoria tehotné ženy, kedy je terapia indikovaná ihneď po zistení abnormálnych hodnôt TSH. Substitúcia LTX by ideálne mala začať ešte v dobe pred plánovaným počatím, klinické skúsenosti potvrdzujú benefity liečby ako znížené riziko abortu či vyššia pôrodná váha novorodenca. (27)

Obecne sa pripúšťa oprávnenosť nasadenia terapie pri hladine TSH presahujúcej 10 mIU/l. (8) Liečba v prípade rozmedzia koncentrácie od cca 4,5 do 10 mIU/l, ktoré je takisto nefyziologické, je diskutabilná a záleží na zvážení pomeru rizika a prospešnosti terapie u individuálneho prípadu. (51)

Počiatkové odporúčané dávky substitučného podávania LTX sú 25 – 50  $\mu$ g denne, v tehotenstve 50 – 70  $\mu$ g denne. (15) U pacientov so zvýšeným KVS rizikom sú preferované nižšie denné dávky (12,5 – 25  $\mu$ g). Normalizácia hladín TSH môže zmierniť príznaky komorbidít a znížiť riziko ischemickej choroby srdca. Cieľom terapie je ustálenie hladiny TSH na úrovni 3 – 4 mIU/l, resp. 4 – 6 mIU/l u pacientov nad 75 rokov. (51)

Pacienti nespolupracujúci, nad 80 rokov a jedinci so závažnými nedostatočne kompenzovanými ochoreniami KVS (atriálna fibrilácia, vyššie štádiá anginy pectoris) sú pre liečbu rizikovní, a preto sa v praxi uprednostňuje sledovanie stavu s monitorovaním TSH v intervaloch 6 – 12 mesiacov bez nasadenia substitučnej liečby. U týchto pacientov platí zásada, že je pre nich prijateľnejšia mierna SHO, než iatrogénne navodená hypertyreóza. (15) Predávkovanie LTX sa podľa najnovších štúdií vyskytuje až v 20 % prípadov, nadmerný útlm TSH, rovnako ako jeho neprimerané navýšenie, zvyšuje riziko KVS príhod, arytmií a osteoporózy. Z týchto dôvodov

je pri nasadzovaní terapie dôležité primeranú dávku pre pacienta starostlivo vytitrovať a pravidelne monitorovať TSH. (51)

#### 2.2.5.2. Subklinická hypertyreóza

Diagnóza SHP predstavuje riziko z pohľadu zvýšeného výskytu dysrytmií, chorôb KVS a osteoporózy. (52) Najnepriaznivejší sa ukazuje vplyv SHP u postmenopauzálnych žien. Diskutovaná je tiež možná spojitosť s degeneratívnymi ochoreniami CNS. (8)

Rozlišujú sa dve štádiá SHP, s rozdielmi v pravdepodobnosti samovoľného návratu do eutyreózy, progresie do manifestnej hypertyreózy a rozvoja komplikácií. Prvé štádium, pri ktorom je TSH znížené, ale detekovateľné (0,1 – 0,4 mIU/l) reprezentuje okolo 70 % prípadov SHP. Väčšinou je asymptomatické a z pohľadu nebezpečenstva rozvoja negatívnych dôsledkov na kostný metabolizmus a činnosť srdca predstavuje v porovnaní s druhým štádiom menšie riziko. Druhé štádium je charakterizované supresiou hladiny TSH pod detekčný limit a vyššou pravdepodobnosťou pôvodu v endogénnej tyreoidálnej patológii. (52)

Z dôvodu snahy o ovplyvnenie tyreotoxických symptómov a minimalizáciu rizík možných komplikácií sa pacientom so SHP nasadzuje liečba s cieľom úpravy stavu do rozmedzia eutyreózy. Používané liečebné postupy sú tyreostatiká, rádiojódom a operácia, prípadne symptomatická terapia betablokátormi. (8, 52) Avšak rovnako ako u SHO, aj v tomto prípade musí nasadeniu terapie predchádzať opakované nameranie subnormálnych hladín TSH na potvrdenie trvalého charakteru choroby. (15)

Betablokátory priaznivo ovplyvňujú poruchy rytmu, dávka je závislá na individuálnej tolerancii a účinnosti. Podávanie tyreostatík je obvyklé do ustálenia normohladiny TSH s použitím dávok nižších než pri terapii manifestnej hypertyreózy, len zriedkavo je nutné podávať dlhodobú nízku dávku do 10 mg. Pri nedostatočnom účinku medikamentózneho terapie a v prípade pacientov so zvýšeným rizikom komplikácií a pôsobenia rizikových faktorov sú indikované radikálne riešenia tyreotoxikózy – operácia a rádiojódom. (8, 15)

#### 2.2.6. Struma

Pojem struma označuje abnormálne zväčšenie ŠŽ, difúzne alebo nodulárne, v závislosti na etiológii spojené so zníženou, normálnou, resp. zvýšenou produkciou tyreoidálnych hormónov. (53) Presná definícia nadmernej veľkosti žľazy je ale nejednotná, priemerne sa udávajú hodnoty získané pri UT vyšetrení nad 18 ml u žien a nad 22 ml u mužov, veľkosť žľazy je však výrazne ovplyvňovaná aj ďalšími faktormi, ako je napríklad telesná konštitúcia jedinca, individuálne anatomické charakteristiky a etnická príslušnosť. (8) Kvôli pomalému rastu strumy je častejšie diagnostikovaná vyšším vekovým kategóriám, ohrozenejšie sú ženy. Na základe častého výskytu strumy v rodinných anamnézach sa pri vývoji ochorenia predpokladá vplyv genetických faktorov. (53)

Podľa charakteru výskytu sa rozlišujú dve základné formy strumy. Endemická, spravidla z nedostatku jódu, postihujúca menej než 10 % populácie, a zriedkavejšia sporadická, vznikajúca na základe vrodeného enzymatického defektu. (9) Delenie podľa etiológie rozlišuje strumu pri postihnutí ŠŽ ďalším patologickým procesom, v opačnom prípade prostú eufunkčnú strumu. Správne odlíšenie týchto foriem je nevyhnutné pre indikovanie liečby aj posúdenie prognózy pacienta. (8)

Najčastejšou príčinou zväčšenia žľazy je deficit jódu v potrave, v oblastiach s dostatočným príjmom jódu sú to HT a GB. Menej frekventovanými príčinami sú ďalšie ochorenia, zápal,



nádory, či nadbytok strumigénov. (9, 53) Následná zvýšená sekrécia TSH vedie k stimulácii rastu žľazy. V prípade netoxickej multinodulárnej strumy, kedy je hladina TSH zväčša v norme, sa zrejme jedná o nadmerné pôsobenie rastových faktorov na folikuly ŠŽ. (53)

Klinická manifestácia stavu závisí na prítomnosti tyreoidálnej dysfunkcie a veľkosti, rýchlosti rastu a umiestnenia strumy. Hoci väčšina pacientov je asymptomatická a biochemicky v stave eutyreózy, u iných sa podľa patologickej príčiny môžu vyskytnúť príznaky hypotyreózy (jódový deficit, HT) alebo hypertyreózy (GB). Dlhotrvajúca struma môže expandovať do okolia a utláčať priedušnicu a pažerák, objavujú sa príznaky ako dyspnoe, kašeľ, syndróm spánkového apnoe, či porucha žilného návratu. (4, 53)

Diagnostika sa opiera o vizuálne a palpačné vyšetrenie strumy, UT, RTG hornej apertúry, FNAB, niekedy aj CT. (4, 8) Laboratórna diagnostika primárne sleduje hladinu TSH, kvôli odlíšeniu HT sa odporúča aj meranie TPO–Ab. Hodnotí sa prítomnosť obštrukčných symptómov, osobná a rodinná anamnéza z hľadiska histórie príjmu jódu, farmakoterapie, malignít ŠŽ, ožiarenia oblasti krku a hlavy. (53) Scintigrafické vyšetrenie slúži k odlíšeniu difúznej a nodulárnej strumy, v prvom prípade je akumulácia rádioaktívnej látky homogénna, v druhom sa objavujú oblasti s rôznou akumuláčnou aktivitou. (8)

Liečba si kladie za cieľ dosiahnutie zmenšenia strumy, prípadne zabránenie jej ďalšiemu rastu a prestavbe. (9) V ľahších prípadoch zväčša postačuje zvýšenie prívodu jódu v potrave alebo vo forme tabliet v dávke 200 – 400 µg denne. Z dôvodu rizika vyprovokovania autoimunitného zápalu a tyreotoxikózy je však nevhodný u uzlovej strumy. (9, 15) V takých prípadoch sa volí podávanie LTX, ktorý cez negatívnu spätnú väzbu tlmí toxické pôsobenie TSH na rast žľazy. Odporúčané dávky sú 50 µg denne, u rizikových starších pacientov sa uprednostňuje pomalá titrácia dávky od 25 µg. (8, 9) Pri nastavovaní terapie je nutné myslieť na fakt, že predávkovanie pacienta vedúce k nadmernej supresii TSH (pod 0,1 mIU/l) zvyšuje riziko KVS príhod a osteoporózy. V niektorých prípadoch je výhodné použiť kombinovaný prípravok spájajúci oba prístupy. (15) V prípade výskytu mechanických symptómov z prerastajúcej strumy je namieste zváženie chirurgického zásahu. (19) V praxi sa nepokladá za nevyhnutné liečiť všetkých pacientov, zvlášť ak struma neprogreduje a neutláča okolité štruktúry. O to viac je ale nutné pravidelné kontrolovanie stavu, keďže klinický stav sa môže aj po dlhom období stability náhle zhoršiť. (8)

Jednotlivé typy strumy a ich špecifiká sú uvedené nasledovne:

#### *2.2.6.1. Prostá difúzna struma*

V prípade prostej difúznej strumy (PDS) nie je zväčšenie žľazy sprevádzané patologickými zmenami tyrodiálnych hormónov, označuje sa teda aj ako eufunkčná struma. Najväčšie riziko predstavuje možnosť vývoja v multinodóznou strumu s autonómnou reguláciou. Terapia LTX by mala pokračovať aj po dosiahnutí regresie, vysadenie liečby väčšinou vedie k opätovnému rastu strumy. (4)

#### *2.2.6.2. Uzlová struma*

Prevalencia výskytu hmatných uzlov v ŠŽ sa odhaduje u 4 – 7 % populácie, pri podrobných UT vyšetreniach a pitevných nálezoch sa ale diagnostikujú aj desaťkrát častejšie. Uzly môžu byť solitárne alebo mnohopočetné, z nich asi 5 – 20 % predstavujú pravé nádory, pričom benígne adenómy sú častejšie než karcinómy. V prípade, že je adenóm autonómne hormonálne aktívny, jedná sa o toxickú formu. V prípade absencie rizikových faktorov pre rozvoj malignity

stačia pravidelné kontroly stavu, supresná liečba LTX neprináša uspokojivé výsledky o regresii strumy. Maligné a podozrivé nálezy sú indikované k operačnému riešeniu. (4)

Netoxická uzlová struma nie je asociovaná so zvýšenou produkciou hormónov ŠŽ, jej najčastejšou variantou je benígna multinodózna struma. Terapia závisí od stavu pacienta. V prípade asymptomatickej eutyroidnej strumy stačí každoročné monitorovanie stavu kontrolou rastu ŠŽ, obštrukčných symptómov, TSH a UT vyšetrenia. Rastúce strumy s príznakmi utláčania trachey a pažeráka sa riešia operačne. (54) Pre minimalizáciu rizika rekurencie je pred čiastočným odstránením žľazy preferovaná totálna tyreoidektómia a následná terapia LTX v plne substitučnej dávke, v prípade starších pacientov primerane zníženej. (55)

U pacientov so zvýšenými hladinami TSH a strumou na podklade HT môže podávanie LTX redukovať veľkosť strumy, v závažnejších prípadoch je však tiež potrebná operácia. (54)

Rádiojód sa môže použiť u pacientov s nižšími hladinami TSH a strumou s autonómnymi časťami schopnými ho vo zvýšenej miere vychytať. Na druhej strane, klinické skúsenosti pripisujú rádijódu schopnosť len mierneho zmenšenia strumy, riziková tiež môže byť jeho aplikácia pri nezachytenej malignite. (54)

#### *2.2.6.3. Multinodózna struma*

Jedná sa o tuhú strumu, vo väčšine prípadov ako dôsledok dlhodobého vývoja PDS. Riziká predstavujú obštrukčné symptómy a rozvoj hypertyreózy na podklade autonómnych ložísk strumy. (4) Keďže 3 – 5 % prípadov sa zvrháva na rakovinové bujnenie, hlavne rýchlo rastúca struma by mala byť vyšetrená FNAB. (4, 53)

Prítomnosť príznakov z utláčania okolitých štruktúr sú indikáciou k podaniu rádijódu alebo chirurgickému riešeniu. Prvá voľba je preferovaná hlavne u rizikových starších pacientov, po podaní tejto terapie je ale nutné pravidelné dlhodobé sledovanie stavu, keďže výskyt vyprovokovanej hypotyreózy nie je vzácnosťou. (4)

Liečba subklinickej hypertyreózy by mala byť nasadená po posúdení individuálneho prípadu, rozvinuté formy by mali byť liečené vždy. Používané liečebné prístupy sú tyreostatiká, operácia, rádijód a betablokátory. Použitíu rádijódu u výrazne symptomatických pacientov a osôb s prebiehajúcim ochorením KVS by mala predchádzať terapia tyreostatikmi. Pre elimináciu rizika vyvolania hypotyreózy ožiarení zdravého tkaniva ŠŽ je vhodné pred nasadením rádijódu znížiť hladinu TSH mierne pod normálnu hodnotu. Tyreostatiká sa podávajú aj pred operačným zákrokom v snahe priblížiť stav pacienta k eutyreóze. (56)

V prípade zlyhania prvotného postupu a pretrvávajúcej alebo rekurentnej hypertyreóze sa odporúča opätovné nasadenie rádioterapie. Operačné riešenie by malo byť pre zvýšené riziko komplikácií vyhradené pre pacientov s hypertyreózou opakovane nereagujúcou na podanie rádijódu. (56)

### 3. Terapeutické problémy pri liečbe patológií štítnej žľazy

#### 3.1. Liekové interakcie – definícia

Pod pojmom liekové interakcie (LI) sa rozumie ovplyvnenie účinku jedného liečivého prípravku (LP) iným prípravkom, jedlom, nápojom, potravným doplnkom alebo chemickou látkou z exogénneho prostredia. Ich vplyv sa tak prejaví na zmene farmakokinetických a farmakodynamických parametrov podávanej liečivej látky, čo môže vyústiť k zmene jej účinku v zmysle jeho posilnenia, oslabenia, vymiznutia, resp. výskytu úplne nového efektu. (57) V terapii teda môžu predstavovať efekt očakávaný, žiaduci, i škodlivý. (58)

Počet objavených LI aktuálne presahuje cifru 20 000, pričom za veľmi závažné je pokladaných cca 4500 z nich. (59) Na podklade výsledkov metaanalýz sú LI pokladané za príčinu cca 7 % hospitalizácií. (58)

Riziko výskytu LI a s nimi súvisiacich nežiaducich účinkov sa zvyšuje s pribúdajúcim množstvom užívaných liečiv. Zatiaľ čo pri súčasnom podávaní množstva menšieho ako 5 rôznych liečiv je pri zachovaní štandardných postupov terapie riziko LI nízke (cca 4 %), pri počte LP nad 15 kusov toto riziko presahuje 50 %. (57)

Hoci LI predstavujú závažnú príčinu toxicity a nežiaducich účinkov terapie, ich rozpoznanie je v praxi často diferencielne diagnostický problém. Správne hodnotenie LI a následná intervencia vyžaduje dostatok snahy, času, vedomostí a spoluprácu článkov zdravotníckej starostlivosti. Pri hodnotení závažnosti LI nemôže absentovať kritické posúdenie faktorov, ktoré dopad danej LI ovplyvňujú, ako napríklad počet a dávky užívaných liečiv, dĺžka súbežnej terapie, opodstatnenie spoločnej farmakoterapie, patologické zmeny v organizme, stav eliminačných orgánov, či adherencia pacienta. (58, 60)

#### 3.2. Liekové interakcie – klasifikácia

LI sa podľa prevažujúceho miesta svojho vzniku delia na farmaceutické – vznikajúce hlavne *in vitro* a LI prejavujúce sa v organizme po podaní liečiv. (61)

**Farmaceutické LI** predstavujú technologické inkompatibility, zapríčinené fyzikálne – chemickými vlastnosťami reagujúcich látok, príkladom je interakcia vybraných betalaktámových antibiotík s aminoglykozidmi v infúznom roztoku. Hoci vo väčšine prípadov je vplyv týchto interakcií obmedzený na podmienky *in vitro*, taktiež môžu predstavovať terapeutický problém, napríklad pri podaní infúzií s inkompatibilnými liečivami do krvného riečišťa v tesnom slede za sebou. (61, 62)

LI vznikajúce v organizme sa podľa mechanizmu svojho vzniku a účinku delia na farmakokinetické a farmakodynamické.

**Farmakokinetické LI** vedú ku zmene plazmatických koncentrácií liečiva vyvolanej ovplyvnením jeho farmakokinetiky na úrovni absorpcie, distribúcie, metabolizmu a exkrécie. Podstatou týchto dejov je tvorba nevstrebateľného komplexu, kompetícia o prenášače, či ovplyvnenie metabolických enzýmov a efluxných transportérov. (58)

a) *absorpcia*: LI na úrovni absorpcie môžu ovplyvniť rýchlosť a rozsah absorpcie. V bežnej klinickej praxi ovplyvnenie rýchlosti väčšinou nezohráva významnú rolu, s výnimkou podania analgetík pri požiadavke rýchleho nástupu účinku. Ovplyvnenie rozsahu vstrebávania liečiva však môže výrazne interferovať so zamýšľanými terapeutickými cieľmi. (57) Riziko predstavuje

hlavne u liečiv s úzkym terapeutickým indexom či nízkou biologickou dostupnosťou – napr. dabigatran. (63) Absorpcia liečiva môže byť ovplyvnená zmenou pH gastrointestinálneho traktu, motility tráviaceho systému, charakteru bakteriálnej mikroflóry, tvorbou nevstrebateľných komplexov a chelátov, indukciou alebo inhibíciou transportných proteínov (napr. P–glykoproteín), či liekovo navodeným malabsorpčným syndrómom. (61) Príkladom interakcie na tejto úrovni je tiež tvorba nevstrebateľného komplexu bisfosfonátov s minerálmi, či zvýšenie biologickej dostupnosti digoxínu pri podaní s verapamilom. (58)

b) *distribúcia*: Mechanizmus farmakokinetickej LI na úrovni distribúcie spočíva vo vzájomnom vytesňovaní liečiv z väzby na plazmatické proteíny či tkanivá a tomu prislúchajúcemu zvýšeniu voľnej – farmakologicky účinnej frakcie liečiva. (61) Podľa aktuálnych výskumov však tento princíp interakcie uberá na význam, keďže toto zvýšenie je len krátkodobé a vzápätí je nastolená nová rovnováha medzi voľnou a viazanou frakciou liečiva. (60) Typickým príkladom liečiv, ktorým je tento typ LI prisudzovaný, sú nesteroidné antiflogistiká a warfarin. (61) Klinicky závažný prejav interakcie predstavuje vzájomné ovplyvnenie väzby na bielkoviny v prípade súbežného podávania warfarinu a fenytoinu. (64)

c) *metabolizmus*: LI na úrovni metabolizmu predstavujú najčastejší typ vzájomného ovplyvňovania liečiv. Detoxikácia organizmu od exogénnych látok, a teda i liečiv, je najčastejšie katalyzovaná enzýmovými systémami zodpovednými za ich biotransformáciu a následnú elimináciu. V ľudskom organizme sú za tieto deje zodpovedné hlavne izoenzýmy cytochrómu (CYP) P450 lokalizované primárne v pečeni, v menšej miere ale aj v tenkom čreve, pľúcach, mozgu a obličkách. (65) Liečivá môžu voči týmto enzýmom vystupovať ako inhibítory, induktory, či substráty. (58) Keďže však intenzita týchto procesov je značne podmienená genetickou variabilitou jedinca, predstavuje tento krok metabolizmu liečiv významný zdroj potenciálnych interakcií a nežiaducich efektov kombinácie liečiv. Pomalí metabolizátori, teda jedinci so zníženou mierou metabolizmu liečiv, sú ohrození vystupňovaným farmakologickým, a tak i toxikologickým účinkom, kdežto jedinci so zrýchlenou enzymatickou výbavou často ani nedosiahnu terapeutické hladiny liečiva. (61) Z týchto dôvodov je pri súbežnej terapii liečivami ovplyvňujúcimi tieto systémy nutné obozretné sledovanie ich vzájomných LI a prípadná úprava dávok pri zmene preskripcie. V dôsledku významného interakčného potenciálu boli viaceré liečivá stiahnuté z trhu, prípadne zaradené medzi prípravky s úzkym terapeutickým indexom. (57) Mnohé z látok, ktoré sú charakteristickými substrátmi, inhibítormi, či induktormi CYP zároveň ovplyvňujú aj efluxný systém P–glykoproteín, menovite napríklad diltiazem, verapamil, či hyperforín. (65)

d) *exkrécia*: Vylučovanie liečiv môže byť ovplyvňované zmenou pH moču či enterohepatálnej cirkulácie, intenzitou prekrvenia nefrogénnej oblasti, aktívnou tubulárnou exkréciou a ovplyvňovaním funkcie transportných proteínov. (61, 66) Príkladom vzájomného ovplyvňovania liečiv na úrovni exkrécie, využívaným v minulosti pri potrebe terapie v obmedzených podmienkach, je zvýšenie hladín penicilínu pri súčasnom podaní probenecidu, ktorý inhibuje jeho aktívnu tubulárnu exkréciu. (67) Na druhej strane, vzájomné podanie lítia a nesteroidných antiflogistik rovnakým mechanizmom spôsobuje prekročenie jeho terapeutických koncentrácií a následný výskyt závažných komplikácií. (60)

**Farmakodynamické LI** sa prejavujú vzájomným ovplyvňovaním účinku liečiv prostredníctvom pôsobenia na rovnaké cieľové makromolekuly – receptory, alebo nepriamo ovplyvnením fyziologických mechanizmov. (57) Na rozdiel od interakcií farmakokinetických sú v značnej

miere ovplyvnené životným štýlom jedinca, stavom jeho výživy a biochemických hladín. (60)  
Výsledkom týchto interakcií môže byť:

a) *kompetitívny či nekompetitívny antagonizmus*, kedy je účinok liečiv prostredníctvom interakcie na rovnakom, resp. odlišnom cieľovom mieste znížený, napr. opačný vplyv antihypertenzív a nesteroidných antiflogistík na hodnotu krvného tlaku, naopak, žiadaný je tento efekt pri terapii intoxikácii pomocou antidot,

b) *agonizmus*, kedy sa kombináciou liečiv zvyšuje ich účinok, a to žiaduci i nežiaduci, príkladom môže byť zvýšené riziko predĺženia QT intervalu pri súčasnom podaní makrolidových antibiotík a fluorochinolónov,

c) *aditívny efekt*, pri ktorom sa racionálne zvolenou kombináciou rôznych liečiv dosahuje vyššia efektivita farmakoterapie, napr. kombináčná liečba arteriálnej hypertenzie. (57, 58, 60)

### 3.3. Liekové interakcie – management v lekárni

LI teda predstavujú závažnú hrozbu pri dosahovaní cieľov farmakoterapie v zmysle jej kvality, účinnosti a bezpečnosti. Pri snahe znižovať toto riziko má nezastupiteľnú úlohu lekárnik, ktorý ako odborník disponuje širokými znalosťami o liečivách, a zároveň ako posledný stupeň pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti prichádza do úzkeho kontaktu s pacientom. Prírodnou súčasťou vykonávania jeho povolania by preto malo byť aj aktívne vyhľadávanie LI, ich kritické hodnotenie a vykonávanie potrebných intervencií. Odporúčané postupy managementu liekových rizík v lekárni sú zhrnuté v algoritme **SAZE**. Ten pozostáva zo štyroch krokov, prvé dva predstavujú teoretické zhodnotenie možnosti existencie liekového problému a jeho potenciálneho dopadu na daného pacienta, zvyšné dva kroky už predstavujú aktívne riešenie farmakoterapeutického problému s pacientom, resp. ďalšími článkami zdravotnej starostlivosti. (9, 68)

Prvý krok – **signál rizika**, identifikuje prejavy možných LI a posudzuje ich populačné riziko. Takýmto signálom môžu byť pre lekárnika informácie od pacienta o prejavoch nežiaducich účinkov terapie, neobvyklá dávková schéma, polypragmázia, preskripcia od rôznych lekárov, či upozornenie na LI modulom automatickej kontroly liekových interakcií. Zvláštnu pozornosť vyžadujú liečivá s úzkym terapeutickým oknom, silným interakčným potenciálom, či liečivá výrazne ovplyvňujúce vnútorné prostredie organizmu. (9, 68)

V druhom kroku, ktorý predstavuje **analýza rizika**, sa odhaduje individuálne riziko dopadu LI na daného pacienta. Uvážené pritom musia byť rôzne aspekty, ktoré klinický dopad interakcie ovplyvňujú, ako napríklad dávka a množstvo interagujúcich liečiv, dĺžka súbežnej terapie, znalosť zámerov lekára, preskripcia interagujúcich liečiv pre daného pacienta po prvýkrát či rôznymi lekármi, posúdenie zdravotného stavu pacienta alebo fakt, či je pravidelne kontrolovaný efekt dlhodobej terapie. (60, 68)

Po teoretickom potvrdení nežiaduceho dopadu LI sa pristupuje k tretiemu kroku, ktorým je **zmeranie rizika**. V tomto kroku lekárnik potvrdzuje svoje domnienky aktívnym rozhovorom s pacientom ohľadom preskripcie liečiv, efektu liečby, jej znášanlivosti, zaujíma sa o kompletnú osobnú a liekovú anamnézu pacienta vrátane užívania voľnopredajných prípravkov a informovanosti lekárov o nej, informuje sa tiež o pravidelnosti kontrol biochemických testov a fyzikálnych vyšetrení. (60, 68)

Posledným krokom je **eliminácia rizika**, ktorou sa minimalizuje potvrdené riziko terapie. Následná intervencia závisí od závažnosti odhaleného terapeutického problému.

V jednoduchších prípadoch stačí informovať pacienta o možnosti výskytu LI a metódach ich zmiernenia (napr. odstup jednotlivých liečiv, vynechanie prebytočných voľnopredajných prípravkov s nepotvrdenou účinnosťou), oboznámenie pacienta o možných nežiaducich prejavoch vyžadujúcich pozornosť, závažnejšie LI vyžadujú spoluprácu lekárnik a lekárom a zhodnotenie interakcie z pohľadu zámerov oboch strán, prípadne odporúčenie zmeny dávkovania či použitia terapeutických alternatív. (9, 60, 68)

Komplexnosť uvedených krokov podporuje nevyhnutnosť medzioborovej spolupráce jednotlivých článkov v procese starostlivosti o zdravie, aby tak mohla byť pacientom ponúkaná čo najbezpečnejšia a najefektívnejšia terapia. (9)

## 4. Praktická časť

### 4.1. Metodika praktickej časti

#### Použité informačné zdroje

Praktická časť tejto práce o LI bola spracovaná nasledovným spôsobom. Zoznam rizikových kombinácií liečiv bol vytvorený s použitím týchto informačných zdrojov:

- faktografická databáza Micromedex cez modul Drug Interactions (MDI),
- faktografická databáza UpToDate cez modul Lexicomp® Drug Interactions (UTD),
- Súhrny údajov o prípravku (Summary of Product Characteristics – SPC),
- publikácia Stockley’s Drug Interactions – Tenth Edition (SDI).

Základné informácie boli vyhľadane v MDI po zadaní pojmu “levothyroxine“, “propylthiouracil“, resp. “methimazole“. Zoznam tu popísaných interakcií jednotlivých liečiv bol porovnaný s ďalšími zdrojmi a doplnený o interakcie, ktoré táto databáza neuvádza. (69)

Medzi použité informačné zdroje dopĺňujúce spektrum interakcií patril modul Lexicomp® Drug Interactions v databáze UTD. Informácie tu boli vyhľadane zadaním pojmu “levothyroxine“, “propylthiouracil“, resp. “methimazole“. (70)

Ďalší zdroj predstavujú SPC prípravkov s obsahom liečiv používaných v terapii patológií ŠŽ (levotyroxín, propyltiouracil, tiamazol). (71-5) Informácie o LI uvedených v SPC boli čerpané z databázy liekov na webových stránkach Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Vyhľadane boli liečivé prípravky (LP) s obsahom levotyroxínu a tyreostatík, a to registrované a obchodované v Českej republike (ČR) k 1. 12. 2016. Zoznam týchto LP udáva Tabuľka č. 7. Pri spracovaní jednotlivých interakcií boli tiež použité SPC prípravkov s obsahom interagujúcich látok.

Tabuľka č. 7 – Prípravky s obsahom levotyroxínu a tyreostatík používané v ČR v liečbe tyreopatií

Účinná látka	Názov prípravku
Levotyroxín	Eltroxin® 100 µg Euthyrox® 50/75/88/100/112/125/137/150/200 µg Letrox® 50/75/100/125/150 µg Syntroxine® 25/100 µg
Levotyroxín a jodid draselný	Jodthyrox®
Propyltiouracil	Propycil® 50
Tiamazol (Metimazol)	Thyrozol® 10

Zoznam LI bol skompletizovaný doplnením LI uvedených v publikácii Stockley’s Drug Interactions – Tenth Edition. (SDI) (66) Z vytvoreného zoznamu boli vylúčené interakcie levotyroxínu a tyreostatík s liečivami, ktoré v ČR nie sú registrované. Identifikovaných tak bolo celkovo 67 interakcií levotyroxínu a tyreostatík s inými liečivami, potravou a doplnkami stravy. Takto sformulované zoznamy liekových interakcií levotyroxínu, propyltiouracilu a tiamazolu uvádzajú nasledovné tabuľky č. 8, 9 a 10. Symbolom “X“ sú označené zdroje, ktoré danú interakciu popisujú.

Tabuľka č. 8 – Zoznam liekových interakcií levotyroxínu

Interakcia	Micromedex	UpToDate	SPC T <sub>4</sub>	Stockley's Drug Interactions
Amiodaron			X	X
Androgény			X	X
Antacidá	X	X	X	X
Antidiabetiká			X	
Barbituráty (fenobarbital), karbamazepín	X	X	X	X
Ciprofloxacín	X	X		X
Chlorochin, proguanil	X		X	X
Chróm	X	X		X
Digoxín			X	X
Enterálna výživa	X			
Estrogény	X	X	X	X
Ezetimib				X
Fenytoin	X	X	X	X
5 - fluorouracil			X	X
Furosemid		X	X	
Glukokortikoidy			X	X
Grapefruit				X
H <sub>2</sub> - antihistaminiká		X		X
Inhibítory proteáz	X		X	X
Inhibítory protónovej pumpy	X	X	X	X
Inhibítory tyrozínkinázy	X		X	X
Jodid-( <sup>131</sup> I) sodný		X	X	
Káva				X
Ketamín	X			X
Kolestyramin	X	X	X	X
Lantán	X	X	X	X
Lítium			X	X
Metadon			X	X
Morské riasy	X			
Orlistat	X	X	X	X
Perorálne antikoagulanciá (warfarin)	X	X	X	X
Piracetam		X		
Propyltiouracil			X	
Rifampicín	X	X	X	X
Rod Lithospermum	X			
Rod Lycopus	X			
Salicyláty			X	X



Sevelamer	X	X	X	X
Simetikon	X	X		
Sója	X		X	X
SSRI	X	X	X	X
Statíny	X		X	X
Sukralfát	X	X	X	X
Sympatomimetiká, sympatolytiká			X	
Tamoxifen			X	X
Teofylín		X		X
Tetracyklické antidepresíva	X	X	X	
Tricyklické antidepresíva	X	X	X	X
Vápnik	X	X	X	X
Vláknina			X	
Železo	X	X	X	X

SPC T<sub>4</sub>: Informácia je uvedená aspoň v jednom súhrne údajov o prípravku s obsahom levotyroxínu

Tabuľka č. 9 – Zoznam liekových interakcií propyltiouracilu

Interakcia	Micromedex	UpToDate	SPC Propycil®	Stockley's Drug Interactions
Betablokátory		X	X	
Digoxín		X		X
Jodid-( <sup>131</sup> I) sodný		X	X	
Klozapín		X		X
Perorálne antikoagulanciá (warfarin)	X	X	X	X
Rod Lycopus	X			
Teofylín		X		X

SPC: Súhrn údajov o prípravku

Tabuľka č. 10 – Zoznam liekových interakcií tiamazolu

Interakcia	Micromedex	UpToDate	SPC Thyrozol®	Stockley's Drug Interactions
Amiodaron	X			X
Betablokátory	X	X		
Digoxín		X		X
Glukokortikoidy		X		X
Jodid-( <sup>131</sup> I) sodný		X	X	
Klozapín		X		X
Perorálne antikoagulanciá (warfarin)	X	X	X	X
Rod Lycopus	X			
Teofylín	X	X		X

SPC: Súhrn údajov o prípravku

## **Spracovanie interakcií, tvorba článku**

Vedľa vyššie uvedených zdrojov boli ďalšie informácie o týchto interakciách čerpané i z článkov uverejnených v bibliografickej databáze PubMed® s využitím MeSH (Medical Subject Headings) a kľúčových slov (názvy interagujúcich látok). Informácie o každej rizikovej kombinácii boli v tomto zdroji vyhľadávané s použitím filtrov *“humans”*, *“English”* a *“title/abstract”*. Použité boli aj publikácie, na ktoré pôvodní autori odkazovali. K získaniu informácií boli tiež použité doporučené postupy odborných spoločností, články vedeckých časopisov (napr. Interní medicína pro praxi, Practicus, Klinická farmakologie a farmacie) a internetový vyhľadávač Google Scholar.

Informácie uvedené v týchto zdrojoch boli kriticky zhodnotené a porovnané z hľadiska hodnotenia závažnosti a klinického managementu jednotlivých interakcií. Zhodnotenie a porovnanie informácií z uvedených zdrojov tak viedlo k vytvoreniu článku hodnotiaceho danú interakciu v tejto štruktúre:

*“Riziko”* – Zhrnutie nežiaduceho efektu, ktorý sa môže vyskytnúť pri súčasnom podávaní oboch látok. Toto zhodnotenie vychádza primárne z databáz MDI a UTD.

*“Popis”* – Podstata deja, klinické doklady o interakcii, štúdie. Mechanizmus deja a jeho praktické dopady boli popisované s použitím vedeckých článkov z internetových (MDI, UTD, Pubmed®) a knižných zdrojov (SDI).

*“Komentár”* – Hodnotenie interakcie v jednotlivých zdrojoch (závažnosť, kvalita dokumentácie). Uvedené je hodnotenie z MDI, UTD, SDI a SPC prípravkov s obsahom daných liečiv.

*“Management”* – Opatrenia odporúčané jednotlivými zdrojmi, riešenie interakcie v klinickej praxi. Management spoločného podávania interagujúcich látok bol stanovený na základe informácií uvedených v databázach MDI, UTD a publikácii SDI. V prípade, že tieto informácie uvádzali aj SPC interagujúcich prípravkov, boli zohľadnené aj tieto poznatky. Tieto údaje boli tiež porovnané s informáciami uvedenými v článkoch získaných z databázy PubMed®. V niektorých prípadoch bola pre porovnanie hodnotenia použitá aj Databáza lékových interakcií DrugAgency®.

*“Dispenzácia”* – Odporúčaný prístup lekárnika pri súčasnom expedovaní interagujúcich látok bol formulovaný na základe informácií uvedených v použitých zdrojoch. Ako východzie zdroje boli použité MDI, UTD, SDI a PubMed®. Ak danú interakciu popisovali SPC a Databáza lékových interakcií DrugAgency®, formulácie odporúčanej dispencie boli porovnané s informáciami uvedenými v týchto zdrojoch.

### **Hodnotenie liekových interakcií**

Použité informačné zdroje boli pri spracovaní interakcií vzájomne porovnávané. Zhodnotilo sa, či daný zdroj interakciu uvádza, ako hodnotí jej klinickú závažnosť a ako pristupuje k možnosti spoločného podávania interagujúcich látok. Zosumarizovanie klinického managementu interakcií podľa jednotlivých zdrojov uvádzajú tabuľky v kapitole 4.5.. Informačné zdroje, ktoré danú interakciu popisujú, sú v tabuľkách označené symbolom *“X”*. Číslené je uvedené, ako daný zdroj pristupuje k situácii súčasného užívania týchto látok – *“1”* (spoločné podávanie zakazuje), *“2”* (spoločné podávanie povoľuje s dodržaním regulačných opatrení), *“3”* (spoločné podávanie nevyžaduje žiadne opatrenia), *“4”* (management spoločného podávania nie je

uvedený). Pri porovnávaní jednotlivých informačných zdrojov boli zistené viaceré významné rozdiely. Pri popise týchto odlišností bola využitá deskriptívna metodika.

### **Hodnotenie interakcií v databázach**

MDI kategorizuje interakcie podľa typu (liek – liek, liek – potrava, liek – gravidita, liek – laktácia), a ďalej podľa klinickej závažnosti. Tú označuje nasledovnými pojmami:

*“Contraindicated”* – Súbežné podávanie interagujúcich látok je kontraindikované.

*“Major”* – Interakcia môže byť život ohrozujúca a/alebo vyžaduje lekárske opatrenia k minimalizácii, resp. predchádzaniu závažných nežiaducich efektov.

*“Moderate”* – Interakcia môže viesť k zhoršeniu stavu pacienta a/alebo vyžaduje zmenu terapie.

*“Minor”* – Klinické účinky interakcie by mali byť obmedzené. Prejavy môžu zahrňovať zvýšenie frekvencie alebo závažnosti nežiaducich účinkov, vo všeobecnosti ale nevyžadujú výraznejšiu zmenu v terapii.

*“Unknown”* – Interakcia nie je známa.

Kvalita zdokumentovania je v tejto databáze hodnotená nasledovne:

*“Excellent”* – Existencia interakcie je jednoznačne stanovená kontrolovanými štúdiami.

*“Good”* – Súčasná dokumentácia výrazne podporuje možnosť existencie interakcie, hoci nie je k dispozícii dostatok kontrolovaných štúdií.

*“Fair”* – Relevantná dokumentácia nie je k dispozícii, existencia interakcie je však predpokladaná, resp. interakcia je dostatočne zdokumentovaná u farmakologicky príbuzných zlúčenín.

*“Unknown”* – Hodnotenie dokumentácie nie je stanovené. (69)

UTD kategorizuje LI podľa klinického managementu vyplývajúceho z možného rizika spoločného užívania. Stupne rizika hodnotí nasledovne:

*“A – No known interaction”* – Nie je popísaná žiadna interakcia. Medzi látkami nie je zdokumentovaná žiadna farmakodynamická ani farmakokinetická interakcia.

*“B – No action needed”* – Súbežné podávanie nevyžaduje žiadne opatrenia. Interakcia medzi látkami nie je vylúčená, neexistujú však doklady o klinickom význame dôsledkov ich spoločného užívania.

*“C – Monitor therapy”* – Monitoring terapie. Existujú doklady o vzájomnom klinicky významnom ovplyvnení, prospech liečby však zvyčajne prevyšuje možné riziko. Súbežná liečba by mala byť pravidelne monitorovaná, u menšiny pacientov tiež môže byť potrebné upraviť dávku jedného či oboch interagujúcich liečiv.

*“D – Consider therapy modification”* – Zváženie úpravy terapie. Existujú doklady o vzájomnom klinicky významnom ovplyvnení. Spoločné užívanie oboch látok je možné, nevyhnutné je však zváženie pomeru prospechu a rizík liečby a aplikácia opatrení redukujúcich možné riziko. Tieto opatrenia predstavujú pravidelný dôsledný monitoring, úpravu dávky, až nutnosť zmeny terapie.

*“X – Avoid combination”* – Súbežné podanie sa pokladá za kontraindikované. Vzájomné ovplyvnenie látok dosahuje signifikantnú významnosť, riziko vyplývajúce zo spoločného užívania oboch látok výrazne prevyšuje prípadné benefity.

Hodnotenie závažnosti v tejto databáze korešponduje s klasifikáciou klinického managementu: A,B – “minor“, C – “moderate“, D – “major“, X – “contraindicated“.

Kvalita dokumentácie je uvedená nasledovne:

“Excellent“ – Interakcia je dokumentovaná vo viacerých kvalitných štúdiách (napr. randomizované kontrolované štúdie). Protichodné dôkazy sú neoficiálne alebo neexistujú.

“Good“ – Zdokumentovanie v aspoň jednej kvalitnej štúdii (napr. randomizovaná kontrolovaná štúdia), resp. pravdepodobnosť interakcie je významne doložená nerandomizovanými kontrolovanými štúdiami. Dôkazy interakcie jednoznačne podporujú možnosť jej existencie.

“Fair“ – Pravdepodobnosť interakcie založená na zhodnotení farmakologických vlastností reagujúcich látok, ktoré spĺňa jedno z nasledujúcich kritérií:

- Interakcia nebola oficiálne skúmaná, bola však hlásená v jednej alebo viacerých kazuistikách, retrospektívnych analýzach, pilotných štúdiách na malej vzorke jedincov alebo kontroly vonkajších premenných, farmakovigilačných analýzach, SPC, či iných, vedecky nepodložených zdrojoch.
- Interakcia bola skúmaná a zdokumentovaná, uvádza ju však len SPC.
- Interakcia je pravdepodobná, štúdie však prinášajú rozporuplné výsledky.
- Predpoklad interakcie založený na základe farmakokinetických/ farmakodynamických vlastnostiach a/alebo in vitro dát či pokusov na zvieratách.

„Poor“ – Potenciál interakcie je založený na jednom z nasledujúcich kritérií:

- Kazuistika nestanovujúca mechanizmus deja.
- Teoretický predpoklad nepodložený klinickými dátami či vysvetlením mechanizmu.
- Dôkazy o neexistencii interakcie výrazne prevyšujú zmienky o jej existencii. (70)

## 4.2. Liekové interakcie – levotyroxín

### 4.2.1. Levotyroxín + amiodaron

#### *Riziko*

Rozvoj či zhoršenie zmien funkcie ŠŽ, ovplyvňovanie výsledkov laboratórnych parametrov ŠŽ.

#### *Popis*

Amiodaronu je pripisovaný komplexný efekt na tyreoidálne funkcie. Jeho užívanie môže vzhľadom na vysoký obsah jódu v molekule (75 mg organického jódu na 200 mg aktívnej látky) viesť k rozvoju hypo- i hypertyreózy, interferuje tiež s vychytávaním rádiojódu. (66, 76) Redukuje periférnu konverziu  $T_4$  na  $T_3$ , následkom čoho je zvýšenie hladín tyroxínu a zníženie hladín  $T_3$  a clearance  $rT_3$ . Nasadenie terapie amiodaronom vo všeobecnosti vedie k nárastu TSH, tento stav sa však väčšinou do troch mesiacov normalizuje. Pripisovaný je mu tiež priamy cytotoxický efekt na bunky ŠŽ. (66, 71, 77)

U viac než polovice pacientov dlhodobo užívajúcich amiodaron sú pozorované abnormality v laboratórnych parametroch ŠŽ ( $\uparrow T_4$ ,  $\uparrow rT_3$ ,  $\downarrow T_3$ , TSH v norme), väčšina z nich však zostáva v klinickom stave eutyreózy. (78) Incidencia tyreoidálnych dysfunkcií pri užívaní amiodaronu sa odhaduje na 15 – 20 %. Amiodaronom indukovaná hypotyreóza väčšinou nespôsobuje klinicky závažné problémy a v prípade potreby je liečená substitúciou LTX bez nutnosti vysadenia antiarytmika. V prípade hypertyreózy sa rozlišujú dve základné formy. Typ 1 je spôsobený nadmerným vychytávaním jódu žľazou a lieči sa tyreostatikmi. Typickým klinickým nálezom pri tejto forme je prítomnosť tyreoidálnych protilátok a uzlovej strumy. Častejšie sa vyskytujúci typ 2 je založený na cytotoxickom efekte amiodaronu vyvolávajúcom deštruktívny zápal žľazy, ktorý v niektorých prípadoch vedie k rozvoju permanentnej hypotyreózy. V takýchto stavoch sú terapiou voľby glukokortikoidy, podávanie amiodaronu je väčšinou nutné prerušiť. Bezpečnosť jeho opätovného nasadenia je stále predmetom diskusií. V prípadoch nereagujúcich na štandardnú liečbu je indikovaná totálna tyreoidektómia, použitie rádiojódu je vzhľadom na obmedzenie jeho vychytávania žľazou vplyvom amiodaronu neefektívne. (79, 80)

Kazuistika popisuje prípad pacientky, ktorej hypotyreóza bola dlhodobo liečená LTX v dávke 25  $\mu\text{g}$  denne. Nasadenie amiodaronu (počiatočná dávka 800 mg, udržiavacia dávka 200 mg denne) viedlo po štyroch týždňoch k výraznému nárastu TSH (20 – 30 mIU/L), metabolizmus  $T_4$  na  $T_3$  bol redukovaný o 33 %, objavili sa tiež klinické symptómy hypotyreózy. Navýšenie dávky hormónu na 112  $\mu\text{g}$  viedlo k normalizácii stavu. (81) Iný prípad muža zas uvádza výskyt amiodaronom navodenej tyreotoxikózy. 12 mesiacov po nasadení amiodaronu bolo zistené markantné zvýšenie hladín tyreoidálnych hormónov a supresia TSH. Klinický nález indikoval kombináciu oboch foriem hypertyreózy. Liečba karbimazolom nevedla k úprave stavu, pridané tak boli glukokortikoidy (prednisolon). Súbežná terapia úspešne normalizovala tyreoidálne hodnoty popri liečbe amiodaronom, jej vysadenie však viedlo k rozvoju permanentnej hypotyreózy. Pacientovi tak bola nasadená substitučná terapia LTX. (80)

V štúdií bol počas 16 dní piatim jedincom podávaný LTX v dávke 300  $\mu\text{g}$  denne, od 10. do 16. dňa bol pridaný amiodaron (400 mg). Porovnanie výsledkov tyreoidálnych parametrov s kontrolnou skupinou užívajúcou samotný hormón odhalilo, že podávanie amiodaronu signifikantne redukovalo sérové hladiny  $T_3$ , koncentrácia  $rT_3$  naopak stúpala. (76)

V prospektívnej štúdii bol na vzorke 612 pacientov s atriálnou fibriláciou skúmaný vplyv amiodaronu na tyreoidálne parametre v porovnaní s jedincami, ktorým bol podávaný sotalol alebo placebo. Výskyt subklinickej hypotyreózy (TSH 4,5 – 10 mIU/l) bol pozorovaný u takmer 26 % pacientov liečených amiodaronom, zatiaľ čo v kontrolnej skupine sa jednalo len o necelých 7 % jedincov. Incidencia rozvinutej hypotyreózy v skupine s amiodaronom dosahovala takmer 31 % a len 7 % u kontrolnej skupiny. Obdobne, aj výskyt hypertyreózy bol v prípade amiodaronu vyšší (5,3 % vs. 2,4 %). (82)

#### *Komentár*

SPC prípravkov s obsahom LTX sa zhodujú na riziku možnosti zmien funkcie ŠŽ pri súčasnom podávaní amiodaronu. Pripúšťajú tiež nutnosť úpravy substitučnej dávky hormónu. (71-5) Amiodaron je v ČR dostupný pod štyrmi obchodnými názvami (Amiokordin®, Cordarone®, Rivodaron® a Sedacoron®). Ich SPC zhodne uvádzajú rozvoj hypo-, resp. hypertyreózy ako časté, zriedkavo až fatálne nežiaduce účinky. Anamnézu tyreopatií pokladajú za relatívnu kontraindikáciu jeho podania. (77) SDI popisuje schopnosť amiodaronu ovplyvňovať parametre funkcie ŠŽ a jeho interferenciu so substitučnou hormonálnou terapiou. (66) Naproti tomu, MDI ani UTD túto interakciu neuvádzajú.

#### *Management*

Kvôli existencii rizika rozvoja tyreoidálnych dysfunkcií je pri liečbe amiodaronom nevyhnutné pravidelné sledovanie parametrov ŠŽ. Podávanie amiodaronu jedincom bez tyreoidálnej patológie môže viesť k zmenám funkcie ŠŽ, väčšinou však nevyžaduje vysadenie antiarytmika. (77) Nárast TSH sa zvyčajne normalizuje v priebehu niekoľkých mesiacov. (66) V prípade rozvoja tyreoidálnej dysfunkcie sú indikované substitučná terapia LTX, resp. tyreostatiká v kombinácii s kortikoidmi. V niektorých z týchto prípadov môže byť nutné podávanie amiodaronu prerušiť. (79, 80) Nasadenie amiodaronu pacientom s anamnézou patológie ŠŽ je pokladané za relatívne kontraindikované. Prípadnému podaniu amiodaronu u týchto pacientov musí predchádzať kritické zhodnotenie prospechu a rizika liečby. Aplikovaná má byť čo najnižšia dávka, dĺžka liečby má byť čo najkratšia. Efekt terapie je nutné starostlivo monitorovať. (77) Zároveň treba pamätať na fakt, že vzhľadom na veľmi dlhý a individuálne variabilný polčas amiodaronu (20 – 100 dní) jeho účinky, aj tie nežiaduce, pretrvávajú ešte dlho po prerušení jeho podávania. (66, 77)

#### *Dispenzácia*

Interakcia medzi látkami nevychádza primárne z ovplyvnenia farmakokinetiky, dôležitejšia je zmena farmakodynamiky a samotný stav funkcie ŠŽ. Amiodaron môže viesť k rôznorodému poškodeniu funkcie ŠŽ a prípadná anamnéza tyreopatie toto riziko potencuje. Podávanie amiodaronu pacientom liečeným na tyreopatie tak môže viesť k dekompenzácii stavu. Vzhľadom na výrobcami popisovanú relatívnu kontraindikáciu spoločného podávania týchto látok je ich prípadné podávanie nutné kriticky zhodnotiť a efekt liečby pravidelne sledovať.

Pri súčasnom predpísaní oboch látok po prvýkrát je tak pred expedovaním nevyhnutné skontrolovať, či sa jedná o terapeutický zámer lekára. Pri predpísaní látok rôznymi lekármi sa overuje ich znalosť kompletnej liekovej anamnézy pacienta a uvedomenie si rizík vyplývajúcich zo súbežného podania týchto látok.

V prípade, že pacient spoločne liečivá už užíval, lekárnik overuje dávkovanie amiodaronu, pravidelnosť monitoringu laboratórnych parametrov i klinického stavu. Všíma si prípadné

symptómy patologických hladín hormónov ŠŽ. V prípade amiodaronom indukovanému nadmernému navýšeniu hladín tyreoidálnych hormónov sa objavujú príznaky ako palpitácia, poruchy srdcovej činnosti (tachykardia, dysrytmie), slabosť svalov, nevysvetliteľný úbytok hmotnosti, potenie, intolerancia tepla, poruchy menštruačného cyklu, či psychické alterácie (nervozita, podráždenosť). Zníženie hladín hormónov sa prejavuje symptómami ako napríklad zimomravosť, suchá koža, zhoršenie kvality vlasov, bradykardia, zápcha, zníženie sexuálnych funkcií, či spomalená psychická činnosť. V prípade výskytu týchto zmien je pacient upozornený na dôležitosť skorej konzultácie týchto stavov s lekárom.

Pri sledovaní týchto symptómov je však nevyhnutné zohľadniť fakt, že tieto prejavy vykazujú závislosť na konkomitantnej terapii. Podávanie betablokátorov maskuje príznaky hypertyreózy, látky spôsobujúce tachyarytmie zas vedú k riziku nesprávnej interpretácii stavu srdcovej činnosti.

#### **4.2.2. Levotyroxín + androgény**

##### *Riziko*

Zníženie TBG, potreba redukcie terapeutickkej dávky LTX.

##### *Popis*

Vplyv pohlavných hormónov na funkciu ŠŽ je známy už dlhšie, odráža sa hlavne na zmenách clearance TBG – zatiaľ čo estrogény zvyšujú jeho sérovú koncentráciu, u androgénov je popísaný opačný efekt. Rozsah týchto zmien je závislý na chemickej štruktúre pohlavného hormónu, jeho dávke a ceste podania. V prípade jedincov bez patológie ŠŽ však tieto zmeny nevedú ku klinicky závažným alteráciám jej funkcie. Naopak, v prípade pacientov s chorobami ŠŽ zmeny vyvolané efektom pohlavných hormónov môžu vyžadovať úpravu terapeutických dávok tyreoidálnych hormónov. Rovnako je popísaná aj možnosť maskovania nediagnostikovanej patológie ŠŽ pri liečbe pohlavnými hormónmi. (83)

Štúdia popisuje nutnosť zníženia substitučnej dávky LTX pri súčasnom podávaní androgénov. Jedenástim ženám s rakovinou prsníka bola nasadená terapia androgénmi (fluoxymesterón v dávke 10 mg perorálne dvakrát denne). U siedmich z týchto žien, ktoré netrpeli žiadnou patológiou ŠŽ, boli mesiac po nasadení androgénov zistené alterácie tyreoidálnych parametrov (znížené celkové sérové hodnoty  $T_4$  a TBG, avšak nezmenené hladiny voľných hormónov). Po skončení terapie pohlavnými hormónmi sa tieto hodnoty normalizovali a všetky pacientky zostali v stave eutyreózy. Naproti tomu, u štyroch žien, ktoré sa dlhodobo liečili LTX kvôli hypotyreóze, viedlo nasadenie androgénov k rozvoju klinickej hypertyreózy ( $\uparrow fT_4$ ,  $\downarrow TSH$ ). Dávka tyreoidálneho hormónu u nich musela byť znížená o 25 – 50 %. (84)

Skúmaný bol tiež vplyv podávania anabolických steroidov na funkciu ŠŽ. Potvrdené bolo zníženie hladiny TBG s následným poklesom celkových sérových koncentrácií tyreoidálnych hormónov. Podávanie suprafyziologických dávok steroidov viedlo k obrazu subklinickej hypotyreózy ( $\uparrow TSH$ ,  $fT_4$  v norme). (85)

##### *Komentár*

V MDI ani UTD nie je uvedená nijaká interakcia tyreoidálnych a mužských pohlavných hormónov. SDI popisuje možnosť nutnosti úpravy substitučnej dávky LTX pri súčasnom užívaní s androgénmi. (66) SPC Eltroxin® uvádza možnosť zníženia hladín TBG v sére pod vplyvom androgénov a anabolických steroidov, rovnako ako možnosť potreby redukcie dávok LTX pri súčasnom užívaní s týmito látkami. (75) SPC ostatných LP s obsahom LTX žiadnu takúto

informáciu neuvádzajú. V ČR sú v súčasnosti pod ATC klasifikáciou "androgény" dostupné 4 LP, ich SPC zhodne uvádzajú možnosť zníženia TBG s následnou redukciou sérových koncentrácií celkového tyroxínu a zvýšením spätným vychytávaním hormónov ŠŽ. Udvávajú však, že hladiny voľných – účinných hormónov sa nemenia a klinické nálezy dokazujúce následný rozvoj dysfunkcie ŠŽ nie sú známe. (86)

#### *Management*

Podávanie pohlavných hormónov jedincom bez patológie ŠŽ môže viesť k zmenám laboratórnych parametrov tyreoidálnych funkcií, nemalo by však viesť k rozvoju klinických symptómov dysfunkcie žľazy. V prípade pacientov terapeuticky užívajúcich hormóny ŠŽ však môže liečba androgénmi viesť k destabilizácii stavu a nutnosti zníženia dávky LTX, aj keď nie je k dispozícii dostatok štúdií popisujúcich tento jav v klinickej praxi. Predpokladá sa tiež, že alterácie tyreoidálnych parametrov sa vyvíjajú len pozvoľna v priebehu niekoľkých týždňov. V rámci minimalizácie možného rizika v oboch prípadoch zostáva štandardom pravidelné monitorovanie tyreoidálnych parametrov a odpovede na liečbu. (66)

#### *Dispenzácia*

Spoločné vydanie oboch hormónov je možné. Lekárnik však overuje znalosť lekárov o kompletnej liekovej anamnéze pacienta, pravidelnosť kontrol laboratórnych parametrov a klinického stavu. V prípade, že je androgén nasadený pacientovi užívajúcemu LTX, lekárnik ho upozorňuje na prípadné symptómy nadmerného pôsobenia hormónov (napr. tachykardia, potenie, intolerancia tepla, úbytok hmotnosti, nervozita) a potrebe ich skorej konzultácie s lekárom.

### **4.2.3. Levotyroxín + antacidá**

#### *Riziko*

Zníženie absorpcie hormónu.

#### *Popis*

Vstrebávanie LTX prebieha primárne v hornej časti tenkého čreva a výrazným faktorom ovplyvňujúcim tento dej je acidita tráviaceho systému. Súčasné užívanie antacid sivojim pôsobením v gastrointestinálnom trakte môže limitovať absorpciu hormónu. (87)

In vitro štúdie dokázali schopnosť hlinitých solí viazať na seba LTX, respektíve s ním tvoriť nevstrebateľný komplex, a tak znižovať biodostupnosť a sérové koncentrácie účinného hormónu. (87, 88) Klinickým dopadom tohto efektu je výrazný nárast TSH, ktorý sa po vysadení podávania antacid navracia do normálu. (89, 90). V klinickej praxi však môže vzostup TSH pri súbežnej terapii antacidmi a LTX viesť až k nutnosti navýšenia podávanej dávky hormónu ŠŽ. (90) Medzi rozsahom adsorpcie LTX na antacidum sa predpokladá dávková závislosť, negatívne ovplyvnenie biodostupnosti sa prejavilo už pri množstve hliníka odpovedajúcej jednej stotine zvyčajne používanej terapeutickojej dávky. (88, 91)

Efekt zlúčenín horčíka je rôznorodý, zatiaľ čo formám hydroxidu a uhličitanu je pripisovaná schopnosť viazať na seba LTX, a tým negatívne ovplyvňovať jeho absorpciu v organizme, v prípade oxidu horečnatého sa tento fenomén nepotvrdil. (91)

Vplyv zlúčenín vápnika je uvedený v kapitole 4.2.49.



### *Komentár*

MDI označuje závažnosť interakcie ako “moderate” a kvalitu dokumentácie “good”. (69) UTD hodnotí závažnosť ako “moderate”, stupeň rizika D. Relevantnosť dokumentácie je v prípade zlúčenín hliníka hodnotená ako “good”, pri horčíku ako “fair”. (70) SDI popisuje doklady zníženia účinku substitučnej terapie LTX pri súčasnom užívaní antacid. Závažnosť možnej interakcie však označuje ako nejasnú. (66) SPC prípravkov s obsahom LTX udávajú možnosť zníženia jeho vstrebávania pod vplyvom dvojmocných iónov. (71-5) SPC prípravkov terapeuticky používaných ako antacidá udávajú riziko zníženia rozsahu a rýchlosti absorpcie súbežne podávaných liečiv pod vplyvom ovplyvnenia acidity gastrointestinálneho traktu. Menovite je však LTX ako látka zasiahnutá touto interakciou uvedený iba v SPC prípravku Maalox®. (92-6)

### *Management*

Pri súčasnom užívaní oboch látok je nevyhnutné aplikovať opatrenia redukujúce riziko zníženia absorpcie hormónu. Dostatočný časový odstup medzi podaním týchto látok však nie je jednoznačne určený. SPC Eltroxin® odporúča podanie antacid po užití hormónu oddeliť “čo najväčším” intervalom, ostatné prípravky s obsahom LTX udávajú odstup aspoň dve hodiny. (71-5) S týmto údajom súhlasia aj SPC antacid. (92-6) Naopak, MDI a UTD za dostatočný odstup pokladajú až štyri hodiny. (69, 70)

Vplyv a riešenie interakcie v praxi závisí na dĺžke spoločného podávania. Občasné jednorázové užitie antacida pri súčasnej liečbe LTX nevedie ku destabilizácii liečby tyreopatie, riziko interakcie stúpa pri dlhodobom užívaní a nedodržaní dostatočného odstupu. Pacienti užívajúci hormonálnu terapiu a antacidá by tak mali byť poučení o riziku tejto interakcie a nevyhnutnosti časového odstupu podania antacida po LTX. Efekt liečby tyreoidálnymi hormónmi by mal byť pravidelne sledovaný, v prípade potreby sa dávka hormónu náležite upravuje. (66) Zvážené tiež môže byť riešenie stavu hyperacidity žalúdka alternatívnymi metódami.

Pri managemente podávania antacid je tiež potrebné zohľadniť fakt, že môžu negatívne ovplyvniť absorpciu aj ostatných podávaných liečiv. Obzvlášť riziková je ich kombinácia s liečivami s úzkym terapeutickým indexom, nízkou biodostupnosťou, či v prípade ich podávania ku kombinácii už vzájomne interagujúcich liečiv. Pri ich preskripcii a vydávaní je tak nevyhnutné dôsledne skontrolovať kompletnú anamnézu pacienta a v prípade detekcie rizikovej kombinácie aplikovať potrebné opatrenia. Nevyhnutné je tiež zmienenie faktu, že antacidá nepredstavujú optimálnu voľbu prevencie gastropatie spôsobenej nesteroidnými antiflogistikmi. Rovnako, aj pri terapii vredových chorôb by mali predstavovať len doplnkový úľavový prostriedok na začiatku terapie.

### *Dispenzácia*

Súčasné vydanie oboch liečiv je možné, nevyhnutné je však podniknúť kroky vedúce k eliminácii možného rizika. Jedná sa o informovanosť pacienta o možnosti negatívneho ovplyvnenia vstrebávania hormónu ŠŽ a potrebe dodržania čo najväčšieho odstupu jednotlivých prípravkov. Ako dostatočný interval podania antacida sú pokladané aspoň dve, ideálne až štyri hodiny po užití LTX. Lekárnik zároveň overuje pravidelnosť kontrol efektu liečby tyreopatie a upozorňuje pacienta na prípadné symptómy znížených hladín hormónov ŠŽ (napr. únava, zimomravosť, bradykardia, zápcha, suchá koža).

Keďže mnohé prípravky určené k terapii stavov spojených s prekyslením žalúdka sú k dispozícii bez lekárskeho predpisu, pre pozíciu lekárnika je dôležité uvedomiť si riziko tejto interakcie a adekvátne ho eliminovať. Pri vydávaní takýchto prípravkov sa lekárnik zaujíma o kompletnú liekovú anamnézu pacienta. V prípade užívania iných liečiv odporúča podávanie týchto látok oddeliť dostatočným časovým odstupom.

Lekárnik tiež pacienta upozorňuje na optimálnu dĺžku samoliečenia. Podávanie voľnopredajných antacid by nemalo trvať dlhšie než približne 2 až 3 týždne, v prípade pretrvávajúcich problémov je potrebné stav konzultovať s lekárom. Varovné symptómy vyžadujúce promptnú lekársku konzultáciu tiež predstavuje výskyt krvácania v stolici, nevysvetliteľného úbytku na váhe, horúčky, opakovaného vracania, či kŕčovitých bolestí brucha.

Pri symptomatickej terapii acidopeptických ochorení je vhodné apelovať tiež na nefarmakologické metódy a úpravy životného štýlu, ktoré môžu viesť k zlepšeniu ťažkostí a zároveň zníženiu rizika liekových problémov. Jedná sa o úpravu stravovacích návykov, nosenie voľného oblečenia, obmedzenie sedavého spôsobu života, redukciu obezity, či spánok s vyššie podloženou hlavou. Podľa možností by tiež mali byť obmedzené liečivá dráždiace žalúdok či negatívne ovplyvňujúce funkcie ezofageálneho sfinktera - napr. betablokátory, blokátory vápnikových kanálov, anticholinergiká, nesteroidné antiflogistiká. Pri ich užívaní je tiež dôležité apelovať na dostatočné zapitie čistou vodou. (97)

#### **4.2.4. Levotyroxín + antidiabetiká**

##### *Riziko*

Farmakodynamická interakcia, protichodný efekt na metabolizmus, vzájomné ovplyvňovanie účinku.

##### *Popis*

Interakcia medzi týmito liečivami vychádza z ich fyziologických účinkov. Tyreoidálne hormóny zasahujú do regulácie metabolizmu glukózy, ovplyvňujú jej resorpciu, vplývajú tiež na sekréciu inzulínu a citlivosť tkanív na jeho účinok. (72) Pri hypertyreóze je pod vplyvom stimulovanej glukoneogenézie a glykogenolýzy zvýšená endogénna tvorba glukózy, čo pri súčasnom výskyte diabetu vedie k poruche kontroly hladiny krvného cukru. Tyreotoxikóza pôsobí diabetogénne, spôsobuje dysfunkciu  $\beta$ -buniek pankreatu a podporuje stav inzulínovej rezistencie. Nevyrovnaná hladina hormónov  $\text{ŠŽ}$  tak pri súčasne sa vyskytujúcom diabete vedie k zhoršeniu jeho kompenzácie. Pri hypotyreóze je pacient ohrozený atakmi hypoglykémie, pri zvýšenej hladine hormónov zas riziko predstavuje zvýšená hladina krvného cukru, potreba navýšenia dávky antidiabetika a vyššia náchylnosť ku ketoacidóze. Zhrnutie základných prejavov rôzneho pomeru tyreoidálnych parametrov a glukózovej homeostázy uvádza Tabuľka č. 11. (98)

Tabuľka č. 11 – Vzájomný efekt alterácií hladín tyreoidálnych hormónov a glukózy v krvi

Klinický stav	Vzájomný efekt na hladinu glc	Vplyv na status ŠŽ
↑ ŠŽ + DM	Zhoršenie kontroly glykémie	Vyššie riziko rozvoja GB orbitopatie a jej pretrvávanie aj po úprave stavu
↑ ŠŽ + euglykémia	Zvýšenie endogénnej tvorby glc → riziko rozvoja glc intolerancie a DM	---
Eutyreóza + DM	---	Alterácie bez klinických symptómov: ↓ T <sub>3</sub> , ↑ rT <sub>3</sub> , ↓ odpovede TSH na TRH, hladina T <sub>4</sub> a TSH v norme
↓ ŠŽ + DM	Predispozícia k rekurentnému výskytu stavov hypoglykémie	---
Autoimunitný typ DM	---	Riziko rozvoja tyreoiditídy a ↓ ŠŽ

glc: glukóza, ŠŽ: štítna žľaza, ↑ ŠŽ: hypertyreóza, DM: diabetes mellitus, GB: Graves–Basedowova choroba, T<sub>3</sub>: trijódtyronín, rT<sub>3</sub>: reverzný trijódtyronín, TSH: thyroid-stimulating hormone (tyreotropín), TRH: tyreoliberín, T<sub>4</sub>: tyroxín, ↓ ŠŽ: hypotyreóza, ↑: zvýšenie, ↓: zníženie

#### Komentár

Interakciu uvádza SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX. Pri súčasnom užívaní oboch typov liečiv odporúčajú dôsledné sledovanie klinickej odpovede na liečbu a upozorňujú na možnú potrebu úpravy dávky antidiabetika. (71-5) SPC prípravkov s obsahom antidiabetík s hypoglykemickým účinkom (inzulín, sekretagoga) rovnako uvádza riziko zníženia ich efektu pod vplyvom súčasne podávaných hormónov ŠŽ. V SPC prípravku s obsahom glibenklamidu, u ktorého je riziko hypoglykémie pokladané za najvyššie, je uvedená nutnosť zváženia podávania iného antidiabetika pri terapii pacientov s anamnézou hypotyreózy. (99) Databázy MDI a UTD ani publikácia SDI však túto interakciu nepopisujú.

#### Management

Interakcia vychádza z farmakodynamického ovplyvnenia tyreoidálnych parametrov a glykémie pri poruchách funkcie ŠŽ a/alebo pankreasu. V praktickom riešení managementu spoločného užívania liečiv zohráva rolu stav týchto orgánov, kompenzácia tyreopatie či diabetu a poradie, v ktorom boli dané liečivá indikované.

Vzhľadom na fakt, že riziko rozvoja tyreopatie je u diabetikov oproti zdravej populácii výrazne vyššie, u všetkých pacientov s anamnézou diabetu je indikované pravidelné monitorovanie tyreoidálnych funkcií (hladiny hormónov, TSH, protilátok, UT). Frekvencia týchto kontrol predstavuje interval jedného roku, u pacientov vo zvýšenom riziku rozvoja tyreopatie (autoimunitný typ diabetu, pozitívna rodinná anamnéza, vyšší vek, ženské pohlavie) sa jedná o monitoring dvakrát ročne. Diagnostiku hypotyreózy na základe klinických symptómov (napr. únava, nevykonnosť, vyššia frekvencia hypoglykémii) komplikuje fakt, že tieto príznaky môžu byť bez laboratórnej kontroly mylne pokladané za prejavy diabetu alebo starnutia.

Nasadenie substitučnej terapie LTX pacientom s diabetom vyžaduje vzhľadom na riziko KVS komplikácií pozvoľnú titráciu dávky. Začína sa na úrovni 25 µg denne, po 4 až 8 týždňoch v závislosti na individuálnej tolerancii pacienta sa dávka navyšuje o 25 µg. (100)

Liečba diabetu u jedincov užívajúcich LTX vyžaduje pravidelné sledovanie laboratórnych parametrov a efektivity terapie. Dávku antidiabetika pri súčasne podávanom LTX môže byť v závislosti na týchto kontrolách nevyhnutné navýšiť.

Spoločné podávanie oboch typov látok je tak možné, vyžaduje ale úpravu dávky liečiv a pravidelné starostlivé monitorovanie laboratórnych parametrov a klinickej odpovede na liečbu. Keďže hormóny ŠŽ spôsobujú zvýšenie glykémie, ich nasadenie pacientom s anamnézou diabetu vyžaduje patričnú úpravu dávky antidiabetík. Ich dávka potrebná k regulácii hladín krvného cukru môže vyžadovať navýšenie. Redukcia podávanej dávky hormónu ŠŽ či jeho vysadenie musia byť pre elimináciu rizika hypoglykémie sprevádzané znížením dávky antidiabetika. (75)

#### *Dispensácia*

Súčasné expedovanie oboch skupín liečiv je možné, vyžaduje však opatrenia eliminujúce možné riziko ich vzájomného pôsobenia. Pri súčasnom vydávaní oboch liečiv po prvýkrát lekárnik overuje vedomie lekárov o kompletnej liekovej anamnéze pacienta a pravidelnosť plánovaného monitoringu efektu liečby. Pri nasadení LTX k liečbe diabetu pacienta upozorňuje na príznaky hypertyreózy (s dôrazom na KVS), pri začatí liečby diabetu u tyreopatie zas riziko predstavuje alterácia hladín glykémie. Lekárnik pacienta upozorňuje na varovné signály nefyziologických hladín glukózy, poučuje o správnom riešení týchto akútnych príhod a tiež o dôležitosti konzultácie akýchkoľvek zmien stavu s lekárom. Pri neprimeranom navýšení hladín tyreoidálnych hormónov hrozia príznaky hyperglykémie (napr. rozmazané videnie, závrat, smäd, polyúria, hlboké a rýchle dýchanie), pri ich poklese predstavuje riziko stav hypoglykémie prejavujúci sa symptómami ako napr. tachykardia, tremor, potenie, či zmätenosť.

V prípade, že pacient už spoločne obe liečivá užíval, lekárnik kontroluje pravidelnosť monitorovania efektu liečby a upozorňuje pacienta na symptómy patologických hladín hormónov a glukózy vyžadujúce konzultáciu s lekárom.

Pacientom kontrolujúcim si hladinu glykémie self-monitoringom je zdôraznená významnosť tohto sledovania pri súbežnej terapii tyreopatií.

#### **4.2.5. Levotyroxín + barbituráty (fenobarbital), karbamazepín**

##### *Riziko*

Ovplyvnenie farmakokinetiky hormónu (distribúcia, metabolizmus) a zníženie frakcie voľného – účinného hormónu. Fenobarbital indukuje metabolizmus tyreoidálnych hormónov, čím znižuje ich sérové koncentrácie. Karbamazepín navyše vytesňuje tyroxín z väzby na bielkoviny plazmy, a tak môže viesť k navýšeniu jeho voľných sérových frakcií.

##### *Popis*

Antikonvulzíva ako induktory enzymatického systému CYP 3A4 urýchľujú biotransformáciu tyroxínu, výsledkom čoho je zníženie plazmatických hladín celkovej i voľnej formy hormónu. Karbamazepín (KBZ) tiež môže vytesňovať hormóny z väzby na plazmatické bielkoviny. (69)

V štúdií bol pacientom dlhodobo liečených LTX podávaný KBZ v dávke 450 mg denne. Po siedmich týždňoch boli detekované významné zmeny v laboratórnom obraze tyreoidných funkcií – hladina  $fT_4$  sa znížila o 10 – 15 %, celkový  $T_4$  o 15 – 25 %, TSH vystúpilo nad terapeutické rozmedzie. Kontrolná skupina pozostávajúca z jedincov bez patológie ŠŽ vykazovala podobné výsledky z hľadiska hladín hormónov, TSH však v ich prípade vykazovalo len mierne, štatisticky irelevantné zvýšenie bez prejavov klinických symptómov. (101)

Obdobné výsledky pri hodnotení vplyvu KBZ na parametre ŠŽ prezentujú aj ďalšie štúdie. Podávanie KBZ deťom dlhodobo užívajúcim LTX viedlo k poklesu hladín celkového  $T_4$  o 41 %, celkového  $T_3$  o 34 % a nárastu TSH na trojnásobok pôvodnej hodnoty. (102) V inom prípade, pridanie KBZ v dávke 200 – 400 mg denne pacientom na dlhodobej terapii LTX znížilo hladiny celkového  $T_4$  o 21 %,  $fT_4$  o 44 %, celkového  $T_3$  o 23 % a  $fT_3$  o 35 %. Hladina TSH sa výrazne nezmenila. (103)

Pri porovnaní vplyvu jednotlivých antikonvulzív na tyreoidálne parametre je najvýraznejší efekt pripisovaný fenytoínu. Vplyv fenobarbitalu a KBZ je majoritne pozorovaný pri kombinovanej antiepileptickej terapii. (104-5)

#### *Komentár*

MDI hodnotí závažnosť interakcie ako “moderate“, kvalitu dokumentácie ako “fair“. (69) Rovnako hodnotí databáza UTD interakciu s KBZ, ktorá jej tiež prisudzuje stupeň rizika C. Samostatná interakcia tyroxínu a fenobarbitalu v tomto zdroji uvedená nie je, fenobarbital je však spomínaný ako enzýmový induktor schopný ovplyvňovať hladiny hormónu v popise interakcie LTX s rifampicínom. (70) Publikácia SDI uvádza prípad tyreotoxikózy po znížení dávky barbiturátov, závažnosť interakcie však pokladá za nejasnú. (66) Riziko indukcie metabolizmu tyroxínu pod vplyvom antiepileptík je uvedené v SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX. (71-5) SPC prípravkov s obsahom fenobarbitalu uvádzajú jeho schopnosť ako enzýmového induktora znižovať účinok rôznych liečiv, medzi nimi aj hormónov ŠŽ. (106-8) Obdobné informácie udávajú aj SPC prípravkov s obsahom KBZ, ktoré tiež ako veľmi vzácne nežiaduce účinky uvádzajú abnormality v testoch štítnej žľazy pri užívaní týchto preparátov, obvykle však bez klinickej manifestácie. (109-112)

#### *Management*

Zmeny tyreoidálnych parametrov by u klinicky eutyroidných pacientov nemali viesť k rozvoju tyreopatií. Nasadenie, úprava dávky, či vysadenie podávania antiepileptík však môže byť u pacientov užívajúcich LTX sprevádzané zmenami parametrov funkcie ŠŽ vyžadujúce zásah do terapie. V takýchto prípadoch je nevyhnutné pravidelné monitorovanie tyreoidálneho stavu a úprava dávky hormónu. Tú môže byť nutné pri podávaní induktorov metabolizmu navýšiť, redukcia dávky či vysadenie antiepileptík zas musia byť sprevádzané znížením dávky hormónu.

Navýšenie frakcie tyroxínu pod vplyvom vytesnenia z väzby na bielkoviny plazmy po nasadení karbamazepínu by malo viesť len k prechodnému navýšeniu hladín hormónov, ustanovením novej rovnováhy sa stav samovoľne normalizuje. V rámci minimalizácie rizika je však kontrolné meranie TSH indikované približne tri týždne po nasadení karbamazepínu, overujú sa tiež prípadné symptómy hypertyreózy.

Ovplyvňovanie metabolizmu tyroxínu pod vplyvom oboch antiepileptík však predstavuje riziko počas celej súbežnej terapie. V takýchto prípadoch je teda nevyhnutné pravidelné sledovanie

kompenzácie tyreopatie, všímame si tiež prípadné symptómy hypotyreózy. Úpravy dávky antiepileptík tiež môžu viesť k potrebe regulácie dávky hormónu.

V prípade chronickej terapie zohráva úlohu aj poradie nasadenia jednotlivých liečiv. V prípade, že ako prvé boli užívané antiepileptiká, je riziko interakcie minimalizované tým, že sa nasadzuje vyššia úvodná dávka LTX než v štandardných prípadoch (75 µg vs. 50 µg). Opatrnosť je nutná v prípade nasadenia antiepileptík pacientovi užívajúcemu LTX, kedy by mal byť zvážený iný terapeutický prístup, v prípade ich nasadenia nie je vylúčené riziko destabilizácie kompenzácie hypotyreózy a potreba navýšenia dávky hormónu. Ako vhodnejšou alternatívou antikonvulzívnej liečby sa u jedincov s anamnézou tyreopatií ukazujú byť látky tretej generácie, pri ich podávaní ako koanalgetík sú preferované iné terapeutické alternatívy. (69, 70) Potenciál interakcie je tak potrebné zohľadniť nielen v prípade podávania barbiturátov a karbamazepínu v terapii epilepsie, ale aj v ich ďalších indikáciách. V terapii neuropatickej bolesti sa zo zmiených látok uplatňuje karbamazepín, ktorý predstavuje liečivo prvej voľby v liečbe neuralgie trigeminu. Ako vhodnejšie látky sú u jedincov s anamnézou tyreopatie v tomto prípade indikované antiepileptiká tretej generácie (gabapentín, lamotrigín), resp. baklofen. Pacientom užívajúcim LTX by uvedené látky nemali byť podávané ani vo forme magistraliter analgetických čípkov a kapsúl.

#### *Dispenzácia*

Pri súčasnom vydávaní sa lekárnik informuje, či má pacient tieto lieky spolu predpísané po prvýkrát, alebo sa jedná o pokračovanie terapie. V prvom prípade kontroluje vedomie oboch špecialistov o liekovej anamnéze, v druhom overuje pravidelné kontroly stavu tyreoidálnych funkcií a prípadné úpravy dávky hormónu. Zároveň pacienta informuje o prejavoch možných znížených (napr. únava, zimomravosť, bradykardia, poruchy menštruačného cyklu, suchá koža), resp. zvýšených hladín hormónov (napr. nervozita, tachykardia, svalová slabosť, nevysvetliteľný úbytok hmotnosti) a potrebe riešenia výskytu týchto stavov s lekárom. Spoločné podávanie týchto látok je v prípade terapie epilepsie za pravidelného monitoringu efektu terapie tolerovateľné, keďže zámena antiepileptík nie je odporúčaná. V prípade predpisania týchto látok k terapii bolesti je však vhodné kontaktovať lekára a konzultovať iné terapeutické alternatívy.

#### **4.2.6. Levotyroxín + ciprofloxacín**

##### *Riziko*

Zníženie absorpcie hormónu a následne jeho účinku.

##### *Popis*

Ciprofloxacín môže znižovať sérové hladiny hormónov ŠŽ, čo sa pri terapeutickom podávaní LTX prejaví zlyhaním liečby. Mechanizmus uvedeného deja je pravdepodobne založený na ovplyvnení intestinálnej absorpcie hormónu. (69)

V štúdií bol ôsmim zdravým dobrovoľníkom podávaný LTX v dávke až 1000 µg a súčasne perorálne ciprofloxacín v dávke 750 mg. Biologická dostupnosť hormónu sa týmto spôsobom oproti podaniu samotného LTX znížila o 39 %. (113)

Ďalšie kazuistiky popisujú výskyt hypotyreózy u dovtedy stabilizovaných pacientov, ktorá sa objavila po pridaní ciprofloxacínu ku terapii LTX. Popísaný je prípad pacientky užívajúcej dennú dávku 125 µg LTX ako TSH-supresnú terapiu kvôli karcinómu ŠŽ, u ktorej po pridaní ciprofloxacínu v dávke 750 mg dvakrát denne došlo v priebehu mesiaca k výraznému vzostupu

TSH (44 mIU/l), poklesu T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> (4, resp. 1 pmol/l) a ďalším klinickým symptómom hypotyreózy. Navýšenie dennej dávky hormónu na 200 µg nevedlo k normalizácii stavu, ten sa podarilo vyriešiť až vysadením antibiotika. V ďalšom prípade pacientka dlhodobo užívala LTX v dávke 150 µg denne. Po troch týždňoch súbežného užívania ciprofloxacínu (500 mg dvakrát denne) jej hodnota TSH vzrástla na 19 mIU/l. Normalizácia stavu bola dosiahnutá oddelením užívania oboch látok odstupom šesť hodín. (114)

Iný prípad popisuje možnosť, že LTX potencoval riziko Stevens–Johnsonovho syndrómu pri liečbe ciprofloxacínom. Hormón podávaný v dennej dávke 150 µg mohol spomaľovať metabolizmus antibiotika (1 g denne), a tak zvyšovať nebezpečenstvo tohto nežiaduceho účinku, kauzálny vzťah ale potvrdený nebol. (115)

#### *Komentár*

MDI hodnotí závažnosť interakcie ako “moderate”, kvalitu dokumentácie označuje ako “good”. (69) Rovnaké je hodnotenie aj v databáze UTD, ktorá tiež interakcii prisudzuje stupeň rizika C. (70) SDI uvádza, že interakcia nie je jednoznačne stanovená, popisuje však prípady destabilizácie liečby hypotyreózy po začatí liečby ciprofloxacínom. (66) Jediný prípravok s obsahom LTX, ktorý uvádza riziko ovplyvnenia tyreoidálnych parametrov pod vplyvom antibiotík, je Eltroxin®. Ako základný mechanizmus však uvádza zvýšenie TBG, konkrétne reagujúce látky uvedené nie sú. (75) Informáciu o možnosti interakcie nepopisuje SPC žiadneho v ČR dostupného prípravku s obsahom ciprofloxacínu.

#### *Management*

Hoci jednoznačné hodnotenie interakcie v SPC prípravkov nie je uvedené, doklady zo štúdií i klinickej praxe potvrdzujú možnosť negatívneho ovplyvnenia. V záujme eliminácie možného rizika je namieste dostatočné oddelenie podávania látok. Potrebný odstup podania antibiotika po LTX znižujúci toto riziko je v databáze MDI uvedený ako štyri hodiny, v databáze UTD je to až šesť hodín. Publikácia SDI ani SPC konkrétny interval neuvádzajú.

Interakcia je potenciálne závažná hlavne v prípade niekoľkotýždňového podávania ciprofloxacínu pri liečbe komplikovaných nemocničných infekcií respiračného, urogenitálneho, či pohybového systému. V takýchto prípadoch je u pacientov užívajúcich LTX okrem dodržania časového odstupe indikované aj monitorovanie zmien funkcie ŠŽ. Pri zistení destabilizácie tyreoidálnych parametrov je nutné zvážiť navýšenie dávky hormónu. V prípade, že by tento zásah nevedol k zlepšeniu stavu, musí byť posúdená možnosť nutnosti zmeny antibiotika. V prípade niekoľkodňovej liečby nekomplikovanej infekcie by interakcia nemala mať výrazný klinický dopad. (114) Na druhej strane, na základe mechanizmu ovplyvnenia sa toto riziko ani pri štandardnom krátkodobom podávaní antibiotika počas niekoľkých dní vylúčiť nedá, tento predpoklad však nie je podložený relevantnou dokumentáciou. Do úvahy však prichádza pri náhlej dekompenzácii stavu ŠŽ po nasadení tohto antibiotika ku dovtedy stabilizovanej liečbe tyreoidálnej patológie. (66) V záujme minimalizácie možného rizika je tak aj v týchto prípadoch vhodné podávanie látok oddeliť uvedeným časovým odstupom.

#### *Dispensácia*

Pri spoločnom vydávaní týchto látok sa lekárnik informuje, či k spoločnej preskripcii dochádza po prvýkrát alebo opakovane, overuje tiež dĺžku podávania ciprofloxacínu. V prípade, že sa jedná o pokračovanie terapie a pacient užíva antibiotikum dlhodobo, je nevyhnutné overiť dodržiavanie časového odstupe a kontrol kompenzácie tyreopatie. Ak sú spoločne liečivé

predpísané prvý raz a jedná sa o krátkodobú antibiotickú liečbu, postačuje informovanie o potrebe aspoň štvorhodinového odstupu podania ciprofloxacínu po hormóne. V oboch prípadoch je pacient upozornený, aby prípadné symptómy hypotyreózy (napr. zápcha, zimomravosť, letargia, znížená výkonnosť) čo najskôr konzultoval s lekárom.

#### **4.2.7. Levotyroxín + chlorochin, proguanil**

##### *Riziko*

Zvýšenie metabolizmu a pokles terapeutického efektu hormónu.

##### *Popis*

Súčasné podávanie antimalarík môže viesť k zníženiu účinku tyreoidálnych hormónov. Pravdepodobným mechanizmom tohto deja je indukcia hepatálnych enzýmov podieľajúcich sa na metabolizme T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>. (69)

Popísaná je kazuistika ženy dlhodobo užívajúcej substitučnú terapiu LTX (125 µg denne), u ktorej užívanie antimalarík viedlo k destabilizácii kontroly hypotyreózy. Nasadenie dvojmesačného profylaktického podávania chlorochinu (100 mg denne) a proguanilu (200 mg denne) viedlo po štyroch týždňoch k nárastu TSH až na hodnotu 44,8 mU/l. Dávka hormónu však upravovaná nebola a k normalizácii hodnôt TSH došlo samovoľne krátko po vysadení antimalarík po skončení stanovenej doby profylaxie. Opätovné podávanie tejto kombinácie po 16 mesiacoch viedlo k rovnakému efektu, hodnota TSH narástla na 54,7 mU/l, rovnako však nebola uskutočnená žiadna intervencia a po vysadení antimalarík sa stav upravil. (116)

##### *Komentár*

MDI uvádza interakciu LTX a chlorochinu, jej závažnosť hodnotí ako "minor", kvalitu dokumentácie hodnotí stupňom "good". Proguanil v databáze uvedený nie je. (69) SDI popisuje prípad destabilizácie kontroly hypotyreózy po nasadení antimalarík, klinickú závažnosť interakcie však pokladá za nejasnú. (66) UTD a SPC Eltroxin® interakciu s antimalarikmi neuvádzajú. SPC ostatných prípravkov s obsahom LTX sa zhodujú na možnosti zníženia účinku hormónu a nárastu sérovej koncentrácie TSH pod vplyvom chlorochinu a proguanilu. (71-4) Chlorochin v súčasnosti v ČR dostupný nie je, proguanil je súčasťou kombinovaného prípravku Malarone® spolu s atovachonom. SPC tohto LP žiadnu interakciu s hormónmi ŠŽ či možnosť ovplyvnenia tyreoidálnych parametrov neuvádza.

Chlorochinu štruktúrne podobný hydroxychlorochin používaný tiež v terapii autoimunitných a reumatoidných chorôb v použitých zdrojoch ako látka schopná interakcie s LTX uvedený nie je.

##### *Management*

Na základe súčasných poznatkov sa dá predpokladať, že pri spoločnom užívaní týchto liečiv postačujú pravidelné kontroly stavu tyreoidálnych parametrov (TSH, príznaky hypotyreózy). (66) Navýšenie hladiny TSH by malo byť v priebehu niekoľkých týždňov po vysadení antimalarík samovoľne normalizované. V prípade, že by elevácia hladín TSH spôsobovala výrazné zhoršenie klinických symptómov tyreoidálnej funkcie, môže byť zvážené zvýšenie dávky hormónu.

##### *Dispensácia*

Spoločné vydávanie týchto látok je možné, lekárnik však overuje vedomie lekárov o kompletnej liekovej anamnéze pacienta a naplánovaný monitoring efektu liečby tyreopatie. Vhodné je tiež



upozornenie pacienta na riziko zníženia efektu liečby LTX a varovné symptómy tohto stavu (napr. bradykardia, poruchy menštruačného cyklu, zimomravosť, suchá koža, únava).

#### **4.2.8. Levotyroxín + chróm**

##### *Riziko*

Zníženie vstrebávania a účinku hormónu.

##### *Popis*

Súčasne podávaný chróm môže ovplyvňovať biologickú dostupnosť LTX. Pravdepodobným mechanizmom tohto deja je väzba hormónu na chróm a tvorba nevstrebateľného komplexu v GIT. (117)

V štúdií prevedenej na siedmich zdravých dobrovoľníkoch bola potvrdená možnosť zníženia sérovej koncentrácie LTX pri jeho súčasnom užití s chrómom. Súbežné podanie 1 mg LTX a 1 mg chróm pikolinátu viedlo k zníženiu biologickej dostupnosti hormónu o 17 % oproti samostatnému podaniu hormónu. (117)

##### *Komentár*

MDI pokladá závažnosť interacie ako "moderate", kvalitu dokumentácie ako "good". (69) UTD uvádza možnosť interakcie len pri perorálnom podaní oboch prípravkov. Závažnosť interakcie hodnotí ako "minor", kvalitu dokumentácie "good", stupeň rizika B. (70) SDI popisuje možnosť tejto interakcie, uvádza však, že nie je jednoznačne potvrdená. (66) V SPC prípravkov s obsahom LTX nie je žiadna zmienka o tejto interakcii. V ČR registrované liečivé prípravky s obsahom chrómu sú len infúzne roztoky, v prípade ktorých uvedená interakcia nie je aplikovateľná.

##### *Management*

Hoci SPC prípravkov s obsahom LTX túto interakciu neuvádzajú ako jednoznačne identifikovanú, vzhľadom na doklady o možnosti tohto ovplyvnenia by sa pri ich súčasnom podávaní s chrómom mali dodržiavať opatrenia na elimináciu možného rizika. Ich význam stúpa hlavne pri dlhodobom užívaní doplnkov stravy s obsahom chrómu. Podávanie týchto látok je vzhľadom na mechanizmus deja vhodné oddeliť časovým odstupom. Konkrétny interval však zdroje neurčujú, UTD dokonca nevyžaduje žiadne opatrenia. (66, 69, 70) Pri pravidelnom užívaní oboch látok je však dôležitý pravidelný monitoring stavu tyreoidálnych funkcií, sledovanie výskytu príznakov hypotyreózy, prípadne zvýšenie dávky hormónu. (66)

##### *Dispenzácia*

Chróm je súčasťou početných doplnkov stravy určených pre diabetikov a k zníženiu hmotnosti. Vzhľadom k existencii dokladov o možnosti zníženia efektivity súčasne podávaného LTX svojvoľné užívanie týchto prípravkov nemožno pacientom s anamnézou tyreopatie odporučiť. O prípadnom nasadení prípravkov s obsahom chrómu by mali svojho lekára informovať pri najbližšej kontrole, efektivita podávania hormónu a kompenzácia tyreopatie by mali byť pravidelne sledované. Spoločné podávanie oboch prípravkov by malo byť oddelené časovým odstupom. Databázy síce konkrétne interval neuvádzajú, avšak vzhľadom na mechanizmus interakcie sa ako dostatočný odstup dajú pokladať približne tri hodiny. Lekárnik tiež pacienta upozorňuje, aby prípadné prejavy zníženia efektu liečby tyreopatie (napr. zimomravosť, suchá koža, bradykardia, zápcha) čo najskôr konzultoval s lekárom.

#### 4.2.9. Levotyroxín + digoxín

##### *Riziko*

Efekt a potrebná dávka kardioglykozidu vykazuje závislosť na stave tyreoidálnych parametrov.

##### *Popis*

Hoci interakcia nie je jednoznačne stanovená, existuje viacero dokladov o vplyve stavu ŠŽ na efekt liečby digoxínom. Predpokladá sa, že pri hypotyreóze je citlivosť organizmu na podaný digoxín zvýšená, títo pacienti teda vyžadujú nižšie terapeutické dávky kardioglykozidu. Naopak, pacienti v stave hypertyreózy vykazujú určitý stupeň rezistencie na digoxín, v takýchto prípadoch je teda nevyhnutné jeho dávku navýšiť. (66)

Rôzna senzitivita organizmu na podanie rovnakého množstva digoxínu je vysvetľovaná viacerými mechanizmami. Zníženie sérovej koncentrácie digoxínu pri hypertyreóze môže byť dôsledkom skrátenia jeho polčasu, zvýšenia clearance, glomerulárnej filtrácie a rozdielnej distribúcie. Ako možný sekundárny mechanizmus je tiež uvádzaná redukovaná absorpcia digoxínu, či jeho zvýšené vylučovanie. (118) Ovplyvnenie biologickej dostupnosti digoxínu pri patológiách ŠŽ tiež môže byť spôsobené zmenami na úrovni P-glykoproteínu, keďže digoxín je jeho substrátom. Zvýšenie sérových hladín digoxínu pri hypotyreóze tak môže byť následkom down-regulácie tohto efluxného transportéra. (119)

V štúdií bol skúmaný vplyv funkcie ŠŽ na odpoveď organizmu po podaní digoxínu. 17 pacientom s hypertyreózou a 16 pacientom s hypotyreózou bol počas jedného týždňa perorálne podávaný digoxín v dávke 0,5 mg denne. Merania sérovej koncentrácie digoxínu medzi týmito skupinami potvrdili signifikantne vyššie hladiny u jedincov v stave hypotyreózy (0,86 nmol/l vs. 1,87 nmol/l). (118)

##### *Komentár*

SDI popisuje vplyv hladín tyreoidálnych hormónov na efektivitu liečby digoxínom. Interakciu však nepokladá za jednoznačne stanovenú. (66) SPC prípravkov s obsahom digoxínu uvádzajú možnosť nutnosti úpravy terapeutických dávok kardioglykozidu pri podávaní pacientom s tyreopatiami, týmto prípadom tiež prisudzuje zvýšenú opatrnosť. (120-1) Jediným prípravkom s obsahom LTX, ktorý popisuje možnosť nevyhnutnosti úpravy dávok digoxínu pri spoločnom užívaní, je Eltroxin®. (75) MDI ani UTD túto interakciu neuvádzajú.

##### *Management*

Interakcia primárne nevychádza zo vzájomného ovplyvnenia týchto liečiv, hladina tyreoidálnych hormónov však ovplyvňuje metabolizmus digoxínu. V prípade, že je digoxín nasadzovaný pacientovi s anamnézou hypotyreózy užívajúcemu LTX, tak efektivita a bezpečnosť liečby digoxínom vykazuje závislosť na kompenzácii tyreopatie.

V prípade, že je digoxín nasadzovaný pacientovi s anamnézou hypotyreózy, u ktorého užívanie LTX viedlo k dosiahnutiu eutyreózy, je pri dodržaní pravidelného monitoringu a adherencie k liečbe výskyt komplikácií minimalizovaný. Pacienti užívajúci LTX by však mali byť upozornení na potrebu adherencie k uvedeným dávkovým schémam, svojvoľné zníženie dávky hormónu či jeho vysadenie môžu viesť ku kritickým prejavom toxicity digoxínu. Na druhej strane, neprimerane zvýšená hladina hormónov môže účinok digoxínu redukovať. Pri súbežnej terapii je tak nevyhnutné pravidelné monitorovanie kompenzácie tyreopatie a hladiny digoxínu. Jeho dávku môže byť vzhľadom na stav funkcie ŠŽ nutné upraviť. Pri podávaní pacientom so zníženou funkciou ŠŽ môžu byť vyžadované nižšie dávky kardioglykozidu, s úpravou

tyreoidálnych parametrov a u pacientov s hypertyreózou sa potrebná dávka navyšuje. (66) Normalizácia funkcie ŠŽ z hypotyreózy do stavu eutyreózy užívaním LTX teda znižuje účinok digoxínu a vedie k potrebe navýšenia jeho dávky.

V prípade neefektivity liečby, podozrenia na intoxikáciu a kontroly efektu regulačných opatrení je indikované stanovenie hladiny digoxínu. Pri podávaní digoxínu je však nevyhnutné zohľadniť fakt, že bezpečnosť a účinnosť jeho užívania závisia na viacerých ďalších faktoroch. Medzi rizikové parametre ovplyvňujúce hladinu digoxínu patria nevyvážený príjem draslíka v potrave, minerálová dysbalancia (alterácie hladín sodíka, draslíka, horčíka), stav renálnych funkcií, vyšší vek, užívanie interagujúcich liečiv (kalium šetriace diuretiká, ACE inhibítory, kortikosteroidy, antiarytmiká, furosemid), ale aj hypotyreóza. (120-1)

#### *Dispensácia*

Ak má pacient spoločne oba liečivá predpísané po prvýkrát, lekárnik najskôr kontroluje vedomie lekárov o kompletnej liekovej anamnéze pacienta. Overí tiež, či bola vzhľadom na aktuálny stav funkcie ŠŽ upravená dávka digoxínu. V prípade, že pacient už obe liečivá spoločne užíval, lekárnik overuje pravidelnosť kontrol efektu liečby. V oboch prípadoch je pacient upozornený na prípadné prejavy patologicky zvýšených hladín digoxínu a dôležitosť promptnej konzultácie týchto stavov s lekárom. Varovné signály neprimeraného navýšenia hladiny digoxínu predstavujú GIT symptómy (nauzea, dyspepsia, vracanie, hnačka), poruchy srdcového rytmu (možné je zníženie i zvýšenie frekvencie srdca) a prejavy v oblasti CNS (bolesť hlavy, malátnosť, pri závažnej intoxikácii až zmätenosť, poruchy videnia a rozlišovania farieb).

#### **4.2.10. Levotyroxín + enterálna výživa**

##### *Riziko*

Zvýšené vylučovanie hormónu, zníženie jeho účinku.

##### *Popis*

Súčasné podávanie môže viesť k redukcii intestinálnej absorpcie hormónu, zvýšeniu jeho fekálnej exkrécie a v konečnom dôsledku s rozvojom hypotyreózy. Za hlavnú interagujúcu zložku enterálnej výživy je pokladaný sójový olej. (69)

Na vzorke 13 pacientov s anamnézou hypotyreózy užívajúcich LTX cez výživovú sondu bol skúmaný vplyv súčasného podávania kontinuálnej enterálnej výživy na tyreoidálne parametre. U viac než polovice pacientov došlo k rozvoju subklinickej či rozvinutej hypotyreózy vyžadujúcej zmeny v managemente terapie. (122)

Ďalšia štúdia však uvádza, že pri enterálnej aplikácii hormónu pacientom so zavedenou enterálnou výživou nie je nevyhnutné užívanie nalačno. Porovnávaný bol vplyv podávania LTX v tabletách oproti podaniu v tekutej forme cez nasoenterickú sondu. Pri dodržaní prerušenia podávania enterálnej výživy 30 minút pred a po podaní hormónu neboli v porovnaní s prvou skupinou zistené žiadne štatisticky významné rozdiely v hladinách tyreoidálnych hormónov a TSH. (123)

##### *Komentár*

MDI hodnotí závažnosť interakcie ako "moderate", kvalitu dokumentácie ako "good". (69) SPC prípravkov s obsahom LTX uvádza, že biodostupnosť hormónu sa zvyšuje pri podávaní nalačno, administráciu hormónu tak odporúča ideálne aspoň pol hodinu pred prvým jedlom. Spojitosť s enterálnou výživou ale nepopisujú. (71-5) Riziko pri podávaní jedincov s hypotyreózou je

uvedené v SPC roztokov pre parenterálnu výživu s obsahom sójového oleja, analogické prípravky zo skupiny potravín pre zvláštne lekárske účely ani SDI a UTD túto interakciu neuvádzajú. (124)

#### *Management*

Hoci interakcia nie je hodnotená jednotne, vzhľadom na potvrdené ovplyvnenie vstrebávania hormónu pri podaní s potravou je aj v prípade enterálnej výživy vhodné oddelenie podania týchto látok čo najväčším odstupom. Podávanie hormónu sondou sa riadi nižšie uvedenými zákonitosťami. Dôležité je tiež pravidelné sledovanie tyreoidálnych parametrov a klinickej odpovede na liečbu. (69)

#### *Dispenzácia*

Pri vydávaní hormónu pacientom prijímajúcim výživu cez sondu je dôležité pripomínanie postupu správnej aplikácie hormónu. Podávanie výživy sa má pred administráciou hormónu prerušiť, pri cyklickom režime dávkovania výživy sa LTX podáva na koniec najdlhšej pauzy v podávaní výživy. Sonda sa prepláchne 15 ml prevarenej vody izbovej teploty. Tableta hormónu sa v miske rozdrví na prach, pridá sa 10 ml prevarenej vody, vzniknutá suspenzia sa natiahne do striekačky a následne sa podá do sondy. Miska sa prepláchne 10 ml vody, obsah sa opäť natiahne do striekačky a aplikuje do sondy. Tá sa vzápätí prepláchne 15 ml prevarenej vody. Podávanie výživy je možné obnoviť 30 minút po aplikácii hormónu.

Pri súčasnom vydávaní hormónu a potravín pre zvláštne lekárske účely podávaných ako enterálna výživa napr. vo forme sippingu je pacient upozornený na možnosť ovplyvnenia vstrebávania hormónu. Podanie výživy po hormóne je odporúčané oddeliť dostatočným časovým odstupom – aspoň polhodiny. Lekárnik tiež overuje pravidelnosť monitoringu stavu, všíma si prípadé klinické symptómy znížených hladín hormónov ŠŽ a upozorňuje pacienta na varovné príznaky týchto stavov (napr. únava, zimomravosť, bradykardia, suchá koža, znížená kvalita vlasov, poruchy menštruačného cyklu).

#### **4.2.11. Levotyroxín + estrogény**

##### *Riziko*

Zvýšenie hladiny TBG, potreba navýšenia dávky LTX.

##### *Popis*

Nasadenie hormonálnej substitučnej terapie postmenopauzálnym ženám užívajúcim LTX viedlo k rozvoju klinického obrazu hypotyreózy ( $\downarrow$ fT<sub>4</sub>,  $\uparrow$ TSH). Dávka tyreoidálneho hormónu tak musela byť navýšená. (125)

Podstatou interakcie je estrogénmi navodené zvýšenie koncentrácie TBG. Popísané je tiež ovplyvnenie periférneho metabolizmu tyroxínu, zníženie jeho obratu a clearance. U pacientiek bez anamnézy tyreopatií je organizmus schopný adaptácie na tieto zmeny a nedochádza k ovplyvneniu hladín fT<sub>4</sub> a TSH. V prípade hypotyreózy však po nasadení estrogénov nastáva zníženie hladín voľného tyroxínu a nárast TSH. (66, 126) Pri hypertyreóze je zas obdobným mechanizmom sledovaná remisia stavu. (127)

Vplyv estrogénov na kapacitu TBG vykazuje dávkovú závislosť. Pôsobenie estrogénov v hormonálnej antikoncepcii síce môže ovplyvňovať laboratórne parametre tyreoidálnych funkcií, tieto zmeny však väčšinou nevedú k prekročeniu referenčných rozmedzí a nedochádza k poškodeniu funkcie ŠŽ. (128-9) V prípade užívania vyšších dávok estrogénov ako substitučnej

terapie je však toto riziko vyššie. Po začatí ich podávania pacientkám s anamnézou hypotyreózy sa nedá vylúčiť potreba navýšenia terapeutickej dávky LTX. (66)

#### *Komentár*

MDI aj UTD hodnotia závažnosť interakcie ako "moderate" a kvalitu dokumentácie ako "good". UTD udáva stupeň rizika C. (69, 70) Možnosť interakcie uvádza aj publikácia SDI, vyššie riziko popisuje pri užívaní hormonálnej substitučnej terapie. (66) SPC prípravkov s obsahom LTX pripúšťa potrebu navýšenia dávky pri súbežnej terapii s estrogénmi. (71-5) SPC prípravkov kombinovanej hormonálnej antikoncepcie uvádza možnosť ovplyvnenia laboratórnych parametrov tyreoidálnych funkcií. (129) SPC estrogénnych prípravkov používaných ako hormonálna substitučná terapia upozorňujú na možnosť zvýšenia hladiny TBG. (130)

#### *Management*

Pri nasadení hormonálnej terapie pacientkám užívajúcim LTX má byť skontrolovaná hladina TSH približne 12 týždňov od začiatku podávania estrogénov. Pri zistení zvýšenia TSH je indikované navýšenie dávky tyreoidálneho hormónu. (69) Vedenie liečby, zmena dávky a vysadenie liečby estrogénmi má byť sprevádzané dôsledným monitoringom sérových koncentrácií hormónov ŠŽ a klinických symptómov funkcie ŠŽ. Vzhľadom na latenciu účinku je kontrola stavu ŠŽ indikovaná ešte niekoľko mesiacov po ukončení podávania estrogénov. (66, 70)

V prípadoch, kedy podávaniu LTX už predchádzalo nasadenie terapie estrogénmi, je možnosť potenciálnej interakcie minimalizovaná a nie sú potrebné špeciálne opatrenia.

Pri podávaní estrogénov vo forme transdermálnych náplastí a vaginálnych insertov by interakcia mala byť oslabená, jej efekt sa však jednoznačne vylúčiť nedá. (66, 70)

#### *Dispenzácia*

Nasadenie LTX pacientkám užívajúcim estrogény nevyžaduje aplikáciu žiadnych opatrení. Pri vydávaní hormonálnej antikoncepcie ženám užívajúcim LTX postačuje overenie pravidelnosti kontrol kompenzácie tyreopatie. Riziko predstavuje predpísanie hormonálnej substitučnej terapie po prvýkrát pacientkám užívajúcim LTX. Vtedy lekárnik overuje vedomie lekárov o kompletnej liekovej anamnéze a naplánovaný monitoring efektu liečby. Ak pacientka spoločne už obe liečivá užívala, lekárnik kontroluje pravidelnosť sledovania stavu. Pri navýšení dávky LTX nevyplývajúcom z dekompenzácie stavu ŠŽ dedukuje opatrenie vyplývajúce práve z tejto interakcie. V oboch prípadoch upozorňuje pacientku na možné prejavy znížených hladín tyreoidálnych hormónov (napr. únava, zimomravosť, suchá koža, bradykardia) a zdôrazňuje dôležitosť konzultácie týchto prejavov s lekárom.

#### **4.2.12. Levotyroxín + ezetimib**

##### *Riziko*

Predpoklady u možnosti ovplyvnenia absorpcie LTX pod vplyvom ezetimibu sa nepotvrdili, súčasné podávanie tak pravdepodobne nevedie k žiadnemu riziku.

##### *Popis*

Štúdie skúmajúce možnosť tejto interakcie nepotvrdili negatívne ovplyvnenie vstrebávania LTX pri súčasnom užití ezetimibu. Simultánne podanie 10 mg ezetimibu a 1000 µg LTX siedmim zdravým jedincom nemalo žiadny efekt na biologickú dostupnosť hormónu. (117) Ani podanie ezetimibu v dávke 10 mg súčasne s 600 µg LTX na vzorke desiatich zdravých jedincov

nepotvrdilo žiadne štatisticky významné ovplyvnenie absorpcie hormónu a hladín tyreoidálnych parametrov. (131) Obdobne, hodnotenie ezetimibu napriek schopnosti ovplyvňovať metabolizmus ďalších látok cez inhibíciu cytochrómu či efektu genetického polymorfizmu na jeho farmakokinetiku neguje existenciu akýchkoľvek klinicky relevantných interakcií s LTX. (132)

#### *Komentár*

Z použitých zdrojov sa o tejto interakcii zmiňuje len publikácia SDI. Uvádza však, že vzhľadom na nepotvrdenie negatívneho ovplyvnenia biodostupnosti hormónu sa reálna interakcia medzi látkami nepredpokladá. (66) Interakciu neuvádza MDI, UTD, ani SPC s obsahom LTX. Ezetimib je dostupný pod tromi obchodnými názvami. V SPC Ezetrol® nie je uvedená žiadna spojitosť s tyreoidálnymi parametrami, SPC Inegy® a Zoletorv® hodnotia pacientov s hypotyreózou ako rizikovejších k rozvoju rabdomyolýzy. V takýchto prípadoch odporúčajú stanovenie referenčnej hodnoty kreatínkinázy pred nasadením liečby ezetimibom. Myopatie však pokladajú za zriedkavo sa vyskytujúci nežiaduci účinok, obvykle pri kombinácii so statínmi. (133-5)

#### *Management*

Keďže štúdie skúmajúce možný efekt ezetimibu na vstrebávanie hormónu nepopisujú žiadne štatisticky relevantné ovplyvnenie, spoločné užívanie oboch látok si v klinickej praxi nevyžaduje špeciálne opatrenia. (66) Pred nasadením liečby ezetimibom u pacientov s hypotyreózou sa stanovuje referenčná hladina kreatínfosfokinázy. Táto intervencia však nemá priamy súvis s užívaním hormónov ŠŽ. (135)

#### *Dispenzácia*

Vydávanie oboch látok si z hľadiska absencie dôkazov potvrdzujúcich možnú interakciu nevyžaduje žiadne opatrenia. Lekárnik overuje pravidelnosť kontrol stavu a efektu liečby oboch ochorení, všíma si tiež klinické symptómy indikujúce prípadné zníženie hladín hormónov ŠŽ (napr. bradykardia, suchá koža, zimomravosť, spomalené psychické funkcie) či myopatie.

### **4.2.13. Levotyroxín + fenytoin**

#### *Riziko*

Ovplyvnenie metabolizmu a zníženie sérovej koncentrácie účinnej formy hormónu. (66)

#### *Popis*

Dlhodobá terapia antiepileptikmi môže viesť k ovplyvneniu homeostázy tyreoidálnych hormónov a znižovaniu účinnosti hormonálnej substitučnej liečby. Tento jav je výraznejší u antikonvulzív prvej generácie, fenytoin teda nevynímajú. (136) Podstata interakcie je vysvetľovaná viacerými mechanizmami. Ako základ je pokladaný zvýšený metabolizmus tyroxínu vplyvom fenytoinom vyvolanej indukcie hepatálnych enzýmov CYP P450. Tento jav vedie k zníženiu plazmatickej koncentrácie účinného hormónu a zvýšeniu TSH. (69) Pokles hladín tyroxínu tiež vyvoláva zníženie aktivity enzýmov metabolizujúcich fenytoin, a tak podporuje jeho inhibičný efekt na koncentráciu hormónov. (137) Ďalej na interakcii participuje schopnosť fenytoinu vytesňovať tyroxín z väzby na plazmatické bielkoviny. Následné prechodné zvýšenie voľnej frakcie hormónu je pri kontinuálnom podávaní oboch látok striedané znížením sérových hladín tyroxínu. (69) Iné štúdie však tento vplyv v prípade terapeuticky používaných dávok fenytoinu minimalizujú a vyššiu dôležitosť prikladajú jeho

schopnosti znižovať intestinálnu absorpciu hormónu. (138) Diskutovaná je tiež interferencia s hypotalamo – hypofyzárnym komplexom, fenytoin môže znižovať sekréciu TRH s následným inhibičným efektom na celú kaskádu riadenia sekrécie hormónov žľazou. (136) Ovplyvňovanie tyreoidálnych parametrov pod vplyvom fenytoinu u jedincov v stave eutyreózy nevedie k rozvoju tyreopatií, riziko však predstavuje pre pacientov súčasne užívajúcich LTX. (66)

Inhibičný vplyv fenytoinu na hladiny tyreoidálnych hormónov dokazuje kazuistika pacienta liečeného LTX v dennej dávke 150 µg, u ktorého sa po pridaní fenytoinu v dávke 300 mg objavili príznaky hypotyreózy. Zdvojnásobením dávky hormónu sa stav podarilo upraviť, vysadenie a opätovné nasadenie fenytoinu viedlo k výskytu rovnakého efektu. (139)

#### *Komentár*

MDI považuje závažnosť interakcie za “moderate”, kvalitu dokumentácie hodnotí ako “good”. (69) UTD označuje závažnosť ako “moderate”, stupeň rizika C, dokumentáciu však hodnotí ako “fair”. (70) Ako jednoznačne stanovená je interakcia aj v publikácii SDI, ktorá zdôrazňuje riziko podávania fenytoinu u pacientov s hypotyreózou. (66) Informáciu o interakcii uvádza SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX. SPC prípravku Eltroxin® tiež uvádza možnosť zvýšenia hladiny fenytoinu pod vplyvom tyroxínu. (71-5) Tento jav popisuje aj SPC jediného registrovaného a obchodovaného prípravku s obsahom fenytoinu v ČR – Epilan D Gerot®, v ktorom sa pri terapii detských pacientov uvádza nutnosť pravidelného sledovania stavu ŠŽ, interakcia z pohľadu vplyvu fenytoinu na farmakokinetiku hormónov ŠŽ však spomenutá nie je. (64)

#### *Management*

Nasadenie terapie fenytoinom u pacientov užívajúcich LTX je možné, má byť však sprevádzané dôsledným monitoringom funkcie ŠŽ, dávku hormónu tiež môže byť nutné navýšiť. Aj počas vedenia liečby sú dôležité pravidelné kontroly efektu liečby, laboratórnych parametrov a klinických symptómov. Pri vysadení antiepileptika môže byť nevyhnutné dávku LTX redukovať. (66, 69, 71) Alternatívou v terapii epilepsie s menším vplyvom na hladiny tyreoidálnych parametrov sú antiepileptiká tretej generácie ako gabapentín, lamotrigín, levetiracetam, či topiramát. (136) V prípade užívania antikonvulzív ako súčasť terapie bolesti je u pacientov s anamnézou tyreopatií vhodnejšie voliť iné terapeutické možnosti.

#### *Dispenzácia*

Pri spoločnom vydávaní týchto látok sa lekárnik najskôr informuje, či tieto liečivá už pacient spoločne užíval. V prípade, že je táto kombinácia spoločne predpísaná po prvýkrát, je nutné overiť vedomie lekárov o kompletnej liekovej anamnéze pacienta a možnosti tejto interakcie. Ak sa jedná o pokračovanie liečby, lekárnik pri výdaji overuje pravidelnosť kontrol efektu liečby a prípadný výskyt symptómov indikujúcich znížené hladiny tyreoidálnych hormónov (napr. bradykardia, zimomravosť, suchá koža, spomalené psychické funkcie).

#### **4.2.14. Levotyroxín + 5-fluorouracil**

##### *Riziko*

Zvýšenie TBG, potreba navýšenia dávky LTX.

##### *Popis*

Podávanie 5-fluorouracilu spôsobuje zvýšenie hladín TBG, pri spoločnom užívaní s hormónmi ŠŽ tak môže viesť k potrebe navýšenia ich terapeutickej dávky. (66, 75)

Pri podávaní tohto cytostatika môže byť aj u jedincov bez patológie ŠŽ pozorované zvýšenie celkových hladín tyreoidálnych hormónov, frakcia voľných hormónov a hladina TSH však nebývajú pozmenené a tieto alterácie tak nevedú ku klinickým symptómom hypertyreózy. (140)

Štúdia na vzorke 27 eutyreoidných pacientov s kolorektálnym karcinómom liečených 5-fluorouracilom skúmala zmeny parametrov ŠŽ. Celkovo bol až u 14 jedincov zaznamenaný signifikantný nárast TSH. Autori štúdie tak predpokladajú, že cytostatiká zo skupiny fluoropyrimidínov, ku ktorým sa radí aj fluorouracil, na základe štrukturálnej podobnosti s PTU zasahujú do metabolizmu tyreoidálnych hormónov. (141)

Obdobne, ďalšia štúdia zistila u 15 pacientov liečených fluorouracilom už po týždni liečby výrazné zvýšenie celkových hladín  $T_4$  a  $T_3$ , zatiaľ čo koncentrácie voľných hormónov a TSH sa nezmenili. Žiadne klinické prejavy hypertyreózy tak u pacientov pozorované neboli. (142)

#### *Komentár*

Jediným prípravkom s obsahom LTX, ktorý v SPC informuje o možnosti tejto interakcie, je Eltroxin®. (75) Fluorouracil je v ČR dostupný ako injekčný roztok pri terapii nádorových ochorení a ako zložka kožného roztoku k liečbe bradavíc. V SPC prípravkov určených k použitiu v onkológií sú ako možné nežiaduce účinky uvedené zvýšené celkové sérové hladiny hormónov ŠŽ. (140, 143) SDI popisuje možnosť zvýšenia hladín TBG. (66) Databázy MDI ani UTD túto interakciu neuvádzajú.

#### *Management*

Spoločné užívanie týchto liečiv je možné, avšak vzhľadom na možnosť ovplyvnenia hladín účinných hormónov ŠŽ je pri súbežnej terapii nevyhnutné pravidelné sledovanie efektu liečby tyreopatie a laboratórnych parametrov funkcie ŠŽ. Sledujú sa prípadné symptómy hypotyreózy (napr. únava, zápcha, bradykardia, suchá koža, zimomravosť). Dávku LTX môže byť v závislosti na týchto stanoveniach nevyhnutné navýšiť.

#### *Dispenzácia*

V prípade onkologickej liečby sa terapia riadi opatreniami vyplývajúcimi zo zachádzania s cytostatikmi, klasická dispenzácia liečiva pacientovi v lekárni sa tak neuskutočňuje. Minimalizácia rizík podávania 5-fluorouracilu pacientom užívajúcim LTX je tak vymedzená na úroveň zdravotníckeho personálu.

### **4.2.15. Levotyroxín + furosemid**

#### *Riziko*

Vytesňovanie tyroxínu z väzby na TBG a prechodný nárast jeho voľnej frakcie.

#### *Popis*

Furosemid sa pravdepodobne viaže na rovnaké miesta plazmatických proteínov ako hormóny ŠŽ a môže s nimi o tieto väzby kompetovať. Tým je vyvolaný nárast frakcie voľných hormónov vedúci k poklesu celkových hladín hormónov. (70)

Jav vykazuje priamu závislosť na dávke diuretika a je ovplyvnený individuálnym stavom jedinca. *In vitro* sérové pokusy potvrdili schopnosť furosemidu v koncentrácii 10  $\mu\text{g/ml}$  zvyšovať frakciu  $fT_4$  a  $fT_3$ . Vytesňovanie hormónov z väzby ešte nižšími dávkami diuretika prebiehalo na vzorke sér so subnormálnymi hladinami albumínu a TBG. Štúdia hodnotí furosemid ako veľmi potentný inhibítor väzby  $T_4$  na plazmatické bielkoviny, jeho efekt pri použití v terapeutických



dávkach ale nepokladá za klinicky významný. Pripomína však, že patologické stavy ako hypoalbuminémia či renálne zlyhanie môžu tento efekt podporovať. (144)

Vplyv furosemidu sa pri meraní celkových hladín hormónov ŠŽ neprejavuje, interferuje len so stanovením voľnej frakcie. Tá je podmienená rovnováhou medzi množstvom  $T_4$  viazaného na proteíny a väzobnej kapacity séra. Rovnováha je závislá tiež na riedení séra, s rastúcim zriedením sú odchýlky od skutočnej hodnoty pri stanovovaní  $fT_4$  výraznejšie. Tento efekt je však len dočasný, závisí na množstve interagujúcej látky. S jej postupným metabolizovaním sa znižuje aj vplyv na väzbu a sérové koncentrácie stanovovanej látky. V prípade furosemidu, ktorý nezávisle na spôsobe podania do štyroch hodín od administrácie nedosahuje v krvnom obehu hladiny dostatočné na ovplyvňovanie týchto parametrov, tak na elimináciu tohto rizika stačí dodržať časový odstup medzi podaním diuretika a odberom vzorku krvi na analýzu. (145)

#### *Komentár*

SDI a UTD túto interakciu popisujú pri podaní furosemidu v dávkach vyšších než 80 mg. UTD jej závažnosť hodnotí ako "minor", stupeň rizika B, kvalitu dokumentácie hodnotí ako "fair". (66, 70) MDI túto interakciu neuvádza vôbec, rovnako ako SPC Eltroxin®. Ostatné prípravky s obsahom LTX pripúšťajú možnosť tejto interakcie až pod vplyvom furosemidu v dávke 250 mg. (71-74) Informácia o interakcii nie je uvedená v SPC žiadneho v ČR dostupného prípravku s obsahom furosemidu.

#### *Management*

Keďže sa nepredpokladá, že by interakcia mohla ohrozovať liečbu tyreopatie, nie sú potrebné žiadne úpravy terapie. (70) Môže však zohrávať rolu v laboratórnych stanoveniach tyreoidálnych parametrov, podanie diuretika a odber krvi by preto mali byť oddelené časovým odstupom aspoň 4 hodiny. (145)

#### *Dispenzácia*

Súčasné vydávanie oboch látok nevyžaduje intervencie ohľadom možnosti tejto interakcie, opatrenia z nej vyplývajú len pri laboratórnom stanovovaní funkcie ŠŽ.

### **4.2.16. Levotyroxín + glukokortikoidy**

#### *Riziko*

Ovplyvnenie distribúcie a metabolizmu tyreoidálnych hormónov, zníženie ich terapeutického účinku. Závislosť rýchlosti metabolizmu glukokortikoidov (GKK) na tyreoidálnych parametroch.

#### *Popis*

GKK sú pokladané za látky schopné inhibovať sekréciu TSH a redukovať množstvo TBG. Pripisovaná je im tiež možnosť inhibovania 5-dejodinázy, a tým znižovania periférnej konverzie  $T_4$  na  $T_3$ . Tieto vlastnosti sú však využívané aj v terapii, GKK sú nasadzované pri liečbe tyreoiditíd a akútnych tyreotoxických stavov. (66, 146) Ovplyvnenie periférnej premeny tyreoidálnych hormónov je v SPC prípravkov s obsahom LTX pokladané za class-efekt GKK. Naproti tomu, publikácia SDI túto vlastnosť pripisuje len dexametazónu v dennej dávke nad 4 mg. Ako class-efekt hodnotí vplyv na TSH a TBG. (66, 71-5)

Účinok podávania GKK jedincom s ochorením ŠŽ je tiež ovplyvnený aktuálnym stavom tyreoidálnych parametrov. Pri hypotyreóze je účinok GKK pod vplyvom zníženia ich clearance potencovaný, opačné tendencie sú sledované v stavoch zvýšenej hladiny  $T_4$  a  $T_3$ . (147)

Doklady o interakcii ale nie sú jednotné. V štúdií bolo skúmané ovplyvnenie odpovede organizmu na podanie TRH (400 µg intravenózne) po užívaní dexametazónu v dávke 2 mg denne počas troch dní. Sekrécia TSH bola znížená len u zdravých jedincov, v skupine pacientov s hypotyreózou sa nepotvrdil žiadny efekt. (148) V obdobne koncipovanej štúdií však bola redukcia koncentrácie TSH pozorovaná v oboch sledovaných skupinách, u pacientov s hypotyreózou bol pokles TSH dokonca výraznejší. Vysadenie dexametazónu viedlo u oboch skupín k nárastu TSH nad pôvodné hladiny. (149)

#### *Komentár*

SDI uvádza schopnosť GKK znižovať sekréciu TSH a množstvo TBG a redukciiu metabolizmu tyroxínu pod vplyvom dexametazónu. (66) Informácia o inhibícií periférneho metabolizmu tyreoidálnych hormónov je uvedená v SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX a väčšiny prípravkov s obsahom GKK pre systémové podanie. (71-5, 146-7) SPC Dexamed®, Fortecortin 4® a Hydrocortison 10 MG Jenapharm® však žiadnu spojitosť medzi hormónmi neuvádzajú. Rovnako, interakcia nie je popísaná ani v databázach MDI a UTD.

#### *Management*

Spoločné podávanie hormónov je možné, avšak vyžaduje opatrenia na elimináciu možného rizika. Pred nasadením liečby kortikoidmi je nevyhnutné posúdiť funkciu ŠŽ a pri zistení odchýlok od fyziologických hodnôt terapiu GKK prispôbiť aktuálnemu stavu pacienta. Jedinci v stave dekompenzovanej hypotyreózy vyžadujú nižšie dávky GKK, s postupom liečby k stavu eutyreózy a pri hypertyreóze je zas potreba GKK navýšená. Liečba GKK u pacientov s tyreopatiami tak musí byť pravidelne sledovaná a dávka GKK v návaznosti na tyreoidálny status patrične upravená. (147) Podávanie GKK zas znižuje efekt kompenzácie hypotyreózy užívaním LTX. Najvyššie riziko je popísané u dexametazónu.

Pri riešení stavu adrenokortikálnej insuficiencie a hypotyreózy v dôsledku hypopituitarizmu musí podaniu tyreoidálnych hormónov predchádzať zahájenie terapie GKK. (75)

#### *Dispensácia*

Lekárnik sa informuje, či pacient oba hormóny už spoločne užíval. Ak sú hormóny spoločne predpísané prvýkrát, lekárnik pred výdajom overí vedomie lekára o kompletnej anamnéze pacienta, skontroluje prípadnú úpravu dávky a naplánovaný monitoring liečby. V prípade, že sa jedná o pokračovanie terapie, lekárnik overuje pravidelnosť kontrol stavu. Keďže alterácie hladín hormónov ŠŽ môžu mať výrazný dopad na metabolizmus GKK, pacient je upozornený, aby prípadný výskyt symptómov zvýšených (napr. tachykardia, palpitácia, intolerancia tepla, svalová slabosť, nervozita), resp. znížených (napr. únava, zimomravosť, bradykardia, suchá koža) hladín tyreoidálnych hormónov promptne konzultoval s lekárom. Vzhľadom na fakt, že oba typy hormónov sa užívajú ráno, informuje pacienta o ich správnom užívaní – najprv nalačno LTX, potom GKK užívaný počas raňajok alebo po nich.

#### **4.2.17. Levotyroxín + grapefruit**

##### *Riziko*

Zníženie absorpcie a účinku hormónu.

##### *Popis*

Kazuistika popisuje prípad ženy, ktorej tyreoidálny status bol stabilizovaný užívaním LTX v dennej dávke 110 µg. Pitie veľkých množstiev grapefruitového džúsu viedlo k markantnému

zvýšení TSH, ktoré sa nepodarilo normalizovať ani navýšením dávky hormónu na 150 µg. Po odporučení redukcie prijímaného množstva grapefruitu sa hladina TSH upravila do referenčného rozmedzia. Týmto prípadom inšpirovaná štúdia na vzorke desiatich zdravých jedincov skúmala vplyv podávania 200 ml grapefruitového džúsu trikrát denne počas troch dní. Tretí deň bol jedincom podaný LTX v dávke 600 µg, jednu hodinu pred a po jeho aplikácii boli tiež podané ďalšie dávky džúsu. Táto schéma viedla k zníženiu biologickej dostupnosti hormónu o 54 %. (150) Mechanizmus tohto deja je nejasný, ako možná príčina je pokladané zníženie účinku polypeptidov transportujúcich organické anióny v čreve. (151)

#### *Komentár*

Možnosť interakcie neuvádza MDI, UTD, ani SPC prípravkov s obsahom LTX, z použitých zdrojov ju popisuje len publikácia Stockley's Drug Interactions. Tá ju však nepokladá za jednoznačne stanovenú a jej relevantnosť v klinickej praxi spochybňuje. (66)

#### *Management*

Vzhľadom na nedostatok relevantných dokladov o interakcii a nejednotnosti jej hodnotenia v informačných zdrojoch nie je k dispozícii jednoznačne stanovený odporúčaný prístup k danej kombinácii. Pre minimalizáciu možného rizika je však vhodné pacientom prijímajúcim grapefruit v podobe nápoja či ovocia odporučiť dodržanie časového odstupu jeho podávania od užitia LTX v intervale aspoň cca 2 – 3 hodiny.

#### *Dispenzácia*

Pri vydávaní hormónov ŠŽ lekárnik apeluje na potrebu ich zapíjania čistou vodou. Príjem produktov z grapefruitu odporúča od podania hormónu oddeliť uvedeným časovým odstupom. V prípade, že sa u pacienta napriek tomuto opatreniu vyskytujú príznaky hypotyreózy (napr. únava, suchá koža, zápcha, zimomravosť, bradykardia) je vhodné podávanie grapefruitu úplne obmedziť. Vzhľadom na fakt, že grapefruitová šťava je potentný inhibítor PGP a enzýmov CYP 3A4, je v prípade expedovania liečiv s dokázaným rizikom interakcie (napr. simvastatín, digoxín, atenolol) dôležité upozorniť na rovnaké opatrenie.

### **4.2.18. Levotyroxín + H<sub>2</sub>-antihistaminiká**

#### *Riziko*

Zníženie vstrebávania hormónu.

#### *Popis*

Podávanie cimetidínu v dávke 400 mg s odstupom 90 minút pred podaním LTX viedlo k zníženiu biodostupnosti hormónu o takmer 21 %. (152) Obdobné skúmania s ranitidínom a famotidínom však nepotvrdili ovplyvnenie biodostupnosti hormónu. (131)

Mechanizmus interakcie LTX s cimetidínom tak zostáva nejasný. Efekt zrejme zohráva ovplyvňovanie acidity GIT, nie je však jasné, prečo obdobné výsledky neboli potvrdené pri skúmaní ďalších H<sub>2</sub>-antihistaminík ranitidínu a famotodínu. (66, 70)

#### *Komentár*

SDI popisuje možnosť interakcie len u cimetidínu, mechanizmus však pokladá za nejasný a klinickú závažnosť ako irelevantnú. (66) UTD tiež uvádza možnosť interakcie len v prípade cimetidínu. Závažnosť hodnotí ako "minor", stupeň rizika B, kvalitu zdokumentovania uvádza ako "fair". (70) V MDI ani SPC prípravkov s obsahom LTX nie je uvedená žiadna interakcia s H<sub>2</sub>-antihistaminikom. LP s obsahovou látkou cimetidín už v súčasnosti v ČR nie sú dostupné.

Famotidín je dostupný pod tromi obchodnými názvami, v SPC žiadneho z nich sa neudáva možnosť tejto interakcie. Ranitidín je účinnou látkou dvoch druhov LP, SPC Ranital® nepopisuje žiadnu interakciu s hormónmi ŠŽ. SPC Ranisan 75 MG® uvádza, že dlhodobé podávanie prípravku neovplyvňovalo hodnotu TSH a mierne, ale štatisticky signifikantne redukovalo hladinu TRH. V prípade rovnakého LP s obsahom 150 mg ranitidínu v jednej tablete táto informácia uvedená nie je. (153-4)

#### *Management a dispenzácia*

Keďže jediné H<sub>2</sub>-antihistaminikum s potvrdeným negatívnym vplyvom na absorpciu hormónu v ČR dostupné nie je, pri súčasnom podávaní LTX s ďalšími prípravkami z tejto skupiny sa nepredpokladá potreba žiadnych opatrení. (66)

#### **4.2.19. Levotyroxín + inhibítory proteáz**

##### *Riziko*

Ovplyvnenie metabolizmu a účinku hormónu.

##### *Popis*

Inhibítory proteáz zasahujú do metabolizmu hormónov ŠŽ moduláciou aktivity glukuronyltransferáz, ktoré sa podieľajú na procese ich konjugácie. Jednotlivé antiretrovirika sa v kvalite tohto účinku odlišujú. V ČR sú zo skupiny antiretrovirík dostupné látky lopinavir a ritonavir, ktoré aktivitu enzýmov zvyšujú. Vedú tak k indukcii metabolizmu hormónu. Pri ich nasadení pacientom užívajúcim LTX tak môžu bez navýšenia dávky hormónu viesť k rozvoju hypotyreózy. (69, 155)

Ovplyvnenie tyreoidálnych parametrov nie je vylúčené ani v prípade jedincov bez tyreopatií, v takýchto prípadoch však nie sú pozorované klinicky významné zmeny funkcie ŠŽ. Interakcia predstavuje riziko v prípade pacientov na substitučnej alebo TSH-supresívnej terapii LTX, u ktorých je narušená kompenzačná autoregulačná schopnosť organizmu na tieto zmeny. (156)

Kazuistika popisuje prípad pacienta užívajúceho LTX (0,125 mg denne), u ktorého sa po pridaní ritonaviru do terapie (dvakrát denne 600 mg) objavili príznaky hypotyreózy. Nevyhnutné bolo zdvojnásobenie dávky hormónu. Po zmene antivirotika na indinavir a znížení dávky hormónu na pôvodné hodnoty sa u ňo patologické hodnoty tyreoidálnych parametrov upravili. (157)

Ďalším dokladom interakcie je prípad HIV-pozitívnej ženy užívajúcej kombináciu lopinavir + ritonavir. Keď po absolvovalní totálnej tyreoidektómie začala užívať syntetický hormón, napriek navýšeniu jeho dennej dávky na 225 µg vykazovala známky hypotyreózy (TSH 47,5 mIU/l, T<sub>4</sub> 8,5 pmol/l). Vysadenie tejto kombinácie viedlo k normalizácii parametrov ŠŽ, ich opätovné podávanie spôsobilo návrat k predošlému patologickému stavu. (158)

##### *Komentár*

Databáza MDI uvádza interakciu LTX s lopinavirom a ritonaviirom. Obom prípadom prisudzuje závažnosť "moderate", kvalitu dokumentácie hodnotí ako "good". (69) UTD túto interakciu neuvádza vôbec. SPC prípravkov s obsahom LTX ju hodnotia nejednotne. V SPC Eltroxin® sa nevyskytuje, SPC Euthyrox® a Jodhyrox® uvádzajú ako interagujúce látky indinavir, lopinavir a ritonavir, SPC prípravkov Letrox® a Syntroxine® len lopinavir a ritonavir. (71-5) SPC v ČR dostupných prípravkov s obsahom inhibítorov proteáz uvádza riziko ovplyvnenia tyreoidálnych parametrov. (159-161)

## *Management*

Spoločné užívanie je možné, je však potrebné zohľadniť možnosť tejto interakcie. Po nasadení terapie v ČR dostupnými antiretrovirovými liekmi môže byť nevyhnutné dávku LTX navýšiť, pri prerušení ich podávania sa dávka hormónu znižuje. Obdobné opatrenia platia aj v prípade začatia podávania hormónu jedincom s nasadenou antivírusovou terapiou. Základom je pravidelné meranie TSH a monitorovanie klinického účinku. (69, 161)

## *Dispensácia*

Lekárnik sa informuje, či má obe liečivá pacient predpísané spoločne po prvýkrát, alebo sa jedná o pokračovanie terapie. V prípade, že táto situácia nastala prvýkrát a jedná sa o predpisy rôznych lekárov, lekárnik najskôr overuje ich vedomie o možnosti tejto interakcie. Malo by byť skontrolované, či je naplánovaný monitoring TSH a prípadná úprava dávky hormónu. Ak pacient už spoločne obe liečivá užíval, lekárnik overí pravidelnosť kontrol laboratórnych parametrov i klinického stavu pacienta. V oboch prípadoch tiež pacienta upozorňuje, aby prípadné symptómy hypotyreózy (napr. únava, zimomravosť, suchá koža, bradykardia, poruchy sexuálnych funkcií) pri najbližšej kontrole stavu konzultoval s lekárom.

### **4.2.20. Levotyroxín + inhibítory protónovej pumpy**

#### *Riziko*

Zníženie vstrebávania a účinku hormónu.

#### *Popis*

Zmeny žalúdočnej acidity pod vplyvom inhibítorov protónovej pumpy (IPP) môžu viesť k zhoršeniu vstrebávania ďalších látok. Predpokladá sa, že absorpcia hormónov ŠŽ vyžaduje stabilnú sekréciu žalúdočných štiav a pri súčasnej terapii IPP vedúcej k zníženiu žalúdočného pH môže byť redukovaná. (162) Tento výklad ale nie je absolútny, keďže vstrebávanie hormónov ŠŽ je výrazne ovplyvňované ďalšími faktormi (osobná a lieková anamnéza, strava, vek) a prebiehajúce ochorenie vyžadujúce terapiu IPP môže mať na biodostupnosť hormónu výraznejší vplyv než samotné ovplyvnenie acidity GIT. (70, 163)

Výsledky štúdií tiež neposkytujú jednoznačné stanoviská. V prípadoch desiatich pacientiek dlhodobo užívajúcich LTX bol po šiestich mesiacoch od nasadenia omeprazolu (40 mg) zistený variabilný nárast TSH (o 0,1 až 1,7 mU/l). Normalizácia tohto parametru vyžadovala navýšenie dávky hormónu v priemere o 37 %. (162)

Retrospektívna analýza 37 pacientov dlhodobo užívajúcich LTX odhalila signifikantný nárast TSH po nasadení terapie lansoprazolom (30 mg denne). Po dvoch mesiacoch terapie bola hodnota TSH v porovnaní s kontrolnou skupinou tvorenou 55 pacientami užívajúcimi samotný hormón štatisticky významne vyššia, priemerne narástla o 30 %. (164)

Naproti tomu, žiadny signifikantný vplyv IPP na biologickú dostupnosť hormónu a hladinu TSH nebol potvrdený v štúdiách skúmajúcich efekt podaniaesomeprazolu (40 mg), resp. pantoprazolu (40 mg) súčasne s LTX (600 µg, resp. 4 µg/kg). (131, 165)

Keďže ovplyvnenie žalúdočného pH je class–efekt skupiny IPP, ostáva nejasné, prečo sa efekt na vstrebávanie LTX potvrdil len v prípade niektorých z nich. Rôznorodosť výsledkov však môže byť spôsobená aj rozdielnou dĺžkou trvania skúmaní. Štúdie, v ktorých sa vplyv IPP na biologickú dostupnosť hormónov nepotvrdil, trvali oproti štúdiám s pozitívnym výsledkom podstatne kratšie (1 týždeň vs. 6 mesiacov), efekt IPP sa tak nemusel stihnúť prejavíť. (88)

### *Komentár*

MDI popisuje možnosť zvýšenia hladín TSH, riziko hodnotí ako "moderate", kvalitu dokumentácie ako "good". (69) UTD pripúšťa možnosť zníženia koncentrácií hormónov, riziko hodnotí ako "minor", stupeň rizika B, kvalitu dokumentácie hodnotí ako "fair". (70) SDI popisuje možnosť interakcie v prípade omeprazolu a lansoprazolu, nepokladá ju však za jednoznačne stanovenú. (66) Jediným prípravkom s obsahom LTX, ktorý vo svojom SPC uvádza riziko zníženia vstrebávania pod vplyvom IPP, je Eltroxin®. (75) Interakcia nie je jednoznačne udaná v SPC žiadneho prípravku s obsahom IPP. SPC prípravkov s obsahovou látkou pantoprazol však uvádza, že počas terapie trvajúcej viac ako jeden rok nie je vylúčená možnosť ovplyvnenia parametrov ŠŽ. (166)

### *Management*

Hoci interakcia nie je jednoznačne stanovená, jej vplyv sa nedá vylúčiť. Občasné podanie IPP však nezohráva významnú rolu, dôležitosť interakcie stúpa v prípade trvalej súbežnej terapie LTX a IPP. V takýchto prípadoch je nevyhnutné zohľadniť možnosť ovplyvnenia účinku tyreoidálnej substitúcie.

Potenciálne riziko predstavuje u pacientov užívajúcich LTX, ktorým je nasadená liečba IPP. Súbežné podávanie u nich môže viesť k zníženiu terapeutického účinku hormónu a nárastu TSH. Keďže sa však prejav interakcie dá očakávať až v priebehu niekoľkých mesiacov, ako dostačujúce opatrenie sa v prípade nasadenia IPP v týchto prípadoch pokladá monitoring TSH v štvrtročných intervaloch. V prípade zistenia navýšenia hladiny TSH či symptómov zníženia kontroly tyreopatie je indikované navýšenie dávky hormónu. (66, 70) V takýchto prípadoch je tiež vhodné podávanie oboch látok oddeliť čo najväčším časovým odstupom. (75) V prípade, že je LTX nasadzovaný pacientom, ktorí už IPP užívajú, titrácia potrebnej dávky hormónu už zohľadňuje pôsobenie IPP v GIT.

Po vysadení IPP je u pacientov s tyreopatiami v priebehu niekoľkých mesiacov indikovaná kontrola TSH. V závislosti na jej výsledku môže byť dávka hormónu znížená.

Vzhľadom na fakt, že viaceré IPP sú dostupné vo forme voľnopredajných prípravkov, je dôležité zohľadniť možnosť tejto interakcie aj v tomto režime. Rolu však aj v týchto prípadoch zohráva dĺžka súbežnej terapie. V prípade krátkodobej liečby acidopeptických ochorení nevedie k potrebe opatrení, riziko stúpa pri dlhodobom užívaní oboch látok. (66, 69)

### *Dispensácia*

Pri súčasnom vydávaní oboch látok sa lekárnik informuje, ktoré liečivo pacient užíval ako prvé. Overuje sa pravidelnosť kontrol TSH, dôležitosť tohto opatrenia stúpa v prípadoch, kedy bol IPP pridaný k terapii tyreopatie. Toto overenie je obzvlášť významné v prípade starších žien, ktoré z hľadiska patológií ŠŽ predstavujú najrizikovejšiu skupinu, spotreba IPP je pritom u jedincov vo vyššom veku častejšia. Riziko interakcie je výraznejšie pri kontinuálnom podávaní, pri opakovanom vydávaní IPP v režime OTC je tak vhodné overiť prípadnú anamnézu tyreopatií a odporučiť riešenie GIT problémov s lekárom. Pacient je upozornený, aby prípadné symptómy dekompenzácie liečby hypotyreózy (napr. únava, suchá koža, zimomravosť, bradykardia) konzultoval s lekárom. V stavoch, kedy podávanie IPP spôsobuje destabilizáciu liečby tyreopatie, sa odporúča riešenie acidopeptických ochorení antacidmi či H<sub>2</sub>-antihistaminikmi, ktoré sú z hľadiska kontroly tyreopatie pokladané za menej rizikové.

#### 4.2.21. Levotyroxín + inhibítory tyrozínkinázy

##### *Riziko*

Indukcia metabolizmu hormónu a zníženie jeho účinku.

##### *Popis*

Inhibítory tyrozínkinázy (IT) imatinib a sunitinib znižujú efekt hormónov ŠŽ. Pravdepodobným mechanizmom tohto deja je indukcia glukuronyltransferáz s následným zvýšením clearance  $T_4$  a  $T_3$ . (167) Tento vplyv je výraznejší u pacientov po totálnej tyreoidektómii, u ktorých organizmus nie je schopný kompenzačnej reakcie. (66)

Na základe výsledkov štúdií a klinických prípadov existuje predpoklad, že zatiaľ čo imatinib spôsobuje hypotyreózu pravdepodobne len v prípade pacientov po tyreoidektómii, sunitinib môže viesť k rozvoju tohto stavu aj v prípade jedincov so zachovanou funkciou ŠŽ. (168)

V retrospektívnej štúdii bol skúmaný vplyv súbežnej terapie imatinibu a LTX na jedenástich pacientoch. Ovplyvnenie laboratórnych hodnôt tyreoidálnych parametrov k obrazu hypotyreózy bolo potvrdené len v prípade ôsmich jedincov, ktorí predtým podstúpili totálnu tyreoidektómiu. K zlepšeniu stavu u troch z nich nedošlo ani po trojnásobnom navýšení dávky hormónu. K normalizácii parametrov ŠŽ viedlo až vysadenie imatinibu. (167)

Obdobný efekt sunitinibu dokladá prospektívna štúdia, ktorá odhalila výskyt abnormálne zvýšených hladín TSH u 62 % pacientov. Riziko rozvoja hypotyreózy hodnotí ako priamo úmerné dĺžke podávania IT. (169) Iná štúdia popisuje rozvoj prechodnej hypotyreózy u 46 % pacientov užívajúcich sunitinib. Fáza terapie IT bola vždy spojená s nárastom TSH a znížením vychytávania rádiojódu, fáza bez liečby viedla k normalizácii hladín TSH, s rastúcim počtom cyklov ale dochádzalo k zhoršovaniu obrazu funkcie ŠŽ. (170)

Ďalšia kazuistika popisuje výskyt fatálnej hepatopatie po pridaní LTX (50 – 150  $\mu\text{g}$  denne) ku terapii sunitinibom (50 mg denne) a paracetamolom (4,5 g týždenne). Predpokladá sa, že sunitinibom navodená hypotyreóza mohla znižovať hepatálnu toxicitu jeho samotného i paracetamolu, jej normalizácia nasadením LTX tento efekt minimalizovala a podporila nekrózu tkaniva. (171)

##### *Komentár*

SDI popisuje riziko zníženia účinku terapie LTX pri súčasom podávaní IT. Interakciu v prípade imatinibu hodnotí ako jednoznačne stanovenú, spoločné podávanie však pri dodržaní opatrení povoľuje. Obdobný efekt predpokladá aj u sunitinibu. (66) MDI popisuje len interakciu s imatinibom. Pripisuje jej závažnosť "moderate", kvalitu dokumentácie hodnotí ako "excellent". (69) UTD možnosť interakcie hormónu s IT neuvádza vôbec, rovnako ani SPC Syntroxine®. Ďalšie prípravky s obsahom LTX popisujú riziko zníženia účinku hormónu. (71-5) Informáciu o možnosti ovplyvnenia tyreoidálnych parametrov a riziku zníženia biodostupnosti LTX uvádza SPC všetkých v ČR dostupných prípravkov s obsahom imatinibu a sunitinibu. (172-3)

##### *Management*

Nasadeniu terapie IT by malo predchádzať základné vyšetrenie funkcie ŠŽ. Pri zistení jej abnormalít sa indikuje liečba tyreopatie, počas spoločnej terapie je efekt liečby pravidelne monitorovaný. (173)

Liečba IT u pacientov užívajúcich LTX môže viesť k potrebe navýšenia dávky hormónu. V takýchto situáciách je nevyhnutné pravidelné sledovanie TSH a klinických symptómov

hypotyreózy. U jedincov po totálnej tyreoidektómii je vhodné dávku hormónu pred nasadením IT automaticky zdvojnásobiť. (69)

Zníženie funkcie ŠŽ pod vplyvom IT môže byť pozorované aj v prípade jedincov bez anamnézy tyreopatií. Vzhľadom na tento fakt je pri liečbe IT štandardne indikované pravidelné monitorovanie stavu ŠŽ. (173)

Problémom pri riešení nežiaducich príhod pri liečbe môže byť fakt, že prejavy toxicity imatinibu (napr. únava, periorbitálny edém) môžu byť pokladané za symptómy hypotyreózy. (66)

#### *Dispenzácia*

Pri vydávaní týchto prípravkov sa lekárnik informuje, či pacient liečivá už spoločne užíval. V prípade, že ich má predpísané prvýkrát a rôznymi lekármi, je pred výdajom overené ich vedomie o spoločnom užívaní týchto látok. Pri pokračovaní terapie sa kontroluje pravidelnosť monitoringu tyreoidálnych parametrov a klinického stavu pacienta. Pravidelné sledovanie efektu liečby je dôležité aj z toho hľadiska, že symptómy hypotyreózy môžu maskovať toxicitu IT. Lekárnik upozorňuje pacienta na základné symptómy zníženia hladín hormónov ŠŽ (napr. zimomravosť, bradykardia, zápcha, únava) a potrebe konzultácie týchto zmien s lekárom.

#### **4.2.22. Levotyroxín + jodid-(<sup>131</sup>I) sodný**

##### *Riziko*

Hormóny ŠŽ môžu znižovať uptake a terapeutický efekt rádiojódu. (70)

##### *Popis*

Súčasné podanie oboch látok by mohlo viesť k zníženiu účinku jodidu-(<sup>131</sup>I) sodného. Hormóny ŠŽ ovplyvňujú vychytávanie a akumuláciu jódu v ŠŽ, preto musia byť pred plánovaným podaním rádiojódu vysadené. (70, 174)

Keďže súčasné podávanie oboch látok sa neodporúča, relevantné štúdie popisujúce simultánne užívanie nie sú dostupné. Uskutočnených však bolo viacero skúmaní vplyvu rádiojódu na parametre ŠŽ.

Na vzorke 105 pacientov, ktorí podstúpili terapiu tyreotoxikózy rádiojódom, bol overovaný ďalší vývoj funkcie ŠŽ. 81 % z nich bolo po dvoch rokoch v klinickom stave eutyreózy, pričom 54 % malo hodnotu TSH v norme, zvyšok nad normou. Hladina T<sub>3</sub> sa medzi skupinami výrazne nelíšila. Koncentrácia T<sub>4</sub> bola v skupine pacientov so zvýšeným TSH signifikantne znížená, avšak stále v rozmedzí referenčných hodnôt. Po opakovaní meraní po roku bolo zistené, že stav žiadneho z týchto pacientov sa nezhoršil, autori teda predpokladajú, že zvýšená hladina TSH v týchto prípadoch teda automaticky nepredikuje rozvoj hypotyreózy. (175)

Naproti tomu, obdobne koncipovaná štúdia na 86 pacientoch popisuje koreláciu medzi hladinami tyreoidálnych parametrov pred nasadením terapie rádiojódom a rizikom následného rozvoja hypotyreózy. Ako rizikový prediktívny faktor hodnotí hlavne nadmerne zvýšenú hladinu T<sub>3</sub>. (176)

##### *Komentár*

UTD popisuje závažnosť interakcie ako "major", stupeň rizika X, kvalitu dokumentácie hodnotí ako "fair". (70) MDI ani SDI interakciu neuvádzajú. V SPC prípravkov s obsahom LTX je uvedená schopnosť kontrastných látok s obsahom jódu znižovať premenu T<sub>4</sub> na T<sub>3</sub> a vzhľadom na obsah



jódu ovplyvňovať funkcie ŠŽ. (71-5). LP s obsahom jodidu-(<sup>131</sup>I) sodného sa zhodujú na potrebe vysadenia tyreoidálnej substitúcie pred podaním rádiojódu. (174, 177-8)

#### *Management*

Vzhľadom na riziko ovplyvnenia účinku je pred diagnostickým alebo terapeutickým podaním rádiojódu nutné vysadiť liečbu hormónmi ŠŽ. V prípade kapsúl sa jedná o interval 2 – 6 týždňov, opätovné nasadenie substitúcie je možné po dvoch dňoch od podania rádiojódu. (174, 177) Pri injekčnom podaní rádiojódu je podľa SPC nutné vysadiť LTX s šesťtýždňovým odstupom a jeho opätovné užívanie je možné po dvoch týždňoch. Tyreoidálne parametre a efekt liečby je nutné pravidelne monitorovať. (178)

#### *Dispenzácia*

Keďže terapia rádiojódom podlieha špecifickým opatreniam, klasická dispenzácia liečiva pacientovi v lekárni sa neuskutočňuje. Management pri jeho podaní pacientom užívajúcim LTX je tak vymedzený na úroveň zdravotníckeho personálu.

### **4.2.23. Levotyroxín + káva**

#### *Riziko*

Zníženie vstrebávania a účinku hormónu. (66)

#### *Popis*

Súčasne podávaná káva môže redukovať intestinálnu absorpciu LTX. Tento predpoklad popisuje kazuistika ženy, ktorá dlhodobo užívala substitučnú terapiu LTX (denná dávka 100 µg). Pri užívaní liečiva s vodou sa hladinu TSH darilo udržiavať v norme. Keď však hormón začala zapíjať kávou, došlo k rozvoju príznakov hypotyreózy. Po návrate k užívaniu liečiva s vodou a dodržaním následného polhodinového odstavu príjmu kávy sa stav podarilo normalizovať. Opätovné navýšenie TSH bolo dokumentované, keď pitie kávy nasledovalo hneď po užití hormónu.

Tento a obdobné popísané prípady podnietili uskutočnenie štúdie skúmajúcej vplyv kávy na vstrebávanie LTX. Štúdie sa zúčastnilo 9 zdravých dobrovoľníkov a 6 pacientov s anamnézou hypotyreózy, u ktorých užívanie hormónu s kávou viedlo k zvýšeniu hladín TSH. Podaný im bol LTX v dávke 200 µg, a to s vodou, kávou, resp. vodou nasledovanou po 60 minútach kávou. Farmakokinetické parametre LTX sa v prípade užitia s vodou a vodou po hodine nasledovanou kávou zásadne nelíšili. Ovplyvnenie vstrebávania hormónu bolo pozorované len pri simultánnom podaní oboch látok. U pacientov viedol k poklesu hodnoty sérového T<sub>4</sub> o 36 %, jeho biodostupnosti o 36 % a predĺženiu doby dosiahnutia maximálnej sérovej koncentrácie o 50 minút. Výsledky u zdravých dobrovoľníkov boli obdobné, len miernejšie. *In vitro* pokusy potvrdili schopnosť kávy vytvárať väzbu s LTX, v porovnaní s inými známymi sekvestrantami bol však tento efekt slabší. (179)

#### *Komentár*

Možnosť interakcie neuvádza MDI, UTD, ani SPC prípravkov s obsahom LTX. Z použitých zdrojov ju popisuje len publikácia SDI. Tá jej dokumentáciu nepokladá za dostatočnú, možnosť interakcie ale nespochybňuje. (66)

### Management

Výsledky štúdie dokladajú, že možný negatívny vplyv kávy na vstrebávanie hormónu je eliminovaný dodržaním hodinového odstupe príjmu kávy od podania liečiva. Jednoznačné stanovenie interakcie však vyžaduje potrebu ďalších skúmaní.

### Dispensácia

Pri vydávaní hormónov ŠŽ je dôležité apelovať na nutnosť zapíjania liečiva čistou vodou. Možnosť tejto interakcie síce nie je podložená dostatkom relevantných údajov, v záujme eliminácie možného rizika sa však odporúča dodržanie aspoň hodinového odstupe príjmu kávy od užitia LTX.

#### 4.2.24. Levotyroxín + ketamín

##### Riziko

Markantné zvýšenie krvného tlaku a srdcového rytmu.

##### Popis

Popísané sú prípady výskytu závažnej hypertenzie a tachykardie po podaní ketamínu pacientom užívajúcim LTX. Normalizácia stavu vyžadovala podanie betablokátoru. Ďalšia dávka ketamínu (25, resp. 50 mg) nemala na uvedené hodnoty žiadny výrazný vplyv. Konkrétne parametre uvádza Tabuľka č. 12.

Tabuľka č. 12 – Vplyv ketamínu na parametre KVS pri jeho interakcii s levotyroxínom

Počiatkový krvný tlak	140/80 mm Hg	130/80 mm Hg
Počiatkový srdcový rytmus	110 tepov/min.	90 tepov/min.
Intravenózna dávka ketamínu	125 mg	150 mg
Krvný tlak po podaní ketamínu	240/140 mm Hg	210/30 mm Hg
Srdcový rytmus po podaní ketamínu	190 tepov/min.	150 tepov/min.
Intravenózna terapia	Propranolol – 1 mg	Propranolol – 1 mg
Krvný tlak po terapii	140/80 mm Hg	170/110 mm Hg
Srdcový rytmus po terapii	100 tepov/min.	120 tepov/min.

Mechanizmus uvedených dejov nie je jasný. Keďže však prechodné zvýšenie krvného tlaku a tepovej frekvencie sú pokladané za možné nežiaduce účinky samotného ketamínu, odôvodnenie týchto javov ako jednoznačných prejavov jeho interakcie s LTX nie je možné. (180)

##### Komentár

MDI označuje závažnosť interakcie ako "major", kvalitu dokumentácie ako "fair". (69) SDI informuje o prípadoch popisujúcich možnosť interakcie, uvádza však, že nepredstavujú jednoznačné doklady jej existencie. (66) UTD ani SPC prípravkov s obsahom LTX interakciu neuvádzajú. SPC jediného v ČR obchodovaného prípravku s obsahom ketamínu popisuje riziko zvýšenia krvného tlaku a tachykardie počas liečby ŠŽ. Zároveň pokladá podanie tohto anestetika pri neliečenej alebo nedostatočne kompenzovanej hypertyreóze za kontraindikované. (181)

### *Management*

Podanie ketamínu môže viesť k významnému zvýšeniu krvného tlaku a srdcového rytmu. Závažnosť tohto rizika u jednotlivých pacientov je nejasná. Keďže však pacienti užívajúci substitučnú alebo TSH-supresívnu terapiu LTX môžu byť k uvedeným nežiaducim účinkom náchylnejší, podaniu tohto anestetika by v ich prípade malo predchádzať kritické zváženie prospechu a rizika. V závažných prípadoch by malo byť uprednostnené iné anestetikum, ak sa jeho podanie zvolí, je nevyhnutné zohľadniť možnosť uvedených efektov. (69, 181)

### *Dispenzácia*

Klasická dispenzácia liečiva pacientovi v lekárni sa v prípade ketamínu neuskutočňuje, management jeho podania pacientom s anamnézou tyreopatií je tak vymedzený na úroveň zdravotníckeho personálu.

## **4.2.25. Levotyroxín + kolestyramin**

### *Riziko*

Zníženie vstrebávania a zvýšenie vylučovania hormónu.

### *Popis*

Kolestyramin ako iontomeničová živica a sekvestrant žlčových kyselín redukuje absorpciu súbežne podávaného LTX a zvyšuje jeho fekálnu exkréciu. (70)

V štúdií bol jedincom podávaný LTX v dennej dávke 100 µg, pridanie kolestyraminu (4 gramy štyrikrát denne) viedlo k redukcii vstrebávania hormónu a viac než dvojnásobnému zvýšeniu jeho vylučovania. Oddelenie podávania hormónu 5 hodín po podaní kolestyraminu tento efekt minimalizovalo len čiastočne. (182) Kazuistika zas popisuje prípad pacienta súčasne užívajúceho obidve uvedené látky, u ktorého sa stav eutyreózy podarilo dosiahnuť až užívaním hormónu ráno a kolestyraminu na noc. (183)

Na druhej strane, vplyv kolestyraminu na vstrebávanie LTX by tiež mohol nájsť uplatnenie ako adjuvantná terapia hypertyreózy, obzvlášť v emergentných situáciách. Kolestyramin bol úspešne použitý pri liečbe iatrogénne navodenej hypertyreózy u dvoch pacientov. Normalizácia tyreoidálnych parametrov pri jeho aplikovaní bola dosiahnutá v priebehu 72, resp. 96 hodín, zatiaľ čo obdobné prípady liečené bez použitia iontomeniča sa podarilo upraviť až v priebehu jedného týždňa. (184) Rovnako úspešne sa vďaka podávaniu kolestyraminu (4 gramy trikrát denne) podarilo vyriešiť stav predávkovania LTX (5 mg). (185)

### *Komentár*

MDI hodnotí závažnosť interakcie ako "moderate" a kvalitu dokumentácie ako "good". (69) Obdobné je hodnotenie aj v databáze UTD, ktorá tiež interakcii pripisuje stupeň rizika D. (70) SDI hodnotí interakciu ako klinicky relevantnú. (66) Interakciu popisujú SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX. (71-5) V ČR je dostupný jediný prípravok s obsahom kolestyraminu, a to v rámci špecifického liečebného programu. Jeho SPC uvádza riziko zníženia absorpcie a účinku súbežne užívaného LTX. (186)

### *Management*

Spoločné užívanie je možné, nevyhnutné sú však opatrenia na zníženie možného rizika. Podávanie LTX by malo byť oddelené odstupom minimálne jednu hodinu pred, resp. 4 – 6 hodín po užití kolestyraminu. (186) Keďže však kvôli enterohepatálnej cirkulácii hormónu ani toto opatrenie riziko úplne neeliminuje, dôležité je pravidelné sledovanie klinického stavu

pacienta, odozvy na terapiu a prípadné navýšenie dávky hormónu. V prípade nedostatočnej kompenzácie tyreopatie má byť zvážená alternatívna terapia hypercholesterolémie. (66, 69)

#### *Dispenzácia*

V prípade, že sú spoločne oba liečivá predpísané po prvýkrát, lekárnik pacienta upozorňuje na možnosť zníženia vstrebávania hormónu. Odporúča dostatočný časový odstup medzi podaním týchto látok (podanie hormónu jednu hodinu pred, resp. 4 – 6 hodín po užití kolestyraminu). Pacient je informovaný, aby v prípade výskytu symptómov zhoršenia kompenzácie tyreopatie (napr. zápcha, únava, bradykardia, zimomravosť) konzultoval tieto zmeny s lekárom. Ak sa jedná o pokračovanie terapie, overí sa dodržiavanie dostatočného odstupu medzi podaním liečiv a pravidelnosť kontrol efektu liečby.

Keďže kolestyramin ako iontomenič je potentná látka ovplyvňujúca vstrebávanie viacerých klinicky významných liečiv, pri jeho vydávaní sa má overiť kompletná lieková anamnéza pacienta a odporučiť dostatočný časový odstup medzi podaním týchto látok.

#### **4.2.26. Levotyroxín + lantán**

##### *Riziko*

Zníženie absorpcie hormónu.

##### *Popis*

Súbežné užívanie môže viesť k poklesu vstrebávania a účinku hormónu. (69) Uhličitan lantanatý interferuje so vstrebávaním viacerých látok, medzi nimi aj LTX. Zníženie absorpcie hormónu v lumen tenkého čreva pod vplyvom lantánu potvrdzuje štúdia, v ktorej bol šiestim zdravým jedincom podávaný LTX v dávke 1000 µg. Súčasné užívanie uhličitanu lantanatého v dávke 500 mg viedlo k zníženiu sérových hladín LTX a jeho biologickej dostupnosti o takmer 40 % oproti výsledkom po podaní samotného hormónu. (187)

##### *Komentár*

MDI pripisuje interakcii závažnosť "moderate", kvalitu zdokumentovania "good". (69) Obdobné je hodnotenie aj v databáze UTD, ktorá tiež interakcii pripisuje stupeň rizika D. (70) SDI popisuje interakciu ako klinicky relevantnú. (66) Z prípravkov s obsahom LTX popisujú možnosť interakcie len SPC Eltroxin® a Letrox®. (73, 75) V ČR je registrovaný jediný prípravok s obsahom lantánu – Fosrenol®, určený k terapii hyperfosfatémie. Možnosť interakcie je v jeho SPC uvedená. (188)

##### *Management*

Súčasné užívanie oboch prípravkov je možné, keďže však ovplyvnenie absorpcie LTX pod vplyvom lantánu dosahuje klinickú závažnosť, dôležité je dodržanie opatrení minimalizujúcich možné riziko. (66) V prípade, že je terapia lantánom indikovaná u pacientov užívajúcich LTX, má byť podávanie hormónu oddelené minimálne dvojhodinovým odstupom od podania lantánu. Počas spoločnej terapie je taktiež nevyhnutné pravidelne monitorovať tyreoidálne parametre (T<sub>4</sub> a TSH). V prípade výraznejších zmien má byť zvážené navýšenie dávky hormónu. (188)

##### *Dispenzácia*

Pri vydávaní obidvoch látok lekárnik informuje pacienta o možnosti ovplyvnenia vstrebávania LTX. Upozorňuje ho na dôležitosť dodržania minimálne dvojhodinového odstupu medzi podaním týchto látok. V prípade, že sa jedná o pokračovania terapie, sa overuje pravidelnosť

kontrol stavu tyreoidálnych parametrov a kompenzácie liečby tyreopatie. Pacient je tiež poučený, aby v prípade výskytu symptómov hypotyreózy (napr. bradykardia, únava, zápcha, suchá koža, zimomravosť) konzultoval tento stav s lekárom.

#### **4.2.27. Levotyroxín + lítium**

##### *Riziko*

Zníženie periférneho metabolizmu, a tým účinku hormónu. (75) Lítium tiež môže indukovať zmeny funkcie ŠŽ. (27)

##### *Popis*

Lítium je pripisovaná schopnosť redukcie periférnej premeny  $T_4$  na účinný  $T_3$ , čím negatívne ovplyvňuje terapeutický efekt podávania hormónu. (75) Popísaný je tiež možný toxický efekt na tyreoidálne funkcie. V procese metabolizmu dosahujú jeho koncentrácie v bunkách ŠŽ viac než dvojnásobnú hodnotu oproti hladinám v sére. (189) Užívanie lítia pri liečbe psychiatrických porúch je tak pokladané za jeden z rizikových faktorov rozvoja tyreopatií. V závislosti na individuálnom stave jedinca a ďalších ovplyvňujúcich faktoroch môže viesť k rozvoju hyper- i hypotyreózy, subklinických chorôb ŠŽ, či zápalovým procesom. (9, 27) Tieto zmeny sú však pokladané za reverzibilné a po vysadení lítia sa stav darí normalizovať. (190)

Pri sledovaní 42 pacientov liečených lítium boli skúmané zmeny funkcie ŠŽ. U troch jedincov sa vyvinula subklinická hypotyreóza, u ďalších troch subklinická hypertyreóza, zaznamenaný bol tiež prípad rozvinutej hypertyreózy. Výskyt strumy bol objavený u 16 subjektov. V dvadsiatich prípadoch bol tiež popísaný zvýšený metabolický obrat  $T_4$ . (191)

Existujú však aj doklady o priaznivom efekte lítia pri liečbe tyreopatií. Retrospektívna štúdia na vzorke 651 pacientov s GB porovnávala efekt pridania lítia ku terapii rádiojódom. Výsledky skúmania prinášajú predpoklad, že lítium môže zvýšiť účinok rádioterapie podporou zadržovania rádiojódu v ŠŽ. Skupina pacientov s kombinovanou terapiou dosahovala v porovnaní so skupinou užívajúcou samotný rádiojód úspešnejšie výsledky liečby. Normalizácia tyreoidálnych parametrov u nich prebiehala rýchlejšie, ukončenie liečby nevedlo k nežiaducemu navýšeniu hladiny  $fT_4$ . Frekvencia nežiaducich účinkov sa v rámci porovnania oboch skupín signifikantne nelíšila. Autori štúdie tak pokladajú lítium za vhodnú súčasť managementu terapie GB, pripúšťajú však, že dlhodobý efekt tohto prístupu nie je jednoznačne stanovený. (192)

Ďalšie skúmanie popisuje vplyv funkcie ŠŽ na metabolizmus lítia. U pacientov s hypertyreózou bol v porovnaní s kontrolnou zdravou skupinou zistený výrazný pokles jeho exkrécie, normalizáciou tyreoidálnych parametrov sa hodnota clearance lítia upravila do štandardných hladín. Hormóny ŠŽ zvyšujú tubulárnu reabsorpciu lítia, neprimerané zvýšenie ich hladín tak môže potencovať jeho toxicitu. (193)

##### *Komentár*

SDI popisuje schopnosť lítia znižovať sekréciu hormónov ŠŽ. (66) Jediným prípravkom s obsahom LTX, ktorý uvádza možnosť zníženia účinku terapie hormónom, je Eltroxin®. (75) Lítium je v ČR dostupné pod tromi obchodnými názvami. Informáciu o riziku ovplyvnenia funkcie ŠŽ prináša len SPC Lithium Carbonicum Slovakofarma®. (189) MDI ani UTD interakciu neuvádzajú.

### *Management*

Pred zahájením terapie lítiom je potrebné skontrolovať stav funkcie ŠŽ. Pri zistení alebo potvrdení odchýlok od fyziologického stavu je potrebné prispôbiť liečbu tyreopatie možnosti interakcie s lítiom. (189) Dávku hormónu môže byť v závislosti na výsledkoch kontrolných meraní nutné navýšiť. (75) Pri hypertyreóze môže byť nevyhnutné aplikovať nižšiu dávku lítia. (193) Kompenzácia liečby tyreopatie a hladiny lítia by mali byť pravidelne monitorované. Pri nevyhnutnosti podávania lítia tehotným ženám je vzhľadom na možnosť ovplyvnenia ŠŽ plodu dôležité pravidelné starostlivé monitorovanie hormonálnych a morfológických parametrov ŠŽ. (190)

### *Dispensácia*

Lekárnik sa informuje, či pacient spoločne už obe liečivá užíval. Ak sú spoločne predpísané po prvýkrát a jedná sa o preskripciu rôznych lekárov, pred výdajom sa overuje ich vedomie o kompletnej liekovej anamnéze pacienta. Mala by byť naplánovaná kontrola laboratórnych parametrov a odozvy na liečbu. V prípade, že sa jedná o pokračovanie terapie, lekárnik overuje pravidelnosť monitoringu stavu. V oboch prípadoch je pacient upozornený, aby prípadné symptómy patologických hladín hormónov ŠŽ (pri hypertyreóze napr. nervozita, tachykardia, potenie, svalová slabosť; pri hypotyreóze napr. únava, zimomravosť, bradykardia, suchá koža) a lítia (napr. poruchy srdcového rytmu, tremor, polyúria) nevyhnutne konzultoval s lekárom.

## **4.2.28. Levotyroxín + metadon**

### *Riziko*

Zvýšenie TBG, zníženie účinku podávaného hormónu. (75)

### *Popis*

Metadon zvyšuje hladinu TBG, čím sa znižuje frakcia účinných tyreoidálnych hormónov. Spoločné užívanie oboch látok tak môže bez navýšenia dávky hormónu viesť k dekompenzácii liečby tyreopatie. (66, 75)

Chronické podávanie metadonu vedie k rôznorodým zmenám v metabolizme a distribúcii tyroxínu. Zvyšuje sa väzobná kapacita TBG, metabolický obrat tyroxínu, dochádza tiež k zvýšeniu celkovej sérovej koncentrácie tyreoidálnych hormónov. Presný mechanizmus týchto dejov ale nie je jasný. (194)

Skúmaný bol tiež vplyv dlhodobého podávania metadonu na tyreoidálne parametre u jedincov bez anamnézy patológie ŠŽ. Tretina z nich počas liečby vykazovala zvýšenie sérového TBG a celkových hladín tyreoidálnych hormónov. Frakcie voľných hormónov však zostávali v referenčných medziach, pacienti tak vykazovali klinický stav eutyreózy. (195)

### *Komentár*

SDI uvádza schopnosť metadonu zvyšovať TBG. (66) Jediným prípravkom s obsahom LTX, ktorý uvádza možnosť interakcie, je Eltroxin®. (75) SPC metadonu vo forme perorálneho roztoku uvádza potrebu zvýšenej opatrnosti pri podávaní jedincom s nedostatočnou funkciou ŠŽ. (196) Databázy MDI ani UTD túto interakciu nepopisujú.

### *Management*

Alterácie tyreoidálnych parametrov metadonom nevedú u eutyreoidných jedincov k rozvoju tyreopatie. Riziko však predstavujú u pacientov s anamnézou tyreopatie. Pri podávaní metadonu pacientom so sniženou funkciou ŠŽ je nevyhnutné pravidelne monitorovať efekt

liečby ochorenia ŠŽ. V prípade výskytu laboratórných nálezov a symptómov hypotyreózy (napr. bradykardia, zimomravosť, únava, zápcha, poruchy menštruačného cyklu) môže byť nevyhnutné dávku hormónu navýšiť. (75, 196)

#### *Dispenzácia*

Keďže substitučná liečba metadonom sa v ČR podáva len v špecializovaných centrách vo forme nápoja aplikovaného priamo v stredisku, možnosť spoločného vydávania týchto látok v lekární nie je reálna.

#### **4.2.29. Levotyroxín + morské riasy**

##### *Riziko*

Morské riasy môžu kvôli obsahu jódu významne ovplyvňovať tyreoidálny status konzumovateľa. (69)

##### *Popis*

Riasy, či už v prirodzenej podobe alebo vo forme doplnkov stravy, predstavujú kvôli svojmu premenlivému obsahu jódu rizikový faktor pri liečbe ochorenia ŠŽ s variabilnými klinickými prejavmi. (69) Odporúčaná denná dávka príjmu jódu predstavuje približne 150 µg, pričom jeho obsah v riasach môže v závislosti na druhu a pôvode rias kolísať až v rozmedzí 1500 – 2500 µg/g. (197) Vo všeobecnosti tento príjem u konzumovateľov bez choroby ŠŽ nevedie k porušeniu jej funkcie, riziko však predstavuje u pacientov liečených na tyreoidálne patológie. Nekonštantný prívod jódu môže zvlášť u týchto jedincov viesť k rozvoju hypo- i hypertyreózy, prítomné tiež môžu byť struma a autoimunitná reakcia. U pacientov užívajúcich LTX môže príjem rias viesť k potrebe úpravy dávky hormónu a k interferencii s laboratórnymi stanoveniami funkcie ŠŽ. (69)

Uvedené sú prípady žien, u ktorých užívanie rias (28 – 150 mg jódu denne) viedlo už po mesiaci k rozvoju prechodnej tyreotoxikózy. Vysadenie týchto prípravkov viedlo v rozmedzí niekoľkých týždňov k normalizácii stavu. (198) Opačný efekt rias popisuje kazuistika ženy dlhodobo užívajúcej morské riasy. Výskyt závažnej hypotyreózy sa nedarilo stabilizovať ani nasadením LTX. Vysadenie rias viedlo už po dvoch týždňoch k hladinám T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> a TSH v rámci normy. Status eutyreózy bol udržiavaný aj počas ďalších rokov vynechania týchto doplnkov. (199)

##### *Komentár*

Jediným zdrojom, ktorý uvádza možnosť tejto interakcie, je MDI. Jej závažnosť hodnotí ako "moderate", kvalitu dokumentácie ako "good". (69)

##### *Management*

Napriek nejednoznačnosti hodnotenia interakcie v rôznych zdrojoch je v rámci eliminácie možného rizika odporúčané vyhýbať sa príjmu rias pri liečbe tyreopatií. V prípade, že pacient napriek varovaniu tieto doplnky užíva, je dôležité pravidelné monitorovanie odpovede na liečbu v ráde niekoľkých mesiacov. (69)

##### *Dispenzácia*

V prípade, že pacient užívajúci LTX požaduje kúpu doplnkov stravy s obsahom morských rias, lekárnik ho informuje o nevhodnosti týchto produktov pri liečbe chorôb ŠŽ. Ak ich napriek tomu vyžaduje, lekárnik ho upozorní na možnosť ovplyvnenia liečby tyreopatie a nevyhnutnosť upozornenia lekára na užívanie týchto doplnkov. Zdôrazní mu, aby pri výskyte symptómov zvýšených (napr. tachykardia, úbytok hmotnosti, intolerancia tepla, nervozita, svalová slabosť),

resp. znížených (napr. únava, zimomravosť, bradykardia, suchá koža) hladín hormónov ŠŽ tento stav konzultoval s lekárom. V praxi však tiež hrozí riziko užívania týchto prípravkov bez vedomia lekára či lekárnik. Pacienti im na základe ich prírodného pôvodu neprisudzujú možnosť interakcie s inými podávanými látkami a nepokladajú za potrebné informovať zdravotníka o ich užívaní. O to viac je teda pri vedení samoliečenia dôležité aktívne vyhľadávať rizikové prípravky a pri vydávaní doplnkov stravy v režime OTC sa zaujímať o kompletnú liekovú anamnézu pacienta. V prípade potvrdenia anamnézy choroby ŠŽ by mala byť zdôraznená potreba vyváženého príjmu jódu a pri poradenstve ohľadom doplnkov stravy by mali byť odporúčané menej rizikové prípravky. (197)

#### **4.2.30. Levotyroxín + orlistat**

##### *Riziko*

Zníženie absorpcie a účinku hormónu.

##### *Popis*

Súčasné užívanie LTX a orlistatu môže viesť k zníženiu vstrebávania hormónu, a tým k redukcii jeho účinkov. To môže mať za následok dekompenzáciu terapie hypotyreózy či TSH–supresnej terapie a rozvoj príznakov nedostatočnej hladiny hormónov ŠŽ. (88)

Kazuistika popisuje prípad ženy, u ktorej nasadenie orlistatu pri LTX viedlo k rozvoju symptómov hypotyreózy. Pacientka užívala LTX v dennej dávke 250 µg ako TSH–supresnú terapiu. Nasadenie orlistatu viedlo v priebehu dvoch týždňov k príznakom hypotyreózy (únava, letargia, zimomravosť), tento stav potvrdili aj výsledky laboratórnych vyšetrení (fT<sub>4</sub> 7 pmol/l, TSH až 73,6 mIU/l). Vysadenie orlistatu a zvýšenie dennej dávky hormónu na 300 µg malo za následok normalizáciu stavu. (200)

##### *Komentár*

MDI hodnotí závažnosť interakcie ako “moderate“, kvalitu dokumentácie “fair“. (69) Rovnako je interakcia hodnotená aj v databáze UTD, ktorá jej tiež prisudzuje stupeň rizika D. (70) SDI popisuje možnosť interakcie, jej dokumentáciu však nepokladá za dostatočnú. Súbežnú terapiu s dodržaním opatrení minimalizujúcich možné riziko povoľuje. (66) Z prípravkov s obsahom LTX možnosť interakcie uvádzajú LP Euthyrox®, Jodthyrox® a Syntroxine®. Spoločné užívanie povoľujú, upozorňujú však na riziko rozvoja, resp. zníženia kontroly hypotyreózy. (71, 72, 74) Obdobne hodnotia interakciu aj všetky LP s obsahom orlistatu. (201-4)

##### *Management*

Súbežná terapia oboma liečivami je možná, vyžaduje však zohľadnenie možného rizika. Podávanie látok je nevyhnutné oddeliť časovým odstupom aspoň štyri hodiny. Efekt liečby tyreopatie je nevyhnutné pravidelne monitorovať. Kontrola sérových hladín hormónov a TSH má byť indikovaná v štvrtročných intervaloch. V prípade dekompenzácie hypotyreózy sa dávka hormónu navyšuje. (70)

##### *Dispensácia*

V prípade, že pacient prichádza s receptami na obe liečivá, lekárnik upozorňuje na potrebu minimálne štvorhodinového odstupu medzi podaním týchto látok. V prípade, že uvedená situácia nastala po prvýkrát a jedná sa o predpisy rôznych lekárov tiež pacienta informuje, aby pri najbližšej kontrole informoval endokrinológa o užívaní orlistatu. Ak sa jedná o pokračovanie terapie, overuje sa dodržiavanie odstupu podania a pravidelnosť monitoringu



efektu liečby. V oboch prípadoch je pacient upozornený, aby prípadný výskyt symptómov hypotyreózy (napr. únava, bradykardia, zimomravosť, suchá koža) čo najskôr konzultoval s lekárom.

Keďže niektoré prípravky s obsahom orlistatu sú dostupné bez lekárskeho predpisu, v reálnej praxi existuje hrozba nezachytenia súčasnej medikácie s hormónmi ŠŽ. Vzhľadom na riziko zníženia vstrebávania súčasne podávaných liečiv je pri výdaji tejto látky nevyhnutné skontrolovať kompletnú liekovú anamnézu pacienta.

#### **4.2.31. Levotyroxín + perorálne antikoagulanciá (warfarin)**

##### *Riziko*

Efekt terapie perorálnymi antikoagulanciami (PA) vykazuje závislosť od stavu tyreoidálnych parametrov. Zvýšená hladina hormónov ŠŽ môže viesť bez úpravy dávky PA ku klinicky závažnému zosilneniu účinku antikoagulačnej liečby. (69)

##### *Popis*

Zvýšenie účinku PA pod vplyvom hormónov ŠŽ je vysvetľované viacerými mechanizmami. Hormóny ŠŽ zvyšujú metabolizmus vitamín K–dependentných koagulačných faktorov. (69) Keďže PA znižujú syntézu zrážacích faktorov, pri hypertyreóze sú tieto efekty potencované. (205) Popisovaná je tiež možnosť redukcie väzby PA na bielkoviny plazmy pri hypertyreóze, zvýšenie afinity vitamín K–dependentnej reductázy k PA, či modifikácia ich účinku tyreoidálnymi protilátkami. (70-4)

Interakcia warfarinu s hormónmi ŠŽ je podložená viacerými dokladmi. Popísaný je prípad dieťaťa, u ktorého došlo k zosilneniu antikoagulačného efektu warfarinu po pridaní LTX do terapie. Denná dávka PA musela byť znížená zo 7,5 mg na 5 mg. (206) Obdobný efekt bol pozorovaný aj v prípade muža dlhodobo užívajúceho warfarin, u ktorého došlo po nasadení LTX k výskytu závažných krvácaní. V inom prípade navýšenie substitučnej dávky hormónu zosilnilo klinickú odpoveď na liečbu warfarinom. (205)

Naproti tomu, výsledky 16 rokov trvajúcej populačnej štúdie pokladajú obavy zo spoločného užívania LTX a warfarinu za neopodstatnené. Skúmaní boli pacienti nad 80 rokov, ktorí dlhodobo súbežne užívali warfarin a LTX a boli hospitalizovaní kvôli epizodám krvácania. V porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov užívajúcich samotný warfarin nebola potvrdená žiadna štatisticky významná asociácia medzi nutnosťou hospitalizácie a užívaním hormónu. (207)

##### *Komentár*

MDI hodnotí závažnosť interakcie ako “moderate“, kvalitu dokumentácie “good“. (69) UTD uvádza závažnosť ako “moderate“, kvalitu dokumentácie “fair“, interakcii prideluje stupeň rizika C. (70) SDI pokladá interakciu za klinicky závažnú a jednoznačne zdokumentovanú. Pri spoločnom užívaní uvádza nevyhnutnosť dôsledného monitoringu a možnosť úpravy dávky PA. (66) Informáciu o možnosti interakcie popisuje SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX aj SPC prípravku Warfarin®. Súčasné podávanie oboch látok povoľujú len pri starostlivom sledovaní efektu terapie a prípadnej úprave dávky PA. (71-5, 208)

### *Management*

Pri súčasnom užívaní PA a LTX je nevyhnutné zohľadniť možné riziko ovplyvnenia účinku PA a efekt liečby pravidelne monitorovať. Pri zmene dávky hormónu či jeho vysadení môže byť nutné dávku PA upraviť. (69)

Ak je pacientom užívajúcim warfarin novo nasadený LTX, resp. sa jeho dávka navyšuje, je nevyhnutné zohľadniť riziko zvýšenia antikoagulačného účinku. Na základe stanovenia INR (International Normalised Ratio) po 1 – 2 týždňoch od zmeny dávkovania LTX môže byť nutné dávku warfarinu znížiť. (70) S normalizáciou stavu hypotyreózy sa dávka PA redukuje. (66)

Odporúčaná počiatočná dávka warfarinu pacientom užívajúcim LTX je 5 mg denne počas dvoch dní. Na základe výsledkov stanovenia INR na tretí deň sa postupuje podľa obecnej schémy. Kontroly INR sú opakované denne až do dosiahnutia stabilnej hodnoty. Intervaly pravidelných meraní sú postupne zvyšované. Štandardom sú kontroly v mesačných intervaloch. U jedincov, ktorí z hľadiska výskytu tyreopatie predstavujú rizikovú skupinu pri užívaní PA, sú však odporúčané kontroly častejšie. (208)

V prípade pacientov s anamnézou hypotyreózy, u ktorých už bola terapiou hormónmi ŠŽ dosiahnutá eutyreóza, sa však pri nasadení PA očakáva štandardná odpoveď a nutnosť úpravy dávky antikoagulancia sa u nich nepredpokladá. (69)

### *Dispenzácia*

Lekárnik sa informuje, či pacient už spoločne obe liečivá užíval. Ak pacient tento predpoklad potvrdzuje, lekárnik overuje pravidelnosť kontrol INR a kompenzácie tyreopatie. Upozorňuje pacienta, aby prípadný výskyt krvácania (napr. z ďasien, z nosa, podkožné krvácanie) ihneď konzultoval s lekárom.

Ak sú liečivá spoločne predpísané po prvýkrát a jedná sa o preskripciu rôznych lekárov, vydaniu liečiv musí predchádzať overenie vedomia lekárov o kompletnej anamnéze pacienta a naplánovaný monitoring INR. V prípade, že sú liečivá predpísané jedným lekárom, postačuje overenie plánu kontroly INR u pacienta. Upozornenie na riziko krvácania platí aj v tomto prípade.

## **4.2.32. Levotyroxín + piracetam**

### *Riziko*

Zosilnenie nežiaducich účinkov hormónov na psychický stav.

### *Popis*

Piracetam môže potencovať nežiaduce účinky súčasne podávaných tyreoidálnych hormónov. Popísaný je najmä zvýšený výskyt psychiatrických problémov. Mechanizmus tohto deja je však nejasný, k dispozícii rovnako nie je ani dostatok relevantných zdrojov skúmajúcich tento efekt. (70) Popísaná je len kazuistika 10 ročného chlapca, u ktorého sa po užívaní LTX (150 µg/denne) a piracetamu opakovane vyskytovali symptómy ako iritabilita, anxieta a poruchy spánku. (209)

### *Komentár*

UTD uvádza závažnosť interakcie “moderate”, stupeň rizika C, kvalitu dokumentácie “fair”. (70) Výskyt nežiaducich efektov na psychický stav pri súčasnom užívaní s hormónmi ŠŽ uvádza SPC všetkých v ČR dostupných prípravkov s obsahom piracetamu. (210-2) MDI, SDI, ani SPC prípravkov s obsahom LTX túto interakciu neuvádzajú.

### *Management*

Pri súčasnom užívaní treba zohľadniť existenciu možného rizika a psychický stav pravidelne monitorovať. Špecifické opatrenia redukujúce potenciálne riziko ale neexistujú. (70)

### *Dispenzácia*

Pri súčasnom vydávaní oboch látok je vhodné overiť pravidelnosť kontrol stavu a klinickej odpovede na liečbu, objektívne posúdenie psychického stavu pacienta je v rámci dispenzácie v prostredí lekárne len ťažko realizovateľné. Ak sa pacient na zmienené problémy sťažuje, je možné tieto stavy dočasne riešiť OTC prípravkami, odporučí sa mu však, aby uvedené ťažkosti pri najbližšej kontrole konzultoval s lekárom.

V prípade, že je pacientovi užívajúcemu piracetam novo nasadený LTX, resp. sa piracetam pridáva k liečbe tyreopatie, lekárnik pacienta informuje o riziku uvedených nežiaducich efektov. Pri ich výskyte odporúča skorú konzultáciu s lekárom.

## **4.2.33. Levotyroxín + propyltiouracil**

### *Riziko*

Ovplyvnenie metabolizmu a zníženie efektu LTX. Redukcia účinku PTU.

### *Popis*

Interakcia vychádza z mechanizmu farmakologického účinku látok. Tyreostatický účinok PTU spočíva v inhibícii peroxidázového systému v ŠŽ. Znižuje vznik  $T_4$  redukciou inkorporácie jódu do molekuly tyreoglobulínu, redukuje spájanie jodidovaných zvyškov tyrozínu, ovplyvňuje tiež periférnu premenu  $T_4$  na účinný  $T_3$ . Súčasne podávaný LTX zas znižuje príjem PTU žľazou. (213)

Podávanie PTU pacientom s anamnézou hypothyreózy užívajúcim LTX viedlo k signifikantnému poklesu hladín  $T_3$  a nárastu  $rT_3$ . (214)

### *Komentár*

PTU je v ČR dostupný pod jedným obchodným názvom. V SPC uvádza možnosť redukcie metabolizmu a účinku tyroxínu, navyše tiež popisuje zníženie vychytávania PTU žľazou pod vplyvom súbežného podávaného tyroxínu. (213) Oplyvnenie periférneho metabolizmu tyroxínu je uvedené v SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX. (71-5) SDI, MDI, ani UTD túto interakciu nepopisujú.

### *Management*

Súbežné podávanie oboch látok vedie k vzájomnému ovplyvňovaniu ich účinku, zároveň je však využívané aj v praxi. Spoločné podávanie oboch látok je niekedy indikované pri terapii hypertyreózy. Základom aj v tomto prípade však zostáva dôsledné sledovanie tyreoidálnych parametrov a odpovede na liečbu. (213)

### *Dispenzácia*

Pri vydávaní oboch látok lekárnik kontroluje pravidelnosť monitoringu terapie. Upozorňuje pacienta, aby v prípade výskytu symptómov nevyrovnaných hladín parametrov ŠŽ (napr. tachykardia, potenie, palpitácia, úbytok hmotnosti pri hypertyreóze; resp. zimomravosť, únava, suchá koža, bradykardia pri hypothyreóze) konzultoval tento stav s lekárom.

## **4.2.34. Levotyroxín + rifampicín**

### *Riziko*

Zníženie sérovej koncentrácie a účinku hormónu pod vplyvom indukcie jeho metabolizmu.

#### *Popis*

Rifampicín ako silný induktor enzýmov CYP P450 urýchľuje metabolizmus viacerých látok, medzi nimi aj endogénnych i syntetických hormónov ŠŽ. Následkom tohto efektu je zvýšenie clearance, zníženie sérových hladín a účinku hormónov. U jedincov bez patológie štítnej žľazy sú alterácie tyreoidálnych parametrov kompenzované autoregulačnými mechanizmami. U pacientov užívajúcich LTX ako substitučnú či TSH-supresívnu terapiu však tieto kompenzačné deje možné nie sú a interakcia u nich tak môže viesť bez navýšenia dávky hormónu ku klinicky závažným prejavom. (66, 69, 215)

Popísaný je prípad muža, ktorý po zistení zvýšenej hladiny TSH (8,52 mIU/l) užíval LTX v dennej dávke 0,025 mg denne. Liečba rifampicínom v dávke 600 mg denne spôsobila nárast TSH na úroveň pôvodnej hodnoty. Dávka hormónu teda bola navýšená na dvojnásobok, deväť dní po vysadení antibiotika sa hladina TSH dostala do referenčného rozmedzia. (216)

Rovnako, podanie rifampicínu viedlo u troch pacientov s Hashimotovou tyreoiditídou k nárastu TSH (170 mIU/l, 12,4 mIU/l, resp. 21,3 mIU/l). Obraz hypotyreózy bol u všetkých jedincov normalizovaný po ukončení terapie antibiotikom. (217)

V štúdií bol skúmaný vplyv mesačného podávania rifampicínu v dávke 450 mg denne na funkciu ŠŽ a hepatálnych enzýmov u trinástich zdravých dobrovoľníkov. Zaznamenaný bol nárast objemu ŠŽ, zvýšenie aktivity mikrozomálnych hepatálnych enzýmov a signifikantný pokles sérových koncentrácií fT<sub>4</sub>. Naopak, hladiny ďalších tyreoidálnych parametrov (T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, TSH) sa štatisticky významne nezmenili. Autori štúdie pokladajú nárast objemu žľazy a aktivity enzýmov za kompenzačnú reakciu organizmu na zvýšený metabolizmus hormónov ŠŽ pod vplyvom enzýmovej indukcie rifampicínom. (218)

#### *Komentár*

MDI uvádza závažnosť interakcie ako "moderate", kvalitu dokumentácie hodnotí stupňom "good". (69) UTD prikladá interakcii stupeň rizika C, závažnosť hodnotí ako "moderate", kvalitu dokumentácie "fair". (70) SDI uznáva možnosť ovplyvnenia tyreoidálnych parametrov pod vplyvom rifampicínu, dokumentáciu však nepokladá za dostatočnú a potenciál rizika popisuje len pri podávaní pacientom s hypotyreózou. (66) Interakciu menovite uvádzajú SPC Eltroxin® a Letrox®. Ostatné prípravky s obsahom LTX popisujú riziko zníženia účinku pri súčasnom užívaní enzýmových induktorov, rifampicín ale menovite uvedený nie je. Spoločné podávanie oboch látok povoľujú, pripomínajú však dôležitosť sledovania efektu liečby tyreopatie a nevyklúčujú ani potrebu navýšenia dávky hormónu. (71-5) Obdobné informácie uvádza tiež SPC všetkých v ČR dostupných prípravkov s obsahom rifampicínu (Benemicin®, Eremfat®). (215, 219)

#### *Management*

Súčasné podávanie oboch liečiv je možné, treba však zohľadniť riziko zníženia efektu liečby tyreopatie. Počas spoločnej terapie je tak nevyhnutné pravidelne sledovať tyreoidálne parametre a kompenzáciu liečby ŠŽ. Nasadenie rifampicínu pacientom užívajúcim LTX môže viesť k potrebe navýšenia dávky hormónu, po vysadení antibiotika môže byť nutné túto dávku redukovať na pôvodnú hodnotu. (69)

### *Dispenzácia*

Lekárnik sa informuje, či má pacient spoločne obe liečivá predpísané po prvýkrát. Ak sa v takomto prípade jedná o preskripciu rôznych lekárov, vydaniu liečiv musí predchádzať overenie vedomia oboch lekárov o anamnéze pacienta. Mala by byť naplánovaná kontrola efektu liečby tyreopatie. V prípade, že sa jedná o pokračovanie liečby, lekárnik overuje pravidelnosť monitoringu stavu a výskyt príznakov zhoršenia stavu ŠŽ. V oboch prípadoch je pacient upozornený, aby prípadné symptómy hypotyreózy (napr. únava, zimomravosť, bradykardia, poruchy menštruačného cyklu, suchá koža) čo najskôr konzultoval s lekárom.

#### **4.2.35. Levotyroxín + rod Lithospermum**

##### *Riziko*

Ovplyvnenie metabolizmu tyroxínu, zníženie jeho účinku.

##### *Popis*

Rod Lithospermum (Boraginaceae) vykazuje schopnosť znižovať hladiny účinných hormónov ŠŽ, a tým i efekt ich terapeutického podávania. Mechanizmus týchto dejov nie je jednoznačne určený. Popisuje sa možné ovplyvnenie periférnej konverzie tyroxínu, inhibícia jodidovej pumpy, zníženie syntézy hormónov, či vplyv na regulačnú os TRH–TSH–tyreoidálne hormóny. (69, 220)

Kvôli možnosti zníženia účinku LTX sa spoločné podávanie týchto látok neodporúča. Z užívania v dávkach 1 – 2 g denne však podľa štúdií môžu profitovať pacienti v stave hypertyreózy. (221) Popísaný je tiež pokles veľkosti strumy po podávaní tejto rastliny. (69)

Hoci toxický potenciál rastliny je vo všeobecnosti pokladaný za nízky, podávanie v enormne vysokých dávkach a náhle vysadenie môže i u zdravých jedincov viesť k zväčšeniu veľkosti ŠŽ. (221)

##### *Komentár*

Jediným zdrojom uvádzajúcim túto interakciu je MDI. Prikladá jej závažnosť "moderate", kvalitu dokumentácie však hodnotí stupňom "fair". (69)

##### *Management*

Podávanie prípravkov z týchto rastlín sa u pacientov užívajúcich LTX neodporúča. (69) V prípade, že pacient napriek varovaniu tieto prípravky užíva, je nevyhnutné zohľadniť možnosť ovplyvnenia kompenzácie tyreopatie a efekt liečby tyreopatie pravidelne monitorovať. Podávanie v prípade hypertyreózy môže byť prínosné, nemalo by však byť uskutočňované bez vedomia lekára.

##### *Dispenzácia*

Vzhľadom na fakt, že v lekárnach nie sú dostupné doplnky stravy s obsahom týchto rastlín a interakcia nie je jasne stanovená ani v SPC prípravkov s obsahom LTX, pri vydávaní samotného LTX nie je nevyhnutné uvádzať túto možnosť. Ako vhodné sa však ukazuje poučenie o potenciálnom ovplyvnení parametrov ŠŽ pri vydávaní LTX jedincom inklinujúcim k tradičnej medicíne. Toto opatrenie ale vyžaduje dlhodobejší kontakt s pacientom.

#### **4.2.36. Levotyroxín + rod Lycopus**

##### *Riziko*

Ovplyvnenie metabolizmu tyroxínu, zníženie jeho účinku.

### *Popis*

Rastliny rodu *Lycopus* (*Lycopus europaeus*, *Lycopus virginicus* – Lamiaceae) sú vytrvalé byliny používané v tradičnej medicíne pre svoje početné účinky na organizmus. Pre svoj významný vplyv na tyreoidálne parametre však ich podávanie nie je vhodné u pacientov s anamnézou hypotyreózy. Popísaná je ich schopnosť znižovať hladiny a tým aktivitu tyreoidálnych hormónov. (69)

Za potenciálne mechanizmy týchto dejov sú pokladané inhibícia periférneho metabolizmu tyroxínu, inhibícia aktivity cAMP, diskutované je tiež možné ovplyvnenie enzymatických pochodov, či zásah na úrovni imunoglobulínov. (221)

Existujú však doklady o úspešnom použití týchto bylín pri zmierňovaní príznakov hypertyreózy, popísané je tiež zníženie veľkosti strumy. (69) Pozitívny efekt na symptómy hypertyreózy uvádza tiež štúdia na pacientoch s rozvinutou hypertyreózou, u ktorých bolo po trojmesačnom podávaní rastliny zistené signifikantne zvýšené vylučovanie  $T_4$  a zmiernenie špecifických príznakov zvýšených hladín hormónov. (222)

### *Komentár*

Z použitých zdrojov interakciu uvádza len MDI. Ten jej pripisuje závažnosť "moderate" a kvalitu dokumentácie "fair". (69)

### *Management a dispenzácia*

Riešenie spoločného užívania oboch látok korešponduje s informáciami uvedenými v kapitole 4.2.35.

## **4.2.37. Levotyroxín + salicyláty**

### *Riziko*

Ovplyvnenie distribúcie tyroxínu, zmeny tyreoidálnych parametrov.

### *Popis*

Salicyláty môžu vytesňovať hormóny ŠŽ z väzby na plazmatické bielkoviny, čo následne vedie nárastu voľnej frakcie a poklesu celkových hladín tyreoidálnych hormónov. Tento jav by však mal byť len dočasný, počas ďalšieho podávania sa hladina tyreoidálnych parametrov normalizuje. Riziko vplyvu interakcie je tak zvýšené na začiatku spoločného podávania, v priebehu ďalšej administrácie oboch látok by tento vplyv nemal dosahovať klinickú závažnosť. Niektoré zdroje však napriek tomu spoločné podávanie oboch látok neodporúčajú. Efekt je popisovaný hlavne pri podávaní salicylátov v dennej dávke vyššej než 2 gramy. (66, 75)

Štúdia popisuje nárast hladín voľných hormónov ŠŽ až o 200 % po pridaní salicylátu sodného do ľudského séra v dávke odpovedajúcej hladine salicylátu pri terapii Aspirinom®. Tieto výsledky potvrdili výrazný pokles väzby  $T_4$  a  $T_3$  na TBG. Rovnaká tendencia bola pozorovaná aj pri perorálnom podaní kyseliny acetylsalicylovej, ktoré viedlo k poklesu celkových hladín tyreoidálnych hormónov o 20, resp. 30 %. Autori štúdie konštatujú, že podávanie salicylátov môže viesť k nárastu voľnej frakcie hormónov ŠŽ až o 50 – 75 %. (223)

Iná štúdia zas na vzorke 35 jedincov, ktorým bola počas jedného týždňa podávaná kyselina acetylsalicylová dospela k záveru, že podávanie salicylátu môže viesť k výraznému poklesu odpovede TSH na stimuláciu TRH a tiež celkových hladín hormónov ŠŽ. (224)

### *Komentár*

SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX uvádza, že pri spoločnom užívaní oboch látok môže dojsť k prechodnému navýšeniu  $fT_4$ . (71-5) V ČR sú zo skupiny liečiv s ATC klasifikáciou N02BA – kyselina acetylsalicylová a jej deriváty dostupné len LP s účinnou látkou kyselina acetylsalicylová. Informáciu o možnosti interakcie však uvádza len LP Acylcoffin®. (225) SDI popisuje možnosť interakcie pri užívaní salicylátov v dennej dávke vyššej než 2 gramy. (66) MDI ani UTD interakciu neuvádzajú.

### *Management*

Riziko alterácií tyreoidálnych parametrov pod vplyvom salicylátov sa nedá vylúčiť. SPC prípravkov s obsahom LTX síce uvádza, že k ich normalizácii dochádza spontánne a nie sú potrebné žiadne opatrenia, SPC Acylcoffin® však odporúča vyhýbať sa spoločnému podávaniu. (71-5, 225) Prípadné riziko vyplývajúce zo simultánneho užívania oboch látok závisí na dĺžke spoločného užívania a dávke aplikovaných liečiv. V prípade občasného jednorázového užívania nízkych dávok salicylátov pri liečbe akútnej bolesti a pri dodržaní maximálnej dennej dávky by sa toto riziko dalo hodnotiť ako bezpredmetné, keďže jednotlivá dávka salicylátu predstavuje štandardne 500 – 1000 mg. Určitý stupeň rizika však môže predstavovať dlhodobé spoločné podávanie oboch typov liečiv, v prípade ktorého je tak vhodné dôslednejšie sledovanie tyreoidálnych parametrov. (225)

### *Dispenzácia*

V prípade, že pacient prichádza s receptami na obe liečivá, lekárnik overuje pravidelnosť monitoringu tyreoidálnych parametrov a v prípade predpisania oboch liečiv rôznymi lekármi ich vedomie o kompletnej anamnéze pacienta. Pacient je upozornený, aby v prípade výskytu symptómov nadmerných hladín tyreoidálnych hormónov (napr. nervozita, tachykardia, úbytok hmotnosti, intolerancia tepla) tento stav čo najskôr konzultoval s lekárom. U pacientov s anamnézou tyreopatie je pred salicylátmi vhodnejšie uprednostňovať iné terapeutické alternatívy, obzvlášť v prípade potreby vysokých dávok a dlhodobej terapie. V režime OTC je pri vydávaní prípravkov s obsahom salicylátov jedincom užívajúcim LTX dôležité zdôraznenie dodržania maximálnej dennej dávky (neodporúča sa prekročenie dávky 2 gramov denne) a prípustnej dĺžky samoliečenia.

## **4.2.38. Levotyroxín + sevelamer**

### *Riziko*

Zníženie absorpcie a účinku hormónu.

### *Popis*

Sevelamer ovplyvňuje intestinálnu absorpciu hormónu, vytvára s ním ťažko rozpustný komplex, čím znižuje jeho sérové koncentrácie a terapeutické účinky. (117) Viaceré doklady potvrdzujú negatívne ovplyvnenie absorpcie LTX pri súčasnej terapii so sevelamerom.

Popísaná je kazuistika ženy liečenej na hypotyreózu, ktorej stav sa nedarilo normalizovať napriek užívaniu LTX v dennej dávke 150  $\mu$ g, pokým bol užívaný zároveň so sevelamerom v množstve 3200 mg denne. Hladina TSH stále dosahovala až 196 mIU/l. Oddelenie podávania hormónu štyri hodiny od ostatných liečiv viedlo k poklesu TSH na hodnotu 19 mIU/l. Pri opätovnom užívaní LTX ráno s ostatnými prípravkami došlo k nárastu TSH, návrat na predošlú terapeutickú schému tento problém vyriešil. (226)

V ďalšej štúdií súčasné podávanie 1 mg LTX a 800 mg sevelameru siedmim zdravým jedincami viedlo k zníženiu biologickej dostupnosti hormónu v priemere o 50 %. (117)

Retrospektívna štúdia skúmajúca vplyv jednotlivých látok používaných v terapii hyperfosfatémie na liečbu hypotyreózy prisudzuje sevelameru najvýraznejší negatívny účinok na vstrebávanie hormónu. Pacienti, ktorí ho užívali, mali najvyššie hladiny TSH a častejšie u nich bolo vyžadované navýšenie dávky LTX. (227)

#### *Komentár*

MDI hodnotí závažnosť interakcie ako "moderate", kvalitu dokumentácie "good". (69) Rovnako hodnotí interakciu aj databáza UTD, ktorá jej tiež prisudzuje stupeň rizika D. (70) SDI síce dokumentáciu interakcie nepokladá za dostatočnú, existenciu rizika však nespochybňuje. Pri súbežnom podávaní oboch látok tak pokladá za nevyhnutné opatrenia minimalizujúce možné ovplyvnenie. (66) Riziko interakcie uvádza SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX, pri dodržaní opatrení však spoločné podávanie povoľujú. (71-5) Obdobné je hodnotenie v SPC všetkých v ČR dostupných prípravkov s obsahom sevelameru. (228-231)

#### *Management*

Súbežná terapia oboma látkami vyžaduje opatrenia na zníženie rizika redukcie vstrebávania hormónu. Podávanie liečiv má byť oddelené čo najväčším časovým odstupom. (75) V prípade sevelameru sa ako minimálna potrebná hodnota uvádza podanie interagujúcej látky aspoň jednu hodinu pred, resp. tri hodiny po užití sevelameru. Efekt liečby tyreopatie má byť pravidelne monitorovaný, hladina TSH má byť kontrolovaná v približne trojmesačných intervaloch. (15, 66) Pri zistení nárastu TSH môže byť nevyhnutné dávku LTX navýšiť. (69)

#### *Dispensácia*

V prípade, že má pacient spoločne obe liečivá predpísané po prvýkrát a jedná sa o preskripciu rôznych lekárov, lekárnik prípravky vydať môže, upozorňuje však pacienta na nevyhnutnosť dodržania časového odstupu medzi ich podaním. Zároveň mu pripomína, aby pri najbližšej kontrole informoval endokrinológa o užívaní sevelameru. V prípade, že sa jedná o pokračovanie terapie, overuje sa pravidelnosť monitoringu tyreoidálnych parametrov a dodržiavanie časového odstupu. V oboch prípadoch je pacient upozornený, aby prípadné symptómy hypotyreózy (napr. únava, bradykardia, zimomravosť, suchá koža, poruchy menštruačného cyklu) čo najskôr konzultoval s lekárom.

### **4.2.39. Levotyroxín + simetikon**

#### *Riziko*

Zníženie absorpcie a účinku hormónu.

#### *Popis*

Simetikon môže ovplyvňovať vstrebávanie LTX a znižovať jeho sérové koncentrácie. Pri terapeutickom podávaní hormónu môže tento jav viesť ku hypotyreóze. (69, 70)

Relevantných dôkazov o tejto interakcii ale nie je dostatok. Popísaná je kazuistika dieťaťa s anamnézou kongenitálnej hypotyreózy, ktorému bol súčasne podávaný LTX a simetikon. Napriek adekvátnej dávke hormónu hladina TSH presahovala referenčné rozmedzie. Po prerušení užívania simetikonu sa tyreoidálne parametre rýchlo normalizovali a bolo možné zníženie dávky hormónu. (232)



### *Komentár*

MDI hodnotí závažnosť interakcie ako “moderate“, kvalitu dokumentácie ako “fair“. (69) UTD uvádza závažnosť “major“, stupeň rizika D, kvalitu dokumentácie “poor“. (70) SDI ani SPC prípravkov s obsahom LTX interakciu neuvádzajú. Účinná látka simetikon je v ČR dostupná v štyroch prípravkoch. Ich SPC vzhľadom na mechanizmus účinku simetikonu na báze fyzikálneho pôsobenia neuvádza žiadne možné interakcie a pokladajú ho za farmakologicky inertný. (233-5)

### *Management*

Napriek tomu, že táto interakcia nie je jednoznačne identifikovaná, pri súčasnom užívaní oboch látok je vhodná obozretnosť a opatrenia na zníženie možného rizika. Podanie látok by mal oddeľovať čo najväčší časový odstup, ako vhodné sú pokladané aspoň štyri hodiny. (69) Zároveň je dôležité pravidelné sledovanie odpovede na liečbu, laboratórnych parametrov tyreoidálnych funkcií a výskytu prípadných symptómov hypotyreózy. Tento prístup je obzvlášť dôležitý v prípade liečby vrodenej hypotyreózy u detí, u ktorých môže poddávkovanie hormónom viesť k závažným neurologickým následkom. (232)

Vzhľadom na dostupnosť prípravkov s obsahom simetikonu v režime OTC treba zvážiť existenciu rizika neidentifikovania potenciálnej interakcie a pamätať na jej možný vplyv pri náhlejšť destabilizácii dovtedy kompenzovaného stavu.

### *Dispenzácia*

Pri súčasnom vydávaní oboch prípravkov je vhodné upozorniť na možnosť ovplyvnenia vstrebania hormónu a odporučiť dostatočný časový odstup medzi podaním týchto látok (aspoň štyri hodiny). Lekárnik tiež overuje pravidelnosť kontrol stavu tyreoidálnych funkcií a poučuje o prípadných symptómoch hypotyreózy (napr. zimomravosť, suchá koža, znížená kvalita vlasov, únava).

## **4.2.40. Levotyroxín + sója**

### *Riziko*

Zníženie absorpcie a účinku hormónu. (69)

### *Popis*

Intestinálna absorpcia LTX môže byť redukovaná súčasne podávanými prípravkami s obsahom sóje. (71) Tým je pripisovaná schopnosť významne zasahovať do funkcie ŠŽ. Popísaná je schopnosť zložiek sóje ovplyvňovať enterohepatálnu cirkuláciu hormónov, zvyšovať exkréciu hormónov a ich kompetícia o metabolické enzýmy. Diskutovaná je aj možnosť interferencie s endogénnou tvorbou hormónov inhibíciou jodidovej pumpy a indukcia imunitnej odpovede organizmu. (69, 236)

Keďže sója je nielen prirodzenou súčasťou jedálneho líčka ázijských krajín, ale pre obsah fytoestrogénov tiež celosvetovo obľúbenou potravinou a výživovým doplnkom u postmenopauzálnych žien, ktoré z hľadiska tyreopatií predstavujú najohrozenejšiu skupinu, uskutočnených bolo viacero štúdií skúmajúcich efekt podávania týchto produktov na parametre ŠŽ.

Dávka LTX u detí s vrodenu hypotyreózou musela byť pri podávaní sóje navýšená priemerne o 20 %, vysadenie týchto prípravkov zas vyžadovalo zníženie dávky hormónu v priemere o 23 %. (237) Podobne, kazuistika popisuje prípad ženy s hypotyreózou, u ktorej podávanie

sójového nápoja tesne po užití LTX viedlo k potrebe výrazného navýšenia dávky hormónu. Oddelením podávania týchto látok bolo možné túto dávku redukovať. (238) Randomizovaná, dvojite zaslepená štúdia na šesťdesiatich pacientkách so subklinickou hypotyreózou skúmala dávkovú závislosť ovplyvnenia tyreoidálnych parametrov. Podávanie 16 mg sójových fytoestrogénov viedlo v porovnaní pri dávkovaní v množstve 2 mg k trojnásobne vyššiemu riziku prechodu do rozvinutej hypotyreózy. (239)

Iné konštatovanie však prináša metaanalýza sumarizujúca výsledky 14 štúdií. Tie pri užívaní sóje nepotvrdili žiadne alebo len veľmi mierne alterácie tyreoidálnych parametrov. Na základe týchto zistení autori dospeli k záveru, že podávanie sóje u jedincov v stave eutyreózy prijímajúcich dostatočné množstvo jódu nepredstavuje nijaké potvrdené riziko ovplyvnenia stavu ŠŽ. V prípade pacientov užívajúcich substitučnú či TSH-supresívnu terapiu však uznáva riziko zníženia vstrebávania hormónov ŠŽ a možnosť nutného navýšenia ich terapeutickej dávky, výslovný zákaz spoločného užívania ale neuvádza. Podávanie sóje tak hodnotí ako potenciálne rizikové u jedincov s patologicky pozmenenou funkciou ŠŽ a u osôb so zníženým denným príjmom jódu. (240)

#### *Komentár*

Riziko uvádza SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX. Spoločné podávanie umožňujú, zdôrazňujú však dôležitosť pravidelného monitoringu a možnosť úpravy dávky hormónu. (71-5) MDI hodnotí závažnosť interakcie ako "moderate", kvalitu dokumentácie "good". (69) SDI popisuje sójové izoflavóny ako látky schopné znižovať tvorbu a vylučovanie hormónov ŠŽ. (66) UTD interakciu neuvádza.

#### *Management*

Keďže sójové výrobky môžu negatívne ovplyvniť výsledky liečby tyreopatií, pacienti užívajúci LTX by sa mali vyhýbať ich podávaniu. (69) V prípade, že pacient napriek varovaniu sóju užíva, odporúča sa ich podávanie oddeliť od užívania liečiva čo najväčším odstupom, dôležité je tiež pravidelne monitorovať klinické parametre ŠŽ. Dávku LTX môže byť nevyhnutné navýšiť. Približne mesiac po prerušení podávania sójových produktov sa môže na základe stanovenia sérových hladín hormónov a TSH dávka hormónu redukovať. (69, 73)

#### *Dispenzácia*

Pri expedovaní doplnkov stravy na báze sóje je vhodné skontrolovať prípadný výskyt tyreoidálnych patológií. Pacientom užívajúcim LTX sójové produkty nemožno odporučiť. Ak ich napriek tomu pacient vyžaduje, musí byť oboznámený s možnosťou zníženia účinku hormonálnej substitúcie a potrebe čo najväčšieho časového odstupu podávania oboch látok. Lekárnik ho tiež upozorňuje, aby pri najbližšej kontrole informoval endokrinológa o užívaní týchto doplnkov. V prípade výskytu symptómov hypotyreózy (napr. bradykardia, zimomravosť, únava, poruchy menštruačného cyklu, suchá koža) je vhodné podávanie doplnkov stravy s obsahom sóje prerušiť.

#### **4.2.41. Levotyroxín + SSRI**

##### *Riziko*

Súbežné podávanie antidepresív zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a LTX môže znižovať jeho terapeutický účinok. Potenciál interakcie je pripisovaný najmä sertralínu. (70)

### *Popis*

SSRI môžu znižovať hladinu  $T_4$  a zvyšovať hladinu TSH v sére, čo môže viesť k nutnosti navýšenia terapeutických dávok podávaného LTX. (69) Mechanizmus tohto deja je však nejasný, výsledky štúdií skúmajúcich túto interakciu sú taktiež nejednoznačné. (66)

Podávanie sertralinu pacientom na substitučnej, resp. TSH-supresívnej terapii LTX viedlo k významnému zvýšeniu hladiny TSH. Normalizácia tohto parametru vyžadovala navýšenie dávky hormónu o 11 – 50 %. (241) Obdobný efekt na hladinu účinného hormónu potvrdila aj štúdia skúmajúca vplyv paroxetínu. Jeho podávanie pacientom liečeným na hypotyreózu viedlo k zníženiu hladiny  $T_4$  v priemere o 11 %. (242) Kazuistika popisuje prípad pacientky, u ktorej podávanie escitalopramu viedlo k rozvoju reverzibilnej subklinickej hypotyreózy normalizovanej po vysadení antidepresíva, pokladaná je tu však za zriedkavý nežiaduci účinok terapie. (243)

Na druhej strane, iné štúdie nepotvrdili štatisticky významné ovplyvnenie tyreoidálnych parametrov vplyvom SSRI. Podávanie sertralinu, resp. fluoxetínu síce viedlo k zníženiu hladín hormónov ŠŽ, tieto výsledky ale nedosahovali klinickú relevantnosť. (244)

### *Komentár*

MDI hodnotí závažnosť interakcie ako "moderate", kvalitu dokumentácie "fair". (69) UTD uvádza závažnosť "moderate", kvalitu dokumentácie "fair" a stupeň rizika C. (70) SDI túto interakciu popisuje, jej zdokumentovanie však hodnotí ako rozporuplné. Pri spoločnom podávaní oboch látok však odporúča zohľadnenie možnosti ovplyvnenia. (66) Riziko zníženia efektu liečby tyreopatie uvádza SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX. (71-5) Naproti tomu, informáciu o tejto interakcii neuvádza SPC žiadneho v ČR registrovaného prípravku s účinnou látkou zo skupiny SSRI (citalopram, escitalopram, fluvoxamín, fluoxetín, paroxetín, sertralin). Niektoré prípravky s obsahom sertralinu uvádzajú len zmienku o možnosti výskytu hypotyreózy ako nežiaduceho účinku s menej častou, resp. neznámou incidenciou. (245-6)

### *Management*

Pri spoločnom podávaní oboch látok je nutné zohľadniť možnosť zníženia efektu podávania LTX. Dávku hormónu môže byť pod vplyvom SSRI nevyhnutné navýšiť. Vysadenie antidepresíva zas môže viesť k potrebe jej redukcie. Pri súbežnej terapii je tak nevyhnutné monitorovanie kompenzácie tyreopatie v približne štvrtročných intervaloch. Na základe výsledkov laboratórnych stanovení sa určuje prípadná úprava dávky hormónu. (15, 70)

### *Dispenzácia*

V prípade, že má pacient spoločne obe liečivá predpísané prvýkrát, lekárnik ich vydať môže, upozorní však pacienta na možnosť zhoršenia kompenzácie ochorenia ŠŽ a symptómy, ktoré by tento stav sprevádzali (napr. bradykardia, únava, suchá koža, zimomravosť). Taktiež mu odporúča, aby pri najbližšej kontrole informoval endokrinológa o užívaní antidepresív z tejto skupiny.

Ak sa jedná o pokračovanie terapie, lekárnik overuje vedomie lekárov o kompletnej liekovej anamnéze pacienta a pravidelnosť kontrol stavu ŠŽ. Rovnako upozorňuje pacienta na symptómy indikujúce jej destabilizáciu a v prípade ich výskytu odporúča skorú konzultáciu s lekárom.

#### 4.2.42. Levotyroxín + statíny

##### *Riziko*

Ovplyvnenie metabolizmu a účinku hormónov, pri spoločnom podávaní sú popísané prípady hypo– aj hypertyreózy.

##### *Popis*

Prípady z praxe popisujú dekompenzáciu liečby tyreopatií po nasadení simvastatínu a lovastatínu. Zdokumentovaný je výskyt hypotyreózy po užívaní simvastatínu, lovastatín viedol k rozvoju hypo– i hypertyreózy. Mechanizmus uvedených dejov nie je jasný, predpokladá sa ovplyvnenie metabolických enzýmov či vytesnenie hormónov z väzby na TBG. (66, 69)

Kazuistika uvádza prípad ženy, u ktorej došlo po trojtýždňovom spoločnom užívaní LTX (100 µg) a simvastatínu (80 mg) k prejavom rabdomyolýzy a hypotyreózy (TSH 28,6 mIU/l, hormóny na dolnej hranici referenčného rozmedzia). Po vysadení simvastatínu došlo v priebehu mesiaca k normalizácii hladín tyreoidálnych parametrov bez nutnosti navýšenia dávky hormónu. (247)

Popísaný je tiež prípad muža, u ktorého spoločné užívanie LTX (50 µg) a simvastatínu (10 mg) viedlo k nárastu TSH na hodnotu 23,9 mIU/l. Po vysadení statínu došlo bez nutnosti zvýšenia dávky hormónu v priebehu mesiaca k úprave hladiny TSH do referenčných rozmedzí. Pri následnom užívaní pravastatínu neboli objavené žiadne patologické zmeny tyreoidálnych parametrov. (248)

Zdokumentovaný je prípad výskytu tyreotoxikózy po užívaní lovastatínu. Pacient okrem iného užíval LTX v dennej dávke 150 µg, do terapie bol pridaný lovastatín v dávke 20 mg. Po troch dňoch spoločného užívania pociťoval slabosť a bolesti svalstva, hladina kreatínfosfokinázy ale zodpovedala referenčnému rozmedziu. V priebehu necelého mesiaca však došlo k 10% úbytku váhy a sérová koncentrácia T<sub>4</sub> vzrástla na 350 nmol/l. Nežiaduce príznaky tyreotoxikózy na KVS sa nerozvinuli, pravdepodobne kvôli už existujúcej kardiologickej liečbe. (249)

Opačný vplyv lovastatínu na tyreoidálne parametre indikuje prípad ženy, u ktorej spoločné užívanie LTX (125 µg) a lovastatínu (20, resp. 60 mg) viedlo k nárastu TSH a slabosti, iné príznaky hypotyreózy však potvrdené neboli. (250)

##### *Komentár*

MDI uvádza riziko zníženia účinku LTX pri súčasnom užívaní so simvastatínom. Závažnosť interakcie uvádza ako “moderate“, kvalitu dokumentácie “good“. (69) SDI uvádza kazuistiky popisujúce destabilizáciu liečby tyreopatie pod vplyvom simvastatínu a lovastatínu. Hodnotí ich však ako veľmi zriedkavé riziká a pri spoločnej terapii tak nevyžaduje žiadne špeciálne opatrenia. (66) Jediným prípravkom s obsahom LTX, v SPC ktorého je uvedená možnosť potreby úpravy dávky pri súčasnom užívaní so statínmi, je Eltroxin®. (75) UTD žiadnu interakciu medzi hormónmi ŠŽ a statínmi neuvádza. Jednoznačnú interakciu nepopisuje ani SPC prípravkov s obsahom statínov.

##### *Management*

Keďže statíny predstavujú široko používané liečivá a incidencia ich interakcií s hormónmi ŠŽ je veľmi nízka, riziko klinicky závažných dôsledkov spoločného užívania týchto látok je minimálne. Súčasná terapia tak podľa niektorých zdrojov nevyžaduje žiadne špeciálne opatrenia. (66) Ako však dokladajú viaceré prípady z klinickej praxe, riziko nemožno vylúčiť

a v rámci minimalizácie možného nebezpečenstva je odporúčané pravidelné hodnotenie efektu liečby a laboratórnych parametrov. Nejedná sa však o class-efekt skupiny, riziko je popísané u simvastatínu a lovastatínu. Nasadenie týchto statínov pacientom užívajúcim LTX môže vo výnimočných prípadoch viesť k potrebe úpravy dávky hormónu. (75)

Jedinci v stave hypotyreózy však môžu byť náchylnejší k rozvoju statínmi indukovaných myopatií. Pri nasadení statínov týmto pacientom je tak nevyhnutné stanoviť referenčnú hladinu kreatínfosfokinázy a tento parameter pravidelne monitorovať. Dávka 30, resp. 40 mg statínu je podľa niektorých SPC týmto pacientom kontraindikovaná. (251-2)

#### *Dispenzácia*

Vzhľadom na uvedené informácie sa nepredpokladá nevyhnutnosť opatrení pri spoločnom vydávaní oboch liečiv. Záseh lekárnik je však potrebný v prípade, ak by mal pacient užívajúci LTX predpísanú dávku statínu 30, resp. 40 mg. (251-2) V takýchto situáciách statín nevydá a odporučí pacientovi konzultáciu s lekárom.

#### **4.2.43. Levotyroxín + sukralfát**

##### *Riziko*

Zníženie absorpcie a účinku hormónu.

##### *Popis*

Súčasnú podávanie sukralfátu môže svojou väzbou na LTX znižovať, respektíve oneskorovať jeho intestinálnu absorpciu a následne koncentráciu v sére. To môže viesť k rezistencii na substitučnú terapiu hormónom a prejavom hypotyreózy. (69, 70) Klinická závažnosť tejto interakcie je však stále predmetom diskusií a výsledky skúmaní sú protichodné.

Popísaná je kazuistika ženy, ktorá simultánne užívala LTX a sukralfát. Napriek navýšeniu dávky hormónu hladina TSH presahovala referenčné rozmedzie. Až dodržaním štvorhodinového odstavu podania sukralfátu po LTX sa stav podarilo normalizovať. (253)

Obdobný efekt popisuje aj štúdia, v ktorej súčasné podávanie týchto látok viedlo k zníženiu absorpcie LTX až o 72 %. Oddelenie podania časovým odstupom 8 hodín tento efekt eliminovalo. (254)

Naopak, pri podávaní LTX súčasne s 1 gramom sukralfátu desiatim pacientom s hypotyreózou nebolo zistené žiadne štatisticky významné ovplyvnenie hladín tyreoidálnych hormónov a TSH. (255)

##### *Komentár*

MDI prideluje interakcii závažnosť "moderate" a kvalitu dokumentácie "fair". (69) UTD hodnotí závažnosť ako "minor", stupeň rizika C, kvalitu dokumentácie uvádza ako "fair". (70) SDI pokladá interakciu za nedostatočne zdokumentovanú, pri spoločnom užívaní oboch látok však odporúča obozretnosť. (66) Sukralfát je v ČR dostupný pod jedným obchodným názvom, jeho SPC pripúšťa možnosť redukcie vstrebávania súčasne podávaného hormónu. (256) Možnosť ovplyvnenia uznáva aj SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX. Pri spoločnom podávaní uvádzajú nevyhnutnosť časového odstavu, na konkrétnom intervale sa však nezhodujú. (71-5)

##### *Management*

Napriek nejednoznačnosti hodnotenia tejto LI je v prípade súčasného užívania oboch látok nutná obozretnosť. (66) Podanie prípravkov by malo byť oddelené čo najväčším časovým odstupom, minimálne dve hodiny uvedené v SPC. (72) MDI však uvádza potrebu

až štvorhodinového odstupu. Zároveň je v týchto prípadoch nevyhnutné pravidelné sledovanie kompenzácie tyreopatie a meranie hladín TSH pri nasadení a vysadení podávania sukralfátu. (69, 70) V prípade, že ani dostatočný odstup podávania látok neeliminuje negatívne ovplyvnenie biodostupnosti LTX, má byť zvážené ukončenie užívania sukralfátu.

#### *Dispensácia*

Spoločné vydanie oboch látok je možné, lekárnik však pacienta upozorňuje na potrebu časového odstupu podania týchto prípravkov aspoň dve hodiny. V prípade, že má pacient liečivá spoločne predpísané po prvýkrát a jedná sa o preskripciu rôznych lekárov, mu tiež odporúča, aby pri najbližšej kontrole informoval endokrinológa o užívaní sukralfátu.

Ak sa jedná o pokračovanie terapie, lekárnik overuje dodržiavanie časového odstupu podania látok a pravidelný monitoring efektu liečby tyreopatie. V oboch prípadoch je pacient upozornený, aby prípadné symptómy hypotyreózy (napr. bradykardia, únava, zimomravosť, suchá koža, znížená kvalita vlasov) čo najskôr konzultoval s lekárom.

#### **4.2.44. Levotyroxín + sympatomimetiká, sympatolytiká**

##### *Riziko*

Zníženie účinku LTX pod vplyvom ovplyvnenia jeho metabolizmu sympatolytikmi. Farmakodynamická potenciácia efektu tyroxínu pri podaní so sympatomimetikmi.

##### *Popis*

Interakcia vychádza z farmakologického účinku látok. Sympatolytiká inhibujú periférnu transformáciu  $T_4$  na  $T_3$ , čím znižujú efekt terapeutického podávania hormónov ŠŽ. Na druhej strane, tento ich účinok je využívaný pri liečbe zvýšených hladín tyreoidálnych hormónov a pri predávkovaní hormónmi ŠŽ. Podávanie LTX so sympatomimetikmi zas vedie k potenciácii účinku farmakodynamickým mechanizmom agonizmu na receptoroch. (71-5)

##### *Komentár*

Informácia o ovplyvňovaní účinku hormónov pod vplyvom látok pôsobiacich na sympatikus je uvedená v SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX. (71-5) Obdobné informácie uvádza aj väčšina prípravkov s obsahom sympatomimetík a sympatolytík. (257-9) MDI, UTD ani SDI interakciu nepopisujú.

##### *Management*

Podávanie sympatomimetík u pacientov v stave hypertyreózy nie je vhodné. SPC LP s obsahom adrenalínu uvádza, že pred jeho podaním týmto jedincom má byť dôsledne zváženy pomer rizika a prospechu liečby. V prípade nutnosti súbežnej terapie je nevyhnutné zohľadnenie možnosti ovplyvnenia. Efekt terapie musí byť dôsledne sledovaný. (257) Obozretnosť má byť dodržiavaná aj v prípade lokálne pôsobiacich prípravkov. Riziko predstavuje hlavne pri dlhodobjšom podávaní možnosť ich systémového účinku po vstrebaní do krvného obehu.

Užívanie sympatolytík jedincami s anamézou tyreopatií zas vedie k riziku maskovania varovných príznakov hypertyreózy. Ich spoločné podávanie možné je, nevyhnutné je však dôsledné sledovanie tyreoidálnych parametrov v približne štvrtročných intervaloch. Súbežná terapia s LTX môže byť indikovaná pri liečbe tyreotoxikózy. (15)

##### *Dispensácia*

Ak má pacient spoločne predpísané hormóny ŠŽ a sympatolytiká a jedná sa o preskripciu jedného lekára, lekárnik dedukuje prípad terapie hypertyreózy. Pri predpísaní liečiv rôznymi

lekármi sa riziko zanedbania interakcie síce zvyšuje, avšak vzhľadom na fakt, že významné ovplyvnenie tyreoidálnych hladín sa pri užívaní betablokátorov v dávkach štandardne užívaných pri terapii KVS chorôb neočakáva, postačuje overenie pravidelnosti kontrol efektu terapie. Lekárnik pacienta upozorňuje, aby pri najbližšej kontrole informoval endokrinológa o začatí užívania týchto látok. Taktiež je mu zdôraznené, aby prípadné symptómy znížených hladín účinných hormónov (napr. bradykardia, poruchy sexuálnych funkcií, zimomravosť, únava, suchá koža) čo najskôr konzultoval s lekárom.

Spoločné vydávanie sympatomimetík a tyreoidálnych hormónov predstavuje výrazné riziko a v takýchto prípadoch je nutné prípravky nevydať a kontaktovať lekára. (75) Rizikovosť tejto kombinácie musí byť zohľadnená aj v prípade prípravkov v režime OTC (napr. nosné dekongestíva), pri algoritme samoliečenia sa tak majú uprednostniť menej rizikové prípravky.

#### **4.2.45. Levotyroxín + tamoxifen**

##### *Riziko*

Ovplyvnenie distribúcie LTX, potreba navýšenia jeho terapeutickkej dávky.

##### *Popis*

Tamoxifen zvyšuje hladiny globulínu viažuceho tyroxín v sére, pri súbežnom podávaní oboch látok tak môže byť nevyhnutné navýšenie dávok LTX. (66, 75) Toto konštatovanie však spochybňuje štúdia, ktorá na základe výpočtových analýz a *in vitro* skúmaní nepotvrdila väzbu tamoxifenu na väzobné miesta tyroxínu na TBG. (260) Ďalšie skúmanie zas efekt ovplyvnenia hladín tyreoidálnych hormónov vysvetľuje možnosťou interferencie tamoxifenu s tvorbou a sekréciou hormónov. (261)

V štúdií bol na vzorke 26 postmenopauzálnych žien skúmaný vplyv terapie tamoxifénom na tyreoidálne parametre. Tamoxifen viedol k poklesu hladín voľných hormónov ŠŽ a nárastu TBG, tieto zmeny boli detekované po šiestich mesiacoch liečby. Po roku liečby bol tiež pozorovaný signifikantný nárast TSH. (261)

V randomizovanej štúdií bol skúmaný vplyv podávania tamoxifenu v dávke 10 mg dvakrát denne na tyreoidálne parametre. V skupine užívajúcej tamoxifen boli v porovnaní s kontrolnou skupinou užívajúcou placebo pozorované signifikantné alterácie parametrov funkcie ŠŽ – zvýšenie TBG a T<sub>4</sub>, hladina TSH však významne pozmenená nebola. (262)

Obdobné výsledky priniesla aj ďalšia štúdia na 50 postmenopauzálnych ženách s rakovinou prsníka. U desiatich z nich bolo zistené navýšenie celkových sérových hladín hormónov ŠŽ a TSH. V skupine zdravých dobrovoľníkov užívajúcich tamoxifen počas jedného týždňa žiadne zmeny tyreoidálnych parametrov zistené neboli. (263)

Na druhej strane, popísaná je tiež kazuistika, v ktorej bol tamoxifen úspešne podávaný ako súčasť liečby tyreopatie. Žene bola diagnostikovaná Riedelova tyreoiditída, ktorej liečba nasadením metylprednisolonu nebola úspešná. Stav sa v priebehu roka podarilo normalizovať až nasadením tamoxifenu a LTX. (264)

##### *Komentár*

Informáciu u možnosti tejto interakcie uvádza len SDI a SPC prípravku Eltroxin®. (66, 75) Ostatné prípravky s obsahom LTX ani databázy MDI a UTD obdobné riziko neuvádzajú. V ČR sú dostupné dva prípravky s obsahom tamoxifenu, ani ich SPC túto interakciu nepopisujú.

### *Management*

Hoci hodnotenie interakcie nie je v použitých zdrojoch jednotné, v prípade súbežnej terapie oboma liečivami je vhodné zohľadniť možnosť tohto ovplyvnenia. Prípadné alterácie tyreoidálnych parametrov sú detekovateľné približne po šiestich mesiacoch terapie. Pri súbežnej liečbe oboma látkami sa tak odporúča pravidelné stanovovanie laboratórnych parametrov. V prípade zistenia dekompenzácie liečby hypotyreózy sa dávka hormónu navyšuje. (75, 261)

### *Dispenzácia*

V prípade, že sú spoločne obe liečivá predpísané po prvýkrát a jedná sa o preskripciu rôznych lekárov, lekárnik pacientku informuje o možnosti zníženia efektu liečby tyreopatie a zdôrazňuje potrebu informovania endokrinológa o začatí užívania tamoxifenu. Ak sa jedná o pokračovanie terapie, overuje sa vedomie lekárov o kompletnej liekovej anamnéze a pravidelnosť kontrol klinickej odozvy na liečbu. V oboch prípadoch je pacientka informovaná, aby prípadné symptómy patologicky znížených hladín hormónov ŠŽ (napr. zimomravosť, bradykardia, únava, znížená kvalita vlasov, suchá koža) čo najsôr konzultovala s lekárom.

### **4.2.46. Levotyroxín + teofylín**

#### *Riziko*

Závislosť rýchlosti metabolizmu teofylínu na hladine tyreoidálnych hormónov.

#### *Popis*

Metabolizmus teofylínu je značne ovplyvňovaný hladinami hormónov ŠŽ. Pri hypertyreóze je clearance teofylínu zvýšená, zrýchlená eliminácia tak vedie k poklesu jeho koncentrácie v sére. Hypotyreóza naopak jeho biologický polčas predlžuje a môže viesť až k stavom intoxikácie. (265-6) Popísaná je tiež možnosť indukcie zhoršenia funkcie ŠŽ vplyvom teofylínu. (66)

Kazuistika popisuje prípad muža s hypotyreózou, u ktorého došlo po podaní teofylínu v dávke 1 gram denne k intoxikácii manifestujúcej sa v podobe ventrikulárnej arytmie a epileptických záchvatov. Biologický polčas teofylínu bol predĺžený na 29,5 hodín, sérová hladina dosahovala až 34,7 mg/l (norma u dospelých 8 – 20 mg/l). Po dvoch mesiacoch liečby hypotyreózy, kedy sa hodnoty tyreoidálnych parametrov podarilo normalizovať, sa do referenčného rozmedzia upravil aj polčas teofylínu (5,7 hodiny). Jeho plazmatická koncentrácia dosahovala pri nezmenenej dávke (1 gram) hodnotu 13,5 mg/l. (265-6)

Štúdia skúmala zmeny farmakokinetiky teofylínu pri jeho podávaní pacientom s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc v rôznych stavoch tyreoidálnych funkcií. Jednotlivé farmakokinetické parametre teofylínu vykazovali značnú interindividuálnu variabilitu, u pacientov s hypertyreózou však bola hodnota clearance teofylínu výrazne vyššia než v skupine pacientov s hypotyreózou, resp. v stave eutyreózy. (3,21; 1,84; resp. 2,33 l/hod.) (267)

V ďalšej štúdii bol skúmaný efekt podávania teofylínu na tyreoidálne parametre. Zatiaľ čo v skupine zdravých dobrovoľníkov neboli potvrdené nijaké štatisticky významné zmeny, u astmatikov bol zistený pokles koncentrácie hormónov ŠŽ a nárast TSH. Pri porovnaní parametrov funkcie ŠŽ u astmatikov liečených s alebo bez teofylínu bol v prvej skupine objavený signifikantný vzostup TSH a znížená periférna dejodácia T<sub>4</sub> na T<sub>3</sub>. (268)



### *Komentár*

UTD hodnotí závažnosť interakcie ako “moderate“, kvalitu dokumentácie “fair“ a stupeň rizika C. (70) SDI spoločné podávanie povoľuje, vyžaduje však dôsledný monitoring efektu terapie a prípadnú úpravu dávky teofylínu. (66) SPC prípravkov s obsahom LTX ani databáza MDI interakciu neuvádzajú. Teofylín je v ČR dostupný pod štyrmi obchodnými názvami. Možnosť interakcie popisujú všetky LP určené pre perorálne podanie, injekčná forma však túto informáciu neuvádza. (265)

### *Management*

Interakcia primárne nie je problémom vychádzajúcim zo súčasného užívania oboch liečiv, riziko však predstavuje ovplyvnenie metabolizmu teofylínu pod vplyvom stavu funkcie ŠŽ. Nasadenie teofylínu pacientom v stave hypertyreózy vyžaduje vzhľadom na možnosť exacerbácie stavu kritické zhodnotenie prospechu a rizika liečby. Ak sa terapia teofylínom zvolí, jeho dávka musí byť prispôsobená aktuálnemu stavu ŠŽ pacienta. Potrebná dávka môže byť oproti štandardnej hodnote vyššia. Pri hypotyreóze zas hrozí toxicita teofylínu, jeho dávku tak môže byť nutné redukovať. Zmeny tyreoidálnych parametrov môžu viesť v krátkom časovom horizonte k výraznému ovplyvneniu hladín teofylínu, spoločné užívanie oboch látok tak vyžaduje dôsledný monitoring kompenzácie tyreopatie, koncentrácie teofylínu a symptómov jeho neprimeraných hladín. (70, 265)

Management spoločnej terapie tak závisí od individuálneho prípadu jedinca. Ak sa teofylín nasadzuje pacientovi s anamnézou hypotyreózy, u ktorého sa užívaním LTX už podarila dosiahnuť eutyreóza, liečbu stačí sledovať v štandardných intervaloch. Riziko však predstavuje situácia, kedy bola dávka LTX vytitrovaná neprimerane vysoko. Iatrogénne navodená tyreotoxikóza tak môže viesť k zníženiu účinku nasadeného teofylínu. V prípade, že je LTX nasadzovaný pacientovi užívajúcemu teofylín zas existuje riziko, že užívaná dávka teofylínu bola neprimerane vysoká.

### *Dispenzácia*

Lekárnik sa informuje, či má pacient liečivá spoločne predpísané po prvýkrát. Ak mu pacient túto informáciu potvrdí, výdaju LP musí predchádzať overenie vedomia lekára predpisujúceho teofylín o anamnéze tyreopatie a skoré naplánovanie monitoringu efektu terapie. Pacientovi je zároveň zdôraznené, aby pri najbližšej kontrole informoval endokrinológa o užívaní teofylínu. V prípade, že sa jedná o pokračovanie liečby, lekárnik overuje pravidelnosť kontrol stavu. V oboch prípadoch tiež pacienta informuje, aby prípadný výskyt symptómov patologických hladín hormónov ŠŽ i teofylínu (napr. poruchy srdcového rytmu, kŕče, nevoľnosť) promptne konzultoval s lekárom.

#### **4.2.47. Levotyroxín + tetracyklícké antidepresíva**

##### *Riziko*

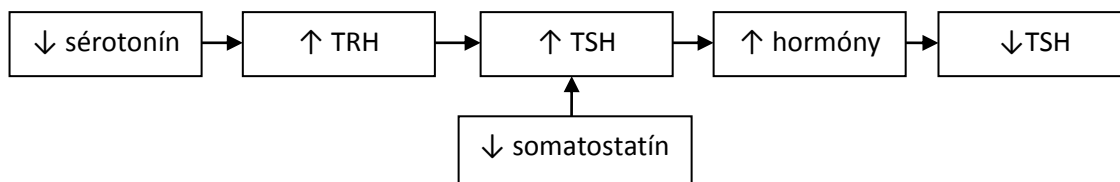
Farmakodynamická interakcia, vzájomné zvýšenie účinnosti až do toxických hladín. (69)

##### *Popis*

Súčasné podávanie oboch látok môže viesť k zvýšeniu ich účinku až nad terapeutické rozmedzie s prejavmi hlavne v podobe arytmií a stimulácie CNS. Podstatou týchto dejov je zvýšená citlivosť receptorov na katecholamíny pod vplyvom tyroxínu, čo vedie k vystupňovaniu účinkov týchto látok. (69, 75)

Štúdiá skúmala efekt terapie mirtazapínom na parametre ŠŽ. Po šiestich mesiacoch terapie bol detekovaný signifikantný nárast  $fT_3$ . Hladina  $T_4$  klesla, TSH sa výrazne nezmenilo. (269)

Interakcia medzi týmito látkami však nepredstavuje len liekový problém, ale zároveň môže byť terapeuticky využívaná. Súvislosť funkcie ŠŽ a psychiatrických porúch je známa už dlhšie. Pacienti s patológiami ŠŽ majú oproti zdravej populácii vyššie riziko výskytu depresívnych symptómov, na druhej strane depresia samotná môže byť sprevádzaná rôznymi typmi abnormalít ŠŽ. (270) Klasický obraz parametrov ŠŽ pri depresii uvádza nasledovná schéma:



Za biochemickú podstatu depresívnych porúch sa pokladá nedostatok neurotransmitterov v mozgu. Hladina TRH, ktorá je za fyziologických podmienok pod stálou inhibíciou vplyvom sérotonínu teda stúpa, čo vedie k stimulácii sekrécie TSH. Hladina TSH narastá tiež kvôli zníženej koncentrácii somatostatínu, ktorý by jeho uvoľňovanie inhiboval. TSH následne stimuluje produkciu hormónov ŠŽ. Spätnoväzobným mechanizmom je vzápätí sérová hladina tyreotropínu znížená a ustanovuje sa nová rovnováha. Hladina TSH však kvôli nadprodukcii  $T_4$  ostáva nad fyziologickou normou. (271)

Normalizácia tyreoidálnych funkcií zároveň prispieva k stabilizácii psychického stavu, každá elevácia hladiny  $T_3$  o 0,10 mg je spojená so znížením rizika opätovného výskytu depresie o 22 %. Vzhľadom na tieto poznatky sa teda ponúka možnosť uplatňovania hormónov ŠŽ v terapii depresívnych stavov na augmentáciu či urýchlenie klinickej odpovede na terapiu antidepresívami. (271)

#### Komentár

MDI hodnotí závažnosť interakcie ako "major", kvalitu dokumentácie "fair". (69) UTD uvádza závažnosť "moderate", kvalitu dokumentácie "fair" a stupeň rizika C. (70) Jediný prípravok s obsahom LTX, ktorý interakciu s antidepresívami popisuje, je Eltroxin®. Menovite však uvádza len tricyklické antidepresíva. (75) SPC prípravku Ludiomil® (účinná látka maprotilín) upozorňuje na riziko výskytu nežiaducich účinkov na KVS u pacientov trpiacich hypertyreózou, resp. liečených hormónmi ŠŽ. (272) Informácia o tejto interakcii sa nevyskytuje v žiadnom z SPC prípravkov s obsahom ďalších tetracyklických antidepresív – mirtazapínu a mianserínu. SDI uvádza len interakciu LTX s tricyklickými antidepresívami. (66)

#### Management

Súčasné užívanie hormónov ŠŽ a antidepresív teda na jednej strane zvyšuje riziko vystupňovaných efektov na KVS a CNS, na strane druhej pridanie hormónov do terapie refrakternej depresie je uvedené aj v samotných doporučených postupoch zahraničných spoločností. (273) Pri užívaní tejto kombinácie je však nutné pravidelné sledovanie stavu pacienta, majoritne sa kontrolujú srdcový rytmus a funkcie CNS. Dávku liečiv môže byť nutné podľa výsledkov kontrol priebežne upraviť. (70)

Vzhľadom na značný vplyv stavu ŠŽ na psychické funkcie patrí meranie tyreoidálnych parametrov medzi základné liečebno–diagnostické postupy pri terapii rekurentných

psychiatrických ochorení a screeningu týchto patológií u predisponovaných jedincov. (270, 273)

#### *Dispensácia*

V prípade, že sú spoločne obe liečivá predpísané po prvýkrát, lekárnik pred výdajom overuje terapeutický zámer lekára a jeho vedomie o kompletnej liekovej anamnéze pacienta. Ak sa jedná o pokračovanie terapie, overuje sa pravidelnosť monitoringu efektu terapie a klinického obrazu. V oboch prípadoch je pacient poučený, aby akékoľvek zmeny stavu čo najskôr konzultoval s lekárom. Lekárnik pacienta upozorňuje hlavne na symptómy nadmernej stimulácie CNS a možnosť výskytu arytmií.

#### **4.2.48. Levotyroxín + tricyklické antidepresíva**

##### *Riziko*

Farmakodynamická interakcia, vzájomné zvýšenie účinnosti až do toxických hladín. (69)

##### *Popis*

Pri súčasnom užívaní oboch typov prípravkov sa môžu vyskytnúť arytmogénne a CNS stimulujúce toxické efekty. Pravdepodobným mechanizmom týchto dejov je zvýšenie citlivosti receptorov na katecholamíny pod vplyvom LTX, ktorý tak zároveň môže urýchľovať nástup účinku tricyklických antidepresív (TCAD) . (69, 70)

Kazuistika popisuje prípad pacienta s hypotyreózu zároveň liečeného imipramínom (denná dávka 150 mg), kedy súčasné podávanie oboch typov látok viedlo k výskytu paroxyzmálnej tachykardie. (274) V ďalšom prípade viedlo podávanie imipramínu v dennej dávke 25 mg u pacientky liečenej na vrodenú hypotyreózu ku klinickému obrazu tyreotoxikózy. Vysadenie antidepresíva viedlo k normalizácii stavu. (275)

Ako však už bolo spomenuté, vzájomné ovplyvňovanie týchto skupín liečiv môže byť tiež adekvátne využité v terapii. Viaceré štúdie potvrdzujú urýchlenie nástupu účinku TCAD po nasadení hormónov, čo sa s výhodou ukazuje ako využiteľná šanca pri terapii depresíí recidivujúcich alebo refrakterných na terapiu klasickými postupmi. (276-7) Pozitívny vplyv hormónov ŠŽ na vývoj terapie depresie by mal byť výraznejší v prípade pacientiek ženského pohlavia. (277) Pri porovnaní  $T_4$  a  $T_3$  výrazne vyššiu účinnosť na potenciáciu účinku TCAD vykazoval  $T_3$ . (278) Na druhej strane, nie všetky štúdie tento pozitívny efekt trijódtyronínu potvrdzujú. (279)

##### *Komentár*

MDI označuje interakciu ako "major", kvalitu dokumentácie "fair". (69) UTD uvádza závažnosť "moderate", stupeň rizika C, kvalitu dokumentácie "fair". (70) SDI uvádza prípady destabilizácie stavu ŠŽ pri súbežnej terapii oboma látkami, popisuje však aj možnosť jej využitia pri liečbe depresie. Podávanie oboch látok podľa tejto publikácie vo všeobecnosti nevyžaduje žiadne opatrenia. (66) Jediným prípravkom s obsahom LTX, ktorý uvádza interakciu s antidepresívami, je Eltroxin®. Ten okrem možnosti urýchlenia účinku antidepresív tiež uvádza riziko zníženia hladín tyroxínu pod vplyvom súbežne podávaného sertralinu. (75) Interakcia rovnako nie je uvedená v SPC všetkých registrovaných tricyklických antidepresív. SPC Nortrilen® (účinná látka nortriptylin) a Melipramin® (účinná látka imipramín) upozorňujú na možnosť vzniku arytmií i iných foriem negatívneho ovplyvnenia činnosti srdca pri podávaní pacientom s hypertyreózou

či liečených na patológii ŠŽ. (280-1) SPC Prothiaden® (účinná látka dosulepin) uvádza zvýšenie efektu terapie pod vplyvom hormónov ŠŽ. (282)

#### *Management a dispenzácia*

Riešenie stavu súčasného užívania oboch typov liečiv sa riadi zákonitostami uvedenými v kapitole 4.2.47.

#### **4.2.49. Levotyroxín + vápnik**

##### *Riziko*

Zníženie absorpcie a účinku hormónu.

##### *Popis*

Rôzne formy vápnika môžu ovplyvňovať vstrebávanie LTX a viesť k zníženiu jeho biodostupnosti. Podstatou uvedených dejov je v kyslom prostredí prebiehajúca väzba LTX na vápnik za vzniku nerozpustného, resp. nevstrebateľného komplexu. (283) Pravdepodobnosť uvedeného mechanizmu u rôznych zlúčenín vápnika je predmetom početných štúdií.

Ako najrizikovejšia je hodnotená forma uhličitanu. (88) Pri jeho súbežnom podávaní s LTX boli potvrdené významné zmeny laboratórnych parametrov tyreoidálnych funkcií s obrazom hypotyreózy. Trojmesačná štúdia na vzorke 20 pacientov s anamnézou hypotyreózy skúmala ovplyvnenie účinku terapie LTX pod vplyvom súčasne podávaného uhličitanu vápnika. Súbežné podávanie viedlo u 13 jedincov k redukcii hladiny  $ft_4$  z priemerne 17 pmol/l na 15 pmol/l, hladina TSH stúpla z 1,6 mIU/l na 2,7 mIU/l. Po prerušení podávania vápnika sa tieto parametre normalizovali. (284) Obdobné výsledky boli detekované aj na prípadoch troch žien užívajúcich LTX ako TSH-supresívnu terapiu pri liečbe karcinómu ŠŽ. Pridanie uhličitanu vápenatého do liečby viedlo pri súčasnom podávaní oboch látok u všetkých žien k nárastu TSH a klinickým symptómom hypotyreózy. Oddelením podávania liečiv sa tento efekt podarilo minimalizovať. (285)

Názory na vplyv kalcium – acetátu sú nejednoznačné. Retrospektívna štúdia na vzorke 67 pacientov užívajúcich spoločne LTX a vápnik vo forme acetátu nepotvrdila štatisticky významné ovplyvnenie vstrebávania hormónu. (286) Iné výskumy však aj túto formu vápnika pokladajú za dostatočne potentný faktor schopný znížiť biologickú dostupnosť LTX až o 20 %. (283)

Adekvátny počet relevantných štúdií ohľadom efektu citrátů vápnika nie je k dispozícii, predpokladá sa však obdobný vplyv ako u iných foriem vápnika. (283)

##### *Komentár*

MDI udáva pre všetky zmienené formy vápnika závažnosť "moderate", kvalitu dokumentácie hodnotí v prípade uhličitanu ako "excellent", u acetátu a citrátů ako "good". (69) UTD uvádza pre všetky zlúčeniny vápnika závažnosť "moderate", stupeň rizika D a kvalitu dokumentácie "fair". (70) SDI uvádza interakciu s uhličitanom ako stanovenú, u ostatných foriem vápnika obdobný efekt len predpokladá. Závažnosť interakcie však vo všeobecnosti hodnotí ako miernu, i keď v individuálnych prípadoch nevylučuje ani zhoršenie kompenzácie tyreopatie. Pri spoločnom podávaní tak odporúča dodržanie časového odstupu. (66) Informáciu o možnosti interakcie uvádza SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX. (71-5) Hodnotenie interakcie v SPC prípravkov s obsahom vápnika nie je totožné. SPC Caltrate® uvádza potrebný odstup medzi podaním látok aspoň 2 hodiny, v SPC Calcichew®

sú to minimálne až 4 hodiny. (287-8) LP Caltrate Plus® minimálny rozostup uvádza nepresne ako dve, resp. štyri hodiny. (289) V SPC prípravku Kombi-Kalz® interakcia nie je uvedená.

### *Management*

Vzhľadom k uvedenému riziku je pri súčasnej terapii oboma látkami odporúčané ich podanie oddeliť časovým odstupom. Pri štandardnom podávaní LP s obsahom vápnika večer, resp. na obed a hormónu ráno je tak riziko minimalizované a nie sú potrebné žiadne opatrenia. Riziko interakcie však predstavuje podávanie oboch prípravkov ráno pri schéme podávania zlúčenín vápnika v režime 500 mg trikrát denne. V takýchto prípadoch je nevyhnutné schému terapie upraviť a rannú dávku vápnika oddeliť časovým odstupom minimálne dve, ideálne až štyri hodiny po podaní LTX. (69, 75) V prípade problematickej adherencie pacienta môže byť riešením úprava terapie v zmysle podávania hormónu raz týždenne v dávke odpovedajúcej siedmim dňom. V deň, kedy je hormón podávaný, sa raňajšia dávka vápnika vynechá. Súbežná terapia v takýchto prípadoch vyžaduje pravidelné sledovanie kompenzácie tyreopatie. (70)

Obdobné riziko hrozí aj pri užívaní antacid či doplnkov stravy s obsahom vápnika. V prípade súčasného užívania týchto látok je nevyhnutné dodržanie časového odstupu podania vápnika po LTX a v prípade dlhodobej terapie aj dôslednejšie sledovanie efektu podávania LTX. (93)

Závažnosť interakcie vykazuje závislosť od dĺžky spoločného podávania. Rovnako ako v prípade iných interakcií založených na ovplyvnení absorpcie, je riziko zníženia efektu terapie tyreopatie pri občasnom jednorázovom podávaní interagujúcej látky zanedbateľné. Riziko stúpa pri trvalej suplementácii vápnika, v prípade ktorej sú tak vyžadované uvedené opatrenia minimalizujúce toto ovplyvnenie.

Relevantnosť interakcie v klinickej praxi je podmienená aj individuálnym stavom jedinca. Predispozície k potenciácii jej závažnosti predstavujú užívanie ďalších interagujúcich liečiv, užívanie LTX po totálnej tyreoidektómii, ženské pohlavie, či vyšší vek. (15)

Rovnako tiež treba zohľadniť výskyt vápnika v potrave (mlieko, mliečne výrobky) a poučiť pacienta o nevyhnutnosti dostatočného odstupu podania týchto potravín po hormóne. V žiadnom prípade nie je možné tolerovať zapíjanie LTX mliekom.

### *Dispensácia*

Pri spoločnom predpísaní oboch látok lekárnik pacienta upozorňuje na nevyhnutnosť dodržania časového odstupu podávania týchto prípravkov. Užitie vápnika po LTX musia oddeľovať minimálne dve hodiny. V prípade, že je vápnik užívaný len večer, resp. napoludnie, žiadne opatrenia nie sú potrebné. Ak má pacient užívajúci LTX predpísané užívanie prípravku s obsahom vápnika ráno, odporučí mu teda podávanie kalcia presunúť na obed, resp. s ohľadom na efektívnosť podávania týchto prípravkov ideálne až do večerných hodín.

Vzhľadom na obsah kalcia v OTC prípravkoch je pri vedení samoliečenia pri výdaji týchto prípravkov dôležité skontrolovať liekovú anamnézu pacienta. V prípade, že sa potvrdí užívanie LTX, lekárnik pacienta upozorňuje na riziko zníženia jeho vstrebávania a potrebe dodržania časového odstupu podania týchto látok.

Pozornosť tiež treba venovať obsahu vápnika v potrave a upozorniť pacienta na dostatočný časový odstup mliečnych výrobkov od podania hormónu a prípadnú úpravu stravovacích návykov.

Pacient je tiež upozornený, aby v prípade výskytu symptómov dekompenzácie liečby hypotyreózy (napr. bradykardia, zimomravosť, únava, suchá koža) tento stav čo najskôr konzultoval s lekárom.

#### **4.2.50. Levotyroxín + vláknina**

##### *Riziko*

Zníženie vstrebávania a účinku hormónu. (88)

##### *Popis*

Produktom s obsahom vlákniny je pripisovaná schopnosť znižovať absorpciu a biodostupnosť podávaného LTX mechanizmom jeho nešpecifickej absorpcie. Relevantných štúdií potvrdzujúcich túto interakciu ale nie je dostatok.

V štúdiu uskutočnenej na vzorke pacientov s hypotyreózou vyžadujúcich neprimerane vysoké dávky hormónu bola objavená história užívania doplnkov stravy s vysokým obsahom vlákniny. Vysadenie užívania týchto doplnkov stravy viedlo bez potreby úpravy dávky hormónu k poklesu hladiny TSH do referenčného rozmedzia a normalizácii hladín tyreoidálnych hormónov. (290) Na druhej strane, výrazné ovplyvnenie biodostupnosti LTX pri súčasnom podávaní vlákniny sa v ďalšom skúmaní nepotvrdilo. Ôsmim dobrovoľníkom bol podávaný LTX (600 µg) samostatne, resp. súčasne s 3,4 g psyllia. Absorpcia hormónu pri spoločnom podaní s vlákninou bola v priemere len o 9 % nižšia než pri užití samotného hormónu. (291)

##### *Komentár*

Jediným zdrojom, ktorý toto riziko uvádza, je SPC Eltroxin®. V prípade užívania potravných doplnkov, ktoré môžu negatívne ovplyvniť vstrebávanie liečiva, popisuje možnosť nevyhnutnosti úpravy dávky hormónu, a to obzvlášť pri zmene stravovacích návykov. (75)

##### *Management*

Interakcia nie je hodnotená jednoznačne, väčšina použitých zdrojov ju ani neuvádza. Keďže však existujú doklady o znížení účinku hormónu pri súčasnom užívaní vlákniny vo forme potravy či výživových doplnkov, je vhodné toto riziko zohľadniť. U pacientov užívajúcich LTX má prípadné podávanie vlákniny nasledovať najskôr dve hodiny po užití liečiva. V prípade dlhodobého príjmu vysokých dávok vlákniny je tiež nevyhnutné dôslednejšie sledovanie efektu terapie LTX, jeho dávka môže vykazovať potrebu navýšenia. (290)

##### *Dispenzácia*

Pacientom užívajúcim LTX by malo byť odporúčané, aby príjem potravy či doplnkov stravy s obsahom vlákniny bol od podania hormónu oddelený časovým odstupom aspoň dve hodiny. Zdôrazňuje sa tiež potreba eliminácie potravy s obsahom vlákniny v raňajkách, ktorá by tak mohla negatívne interferovať s absorpciou hormónu. Rizikové zložky potravy, ktoré je od podania LTX nutné oddeliť uvedeným odstupom tak predstavujú napr. ovsené vločky, sušené ovocie, či celozrnné pečivo.

V prípade dlhodobého podávania potravy či OTC doplnkov s obsahom vlákniny je tiež vhodné odporučiť, aby o týchto stravovacích návykoch pri najbližšej kontrole informovali endokrinológ. V prípade výskytu symptómov dekompenzácie liečby hypotyreózy (napr. bradykardia, zimomravosť, únava, suchá koža) je pacient upozornený, aby tento stav čo najskôr konzultoval s lekárom.

#### 4.2.51. Levotyroxín + železo

##### *Riziko*

Zníženie absorpcie a účinku hormónu.

##### *Popis*

*In vitro* štúdie dokladajú väzbu molekúl železa na LTX za vzniku veľmi slabo rozpustného komplexu, čo pri reflektovaní na podanie *in vivo* vedie k riziku zníženia vstrebávania a biodostupnosti LTX. (88, 292)

V štúdiu uskutočnenej na štrnástich pacientoch s anamnézou hypotyreózy viedlo spoločné podávanie LTX s 300 mg síranu železnateho po dvanástich týždňoch k elevácii hladiny TSH o 75 %. Koncentrácia voľného hormónu sa však signifikantne neznižila, pravdepodobne kvôli TSH–stimulovanej endogénnej produkcii u jedincov so zachovanou funkciou ŠŽ. Klinické symptómy hypotyreózy sa však objavili u deviatich jedincov. (292)

Popísaná je tiež kazusitika tehotnej ženy s hypotyreózou, ktorej dávka LTX musela byť pri súčasnom užívaní 325 mg síranu železnateho navýšená zo 150 na 250 µg. Po vysadení železa sa u nej prejavili príznaky hypertyreózy a dávka hormónu tak musela byť redukovaná na pôvodnú hodnotu. (293)

##### *Komentár*

MDI označuje závažnosť interakcie v prípade síranu železnateho ako “moderate” a kvalitu dokumentácie “good”. Interakcii LTX s železom vo forme polynukleárneho oxyhydroxidu železitého prisudzuje závažnosť “moderate” a kvalitu dokumentácie “fair”. (69) UTD pri tejto forme železa uvádza závažnosť “major”, stupeň rizika X a kvalitu dokumentácie “fair”. V prípade solí železa popisuje závažnosť “major”, stupeň rizika D a kvalitu dokumentácie “good”. (70) SDI uvádza interakciu so síranom železnatým, pokladá ju za klinicky relevantnú a pri spoločnom podávaní oboch látok vyžaduje opatrenia minimalizujúce možné riziko. (66) Obdobné informácie uvádza aj SPC všetkých prípravkov s obsahom LTX. (71-5) SPC prípravkov s obsahom železa túto interakciu nehodnotia jednotne. Možnosť interakcie je uvedená len v SPC prípravkov Ferretab®, Sorbifer Durules®, Tardyferon®, a Velphoro®. Spoločné podávanie podľa nich vyžaduje dodržanie časového odstupu podania látok. (294-7)

##### *Management*

Podávanie síranu železnateho by malo nasledovať najskôr štyri hodiny po užití hormónu. Pri spoločnej terapii je nevyhnutná pravidelná kontrola kompenzácie tyreopatie. V prípade potreby môže byť nutná dávka hormónu navýšiť. (69) Podávanie železa vo forme polynukleárneho oxyhydroxidu železitého databázy MDI a UTD pacientom užívajúcim LTX neodporúčajú, SPC prípravku s touto látkou naopak uvádza, že spoločné podávanie je pri dodržaní časového odstupu možné. (69, 70, 294) Prípadnému podávaniu tejto látky pacientom s tyreopatiou tak musí predchádzať zhodnotenie prospechu a rizika liečby, efekt terapie musí byť pravidelne sledovaný.

Dopad interakcie v klinickej praxi závisí od viacerých ovplyvňujúcich faktorov. Ako najvýraznejší sa ukazuje dĺžka súbežnej terapie. Pri občasnom podávaní interagujúcich liečiv je pri dodržaní časového odstupu ich podania po hormóne vplyv interakcie minimalizovaný. Riziko však predstavuje dlhodobá súbežná terapia, kedy je aj pri dodržaní časového odstupu potrebné pravidelné monitorovanie efektu liečby tyreopatie. Ako riziková sa táto kombinácia ukazuje byť hlavne v prípade starších pacientov, anemikov, tehotných a menštruujúcich žien. (88, 293)

### *Dispensácia*

Pri vydávaní týchto prípravkov je nevyhnutné upozorniť pacienta na existenciu možnosti zníženia vstrebávania hormónu. Pre elimináciu tohto rizika je odporúčaný čo najväčší časový odstup jednotlivých prípravkov, minimálne dve, ideálne až štyri hodiny. V prípade, že sú spoločne oba prípravky predpísané po prvýkrát a jedná sa o preskripciu rôznych lekárov, sa pacientovi odporúča, aby pri najbližšej kontrole informoval endokrinológa a užívaní prípravkov s obsahom železa. Prípadné prejavy zníženia kontroly tyreopatie (napr. bradykardia, zimomravosť, únava, suchá koža) by s ním mal konzultovať čo najskôr.

Vzhľadom na dostupnosť viacerých prípravkov s obsahom železa v režime OTC je dôležité zohľadniť možnosť tohto efektu aj v takýchto prípadoch a uplatniť vyššie uvedené opatrenia.



### 4.3. Liekové interakcie – propyltiouracil

#### 4.3.1. Propyltiouracil + betablokátory

##### *Riziko*

Zníženie metabolizmu betablokátorov pri prechode stavu ŠŽ z hyperfunkcie do eutyreózy. Zvýšenie voľnej – farmakologicky účinnej frakcie betablokátorov.

##### *Popis*

Interakcia primárne nie je problémom vychádzajúcim zo spoločného užívania oboch liečiv, ale je dôsledkom možnosti ovplyvnenia koncentrácií voľných frakcií betablokátorov v sére pod vplyvom zmien tyreoidálnych parametrov. Popísaná je možnosť zníženia clearance betablokátorov po úprave hypertyreózy do stavu eutyreózy. Mechanizmus tohto deja je však nejasný. (298)

Štúdia na vzorke 23 pacientov porovnávala zmeny kinetiky atenololu v stave hyper- a eutyreózy. Biodostupnosť atenololu bola po normalizácii tyreoidálnych parametrov o 21 % vyššia. (299) V ďalšej štúdii sa však žiadne ovplyvnenie farmakokinetiky atenololu po prechode stavu hyperfunkcie ŠŽ do eutyreózy nepotvrdilo. Autori však popisujú, že pri hypertyreóze môže byť presystémová eliminácia metoprololu a propranololu zvýšená. Biodostupnosť metoprololu bola pri podávaní v dávke 100 mg siedmim jedincom až o 53 % vyššia v stave eutyreózy oproti stavu hypertyreózy. Obdobne štúdia hodnotí aj propranolol. (300) Na druhej strane, ďalšie skúmania tieto výsledky spochybňujú a žiadne relevantné ovplyvnenie jeho farmakokinetiky nepotvrdzujú. (301)

##### *Komentár*

SPC Propycil® uvádza, že pri súčasnom užívaní nie je vylúčené ovplyvnenie voľnej frakcie propranololu. (302) UTD popisuje možnosť zvýšenia sérových koncentrácií atenololu, metoprololu a propranololu. V prípade všetkých uvádza stupeň rizika B, závažnosť "minor", kvalitu dokumentácie hodnotí v prípade atenololu ako "fair", u metoprololu a propranololu ako "good". (298) MDI ani SDI interakciu neuvádzajú. Rovnako, žiadny z v ČR dostupných prípravkov s obsahom atenololu možnosť tohto rizika nepopisuje, zhodne však uvádzajú, že betablokátory môžu maskovať symptómy tyreotoxikózy. Nejednotnosť je nachádzaná v porovnaní SPC prípravkov s obsahom metoprololu. SPC Betaloc ZOK® žiadnu spojitosť s tyreoidálnym stavom neuvádza, SPC Egilok® a Vasocardin® popisujú možnosť použitia pri hypertyreóznej tachykardii, možnosť maskovania príznakov hypertyreózy je uvedená len u prípravkov Metoprolol Mylan® a Metoprolol AL®. Popis rizika ovplyvnenia farmakokinetiky pod vplyvom tyreoidálnych parametrov však neuvádza žiadny z nich. Propranolol je v ČR dostupný vo forme perorálneho roztoku na liečbu hemangiómu, jeho SPC nepopisuje žiadnu spojitosť s tyreoidálnymi parametrami.

##### *Management*

UTD uvádza, že súčasné užívanie betablokátorov a PTU nevyžaduje žiadne špeciálne opatrenia. (298) SPC Propycil® však nevyklučuje možnosť nutnosti úpravy dávky propranololu. (302) Vzhľadom na nedostatok relevantnej dokumentácie a predpoklad len mierneho, klinicky nezávažného ovplyvnenia tak postačuje pravidelný monitoring kompenzácie oboch ochorení. Na možnosť zvýšenia hladín betablokátorov je však vhodné pamätať v situáciách, kedy je u pacientov s nasadenou liečbou týmito látkami indikovaná terapia hypertyreózy. Navyše,

identifikácia tyreopatie u týchto pacientov môže predstavovať diagnostický problém, keďže betablokátory maskujú niektoré príznaky nadmerných hladín tyreoidálnych hormónov, čím zároveň komplikujú sledovanie úspešnosti liečby hypertyreózy. V klinickej praxi sa však spoločné podávanie oboch látok využíva aj zámerne. Konkomitantná terapia oboma látkami je indikovaná najmä v začiatkoch liečby hypertyreózy. Pri jej managemente u starších pacientov však treba zohľadniť fakt, že u týchto jedincov je nutné dávku betablokátoru redukovať.

#### *Dispenzácia*

Spoločné vydávanie oboch látok si tak podľa dostupných poznatkov nevyžaduje žiadne regulačné opatrenia. Konzultácia o efekte a pacientovom vnímaní liečby by mala byť štandardnou súčasťou dispenzácie každého liečiva. V tomto prípade sa lekárnik zaujíma o stabilitu klinického stavu a upozorňuje pacienta na varovné signály patologických hladín tyreoidálnych hormónov. Keďže podávanie tyreostatík môže viesť k riziku zvýšenia hladín betablokátorov, zdôrazňuje príznaky ich neprimerane vysokej hladiny vyžadujúce promptnú konzultáciu s lekárom (napr. bolesť hlavy, závrat, únava, syndróm chladných končatín, sťažené dýchanie).

### **4.3.2. Propyltiouracil + digoxín**

#### *Riziko*

Efekt a potrebná dávka kardioglykozidu vykazuje závislosť na stave tyreoidálnych parametrov.

#### *Popis*

Pacienti v stave hypertyreózy vykazujú určitý stupeň rezistencie na digoxín, jeho terapeutická dávka sa v týchto prípadoch musí navyšovať. S progresom liečby tyreopatie však musí byť dávka digoxínu analogicky redukovaná. (66)

Štúdia na vzorke deviatich žien s anamnézou hypertyreózy skúmala zmeny farmakokinetiky digoxínu po normalizácii stavu ŠŽ. Hladina digoxínu po podaní rovnakej dávky bola v stave eutyreózy u týchto pacientiek výrazne vyššia, hodnota clearance digoxínu bola znížená takmer o polovicu. (303)

#### *Komentár*

UTD hodnotí závažnosť interakcie ako "moderate", kvalitu dokumentácie "good", stupeň rizika C. (298) SDI síce popisuje obdobnú interakciu LTX s tyreostatikmi, PTU ale vyslovene neuvádza. SPC prípravkov s obsahom digoxínu uvádzajú možnosť nutnosti úpravy terapeutickú dávku digoxínu pri podávaní pacientom s tyreopatiou, týmto prípadom tiež prisudzuje zvýšenú opatrnosť. (120-1) MDI ani SPC Propylcil® interakciu neuvádzajú.

#### *Management a dispenzácia*

Podávanie digoxínu pacientom s anamnézou tyreopatie sa riadi zákonitostami uvedenými v kapitole 4.2.9.. Užívanie tyreostatík teda bez zníženia dávky digoxínu vedie k riziku potenciácie jeho toxicity.

### **4.3.3. Propyltiouracil + jodid-(<sup>131</sup>I) sodný**

#### *Riziko*

Zníženie účinku rádiojódu.

### *Popis*

Interakcia vychádza z farmakologickej podstaty účinku týchto liečiv. Súčasné podávanie oboch látok by viedlo k riziku zníženia vychytávania rádiojódu žľazou. To by malo za následok redukciu jeho terapeutického efektu. (298)

### *Komentár*

UTD hodnotí závažnosť interakcie ako "major", stupeň rizika X, kvalitu dokumentácie "fair". Spoločné podávanie látok zakazuje. (298) SPC Propycil® uvádza, že tyreostatický účinok PTU môže byť znížený pod vplyvom predošlého podávania rádiojódu. Zároveň však ako jednu z indikácií PTU uvádza jeho použitie ako súčasť rádioterapie. (302) Vysadenie PTU pred plánovaným podaním rádiojódu vyžadujú aj SPC prípravkov s obsahom jodidu-(<sup>131</sup>I) sodného. (174, 177-8) SDI a MDI interakciu neuvádzajú.

### *Management*

Podávanie tyreostatika musí byť prerušené približne jeden týždeň pred plánovaným podaním rádiojódu. Opätovné nasadenie liečby PTU je indikované po niekoľkých dňoch od aplikácie rádiofarmaka. (177)

### *Dispenzácia*

Keďže terapia rádiojódom podlieha špecifickým opatreniam, management jeho podania pacientom s anamnézou tyreopatie je vymedzený na úroveň zdravotníckeho personálu.

## **4.3.4. Propyltiouracil + klozapín**

### *Riziko*

Zvýšenie nebezpečenstva rozvoja agranulocytózy.

### *Popis*

Podávanie klozapínu aj PTU je spojené s rizikom rozvoja agranulocytózy. Incidencia tohto nežiaduceho efektu je v prípade klozapínu udávaná ako 0,7 %, v prípade PTU sa jej výskyt odhaduje u 0,3 – 0,6 % prípadov. (302, 304-5) Spoločné užívanie látok s myelosupresívnym účinkom môže toto riziko vystupňovať. (66)

Systematická štúdia v priebehu desiatich rokov skúmala asociácie medzi výskytom agranulocytózy popri súčasnom podávaní rôznych liečiv. Kauzálny vzťah bol potvrdený v prípade PTU aj klozapínu. (306)

### *Komentár*

UTD uvádza, že spoločné užívanie klozapínu a tyreostatík môže viesť k navýšeniu rizika supresie kostnej drene. Závažnosť rizika hodnotí ako "moderate", stupeň rizika C, kvalitu dokumentácie "fair". (298) SPC Propycil® uvádza agranulocytózu ako menej frekventovaný, ale veľmi závažný nežiaduci účinok. Potenciáciu tohto rizika pri súčasnom užívaní klozapínu ale neuvádza. (302) Klozapín je v ČR dostupný pod dvomi obchodnými názvami (Clozapin Desitin® a Leponex®). Ich SPC informuje o riziku agranulocytózy, vplyv PTU však uvedený nie je. Uvádzajú však, že liečivá s rizikom rozvoja agranulocytózy nesmú byť podávané súčasne s klozapínom. (304-5) SDI popisuje zvýšenie rizika agranulocytózy pri spoločnom užívaní klozapínu s inými liečivami s myelosupresívnym účinkom. Interakciu predstavuje ako stanovenú a jej závažnosť hodnotí ako výraznú. Spoločné podávanie týchto látok tak neodporúča. (66) MDI interakciu neuvádza.

### *Management*

Hoci informačné zdroje neposkytujú rovnaké informácie, súčasné podanie oboch liečiv nemožno odporučiť. SPC prípravkov s obsahom klozapínu spoločné podávanie myelosupresívnych liečiv vyslovene zakazujú, SDI ho neodporúča, databáza UTD vyžaduje len monitoring terapie. Prospešnosť prípadného súčasného podávania týchto látok by však mala byť racionálne zhodnotená. Nevyhnutnosť predstavujú kontroly krvného obrazu v ešte častejších intervaloch, ako je vyžadované pri samostatnom podávaní myelosupresívnych látok. Pacient by tiež mal byť upozornený, aby prípadné symptómy infekčného ochorenia promptne konzultoval s lekárom. Varovné signály predstavujú hlavne chrípkové príznaky, zvýšená teplota, bolesť hrdla. (298)

Pri managemente psychiatrickej liečby treba pamätať na fakt, že klozapín nepredstavuje liečivo prvej voľby a jeho nasadeniu by malo predchádzať neúspešné podávanie bezpečnejších terapeutických alternatív. Pred začatím jeho podávania je nevyhnutné skontrolovať pacientov krvný obraz. Tento monitoring je tiež indikovaný počas liečby, a to počas prvých 18 týždňov podávania v intervale raz za týždeň, následne raz mesačne počas celej doby terapie. Posledná kontrola sa uskutočňuje ešte mesiac po ukončení podávania klozapínu. (304)

### *Dispenzácia*

V prípade, že má pacient obe liečivá spoločne predpísané po prvýkrát, lekárnik musí pred výdajom overiť vedomie lekárov o kompletnej anamnéze a naplánovanie monitoringu krvného obrazu. V prípade, že lekári nie sú zastihnuteľní, liečivá nevydá a odkáže pacienta na nutnosť konzultácie vzniknutej situácie s lekárom. V prípade, že sa jedná o pokračovanie terapie, lekárnik overuje pravidelnosť monitoringu efektu liečby a sledovania krvného obrazu. Pacient je tiež upozornený na vyššie uvedené varovné symptómy vyžadujúce promptný lekársky zásah.

### **4.3.5. Propyltiouracil + perorálne antikoagulantia (warfarin)**

#### *Riziko*

Závislosť efektu terapie PA na hladine tyreoidálnych parametrov. Spoločné užívanie môže viesť k zníženiu účinku liečby PA. (307) Na druhej strane, PTU samotný môže krvácanie potencovať. (308-9)

#### *Popis*

Účinok podávania PA vykazuje závislosť od stavu tyreoidálnych parametrov. Pri hypertyreóze je metabolizmus zrážacích faktorov zvýšený, efekt PA je tak potencovaný. Znížená hladina tyreoidálnych hormónov zas vedie k potrebe navýšenia dávky PA. Interakcia teda nevychádza z priameho vzájomného ovplyvnenia liečiv, jej riziko vyplýva z možnosti ovplyvnenia účinku PA pri zmene tyreoidálnych parametrov, ako uvádza aj kapitola 4.2.31..

Zvýšené riziko krvácania však hrozí i pri samotnom užívaní PTU. Popísaná je kazuistika ženy, u ktorej došlo po dvoch týždňoch podávania PTU (300 mg denne) k rozvoju závažnej krvácej príhody. Stav sa podarilo normalizovať nasadením vitamínu K. Pri opätovnom lekárske kontrolovanom krátkodobom podaní PTU bola sledovaná opätovná tendencia. (308) Obdobný jav uvádza aj ďalšia kazuistika popisujúca prípad ženy, u ktorej podávanie PTU viedlo k zvýšeniu protrombínového času až na 200 sekúnd (norma 12 sekúnd). Autori tak odporúčajú sledovanie hematologických parametrov preventívne u všetkých pacientov užívajúcich PTU. (309)

### *Komentár*

MDI hodnotí závažnosť interakcie ako “moderate“, kvalitu dokumentácie “good“. (307) UTD uvádza závažnosť “moderate“, kvalitu dokumentácie “fair“ a stupeň rizika D. (298) SDI popisuje doklady o vplyve tyreoidálnych parametrov na účinok terapie PA, interakciu hodnotí ako klinicky závažnú. Spoločné užívanie povoľuje, vyžaduje však dôsledný monitoring a prípadnú úpravu dávkovania PA. Uvádza tiež, že aj užívanie samotného PTU môže viesť k rozvoju hypoprotrombinémie. (66) SPC Propycil® pri súčasnom užívaní popisuje možnosť ovplyvnenia účinnej sérovej frakcie PA a potrebu úpravy ich dávky. (302) SPC Warfarin® upozorňuje na zvýšenie účinku pri podávaní pacientom v stave hypertyreózy. Terapia PA u jedincov s anamnézou tyreopatie podľa neho vyžaduje dôsledný monitoring a prípadnú úpravu dávky PA. (208)

### *Management*

Pri podávaní antikoagulancií pacientom s anamnézou tyreopatií je nevyhnutné zohľadniť možné ovplyvnenie účinku liečby pod vplyvom zmien tyreoidálnych parametrov. Pri nasadení warfarinu pacientom v stave dekompenzovanej hypertyreózy môže byť nutné jeho dávku redukovať. S postupom tyreostatickej liečby však potrebná dávka PA stúpa. Začatie podávania PA pacientom užívajúcim tyreostatikum nevedie k riziku rozvoja krvácania, naopak, dávku PA môže byť nutné navýšiť. V prípade PTU je problematika interakcie komplikovaná potenciálom PTU efekt PA navyšovať, čím stúpa riziko krvácajúcich príhod. Štandard tak pri súbežnej terapii predstavuje pravidelný monitoring kompenzácie tyreopatie a efektivity podávania PA, nevyhnutnosťou je dôsledné sledovanie INR, symptómov krvácania a symptómov neúčinku PA (napr. dušnosť, pľúcna embólia). (307)

### *Dispenzácia*

Pri spoločnom vydávaní oboch látok sa lekárnik informuje, či sú liečivá spolu predpísané po prvýkrát, alebo sa jedná o pokračovanie terapie. V prvom prípade je pred expedovaním nutné skontrolovať vedomie lekárov o kompletnej anamnéze pacienta. Naplánovaný by mal byť monitoring efektu liečby a kontrola INR. Ak sa jedná o pokračovanie terapie, lekárnik overuje pravidelnosť kontrol efektu a bezpečnosti liečby. Pacient je tiež upozornený, aby prípadné symptómy krvácania promptne konzultoval s lekárom. Lekárnik tiež zdôrazňuje potrebu adherencie k terapii a varuje pacienta pred svojvoľnou úpravou dávok či vynechaním liečiv.

## **4.3.6. Propyltiouracil + rod Lycopus**

### *Riziko*

Súbežné podávanie môže viesť k potenciácií tyreostatického efektu.

### *Popis*

Ako uvádza kapitola 4.2.36., rastliny z rodu Lycopus vykazujú schopnosť významne ovplyvňovať tyreoidálne parametre. Diskutovaná je schopnosť znižovať hladiny hormónov ŠŽ, zásah do periférneho metabolizmu tyroxínu, inhibícia cAMP a vplyv na efekt TSH. (307)

Pokusy v laboratórnych podmienkach na vzorke potkanov potvrdili významný pokles tyreoidálnych hormónov a zásah do regulácie osi TRH-TSH. Popísané sú však tiež prípady z klinickej praxe, kedy podávanie extraktov z týchto rastlín viedlo k zmierneniu príznakov hypertyreózy. (310)

#### *Komentár*

Jediným zdrojom, ktorý túto interakciu popisuje, je MDI. Prisudzuje jej závažnosť "moderate", kvalitu dokumentácie "fair", spoločnému podávaniu sa odporúča vyhýbať. (307)

#### *Management*

Podávanie prípravkov z týchto rastlín sa u jedincov s anamnézou tyreopatií neodporúča. V prípade pacientov užívajúcich PTU hrozí zosilnenie tyreostatického efektu a destabilizácia kompenzácie ochorenia. Tradičné podávanie rastlín na zmiernenie symptómov tyreotoxikózy môže v racionálnej terapii predstavovať len doplnok liečby, efektivita a bezpečnosť ktorého musí byť pod dôsledným lekárskeym dohľadom. Svojoľnému podávaniu rastlín bez vedomia lekára by sa mal pacient vyhýbať. (307, 310)

#### *Dispenzácia*

Pri vydávaní PTU sa lekárnik informuje o adherencii pacienta k liečbe a jeho postoja k terapii. Pacientom inklinujúcim k tradičnej medicíne je vhodné odporučiť, aby bez vedomia lekára neskúšali žiadne potravné doplnky, a to ani prírodného charakteru.

### **4.3.7. Propyltiouracil + teofylín**

#### *Riziko*

Závislosť rýchlosti metabolizmu teofylínu na stave tyreoidálnych parametrov.

#### *Popis*

Ako dokladá aj kapitola 4.2.46., vplyv tyreoidálnych parametrov na metabolizmus, a tým i účinok a bezpečnosť podávania teofylínu je nepochybniteľný. Nejedná sa teda o interakciu medzi samotnými liečivami, problém pri terapii predstavuje závislosť metabolizmu teofylínu od stavu funkcie ŠŽ. Pri hypertyreóze je pozorované zrýchlenie jeho eliminácie, hypotyreóza naopak jeho biologický polčas predlžuje. Tieto vplyvy môžu pri terapii vyžadovať patričnú úpravu dávky teofylínu v závislosti na zmenách hladín tyreoidálnych hormónov. (66)

#### *Komentár*

Závažnosť interakcie je v databáze UTD hodnotená ako "moderate", kvalita dokumentácie "fair", stupeň rizika C. (298) SDI pokladá interakciu za jednoznačne stanovenú a pri podávaní teofylínu pacientom s anamnézou tyreopatií vyžaduje zvýšenú opatrnosť. (66) MDI ani SPC Propycil® interakciu neuvádzajú. Teofylín je v ČR dostupný pod štyrmi obchodnými názvami. Vplyv stavu funkcie ŠŽ na jeho metabolizmus v SPC popisujú všetky formy určené na perorálne podanie, injekčná forma túto informáciu neuvádza. (265)

#### *Management a dispenzácia*

Podávanie teofylínu pacientom s anamnézou tyreopatií sa riadi zákonitostami uvedenými v kapitole 4.2.46.. Ak sa liečbou tyreopatie podarilo dosiahnuť stav eutyreózy, súbežné užívanie teofylínu nevyžaduje žiadne špeciálne opatrenia. Problematické je však podávanie teofylínu jedincom v stave nekorigovanej tyreopatie. Pacienti v stave dekompenzovanej hypertyreózy vyžadujú vyššie dávky teofylínu. V prípade podávania tyreostatík tak existuje riziko, že s normalizáciou hladín parametrov ŠŽ do stavu eutyreózy bude toxicita podávaného teofylínu bez redukcie jeho dávky potencionaná.

## 4.4. Liekové interakcie – tiamazol

### 4.4.1. Tiamazol + amiodaron

#### *Riziko*

Potenciácia tyreostatického efektu. Amiodaronom indukované poškodenie funkcie ŠŽ.

#### *Popis*

Súčasné podávanie oboch látok môže viesť k výraznému poklesu hladín hormónov ŠŽ. Interakcia vychádza z farmakologických účinkov interagujúcich látok. TMZ svojim tyreostatickým účinkom potencuje supresívny vplyv amiodaronu na ŠŽ. (311) Keďže však efekt amiodaronu na stav ŠŽ nie je možné presne odhadnúť, v klinickej praxi by mohlo spoločné podávanie viesť k rôznym kvalitatívnym efektom. Výrobcovia amiodaronu ale anamnézu tyreopatie pokladajú za relatívnu kontraindikáciu jeho podania, prípadná spoločná terapia by tak mala byť dôkladne zvážená a monitorovaná. (77) Bližšie informácie o vplyve amiodaronu na parametre ŠŽ uvádza kapitola 4.2.1..

Na druhej strane, existujú tiež doklady o úspešnom použití danej kombinácie. V štúdiu bol na vzorke desiatich pacientov s anamnézou hypertyreózy porovnávaný vplyv liečby podaním samotného TMZ a TMZ spoločne s amiodaronom. V druhej skupine bol pozorovaný výraznejší pokles hladín tyreoidálnych hormónov. (312) Obdobný fenomén popisuje aj kazuistika ženy, u ktorej spoločné podávanie týchto látok viedlo k normalizácii stavu hypertyreózy a atriálnej fibrilácie. (313)

#### *Komentár*

MDI pri spoločnom podávaní popisuje možnosť výraznejšej supresie hladín tyreoidálnych hormónov oproti podaniu samotného TMZ. Závažnosť interakcie hodnotí ako "minor", kvalitu dokumentácie "good". (311) SPC všetkých v ČR dostupných prípravkov s obsahom amiodaronu zhodne popisujú možnosť jeho negatívneho pôsobenia na funkciu ŠŽ. Podávanie pacientom s anamnézou tyreopatie pokladajú za relatívne kontraindikované. (77) Obdobne hodnotí vplyv amiodaronu na funkciu ŠŽ aj SDI, interakcia s TMZ však vyslovene uvedená nie je. (66) SPC Thyrozol® ani databáza UTD interakciu nepopisujú.

#### *Management*

Podávanie amiodaronu sa u pacientov s anamnézou tyreopatie neodporúča. V prípade, že sa po kritickom zhodnutí prospechu a rizika liečby zhodnotí nutnosť jeho podávania, terapia musí byť dôkladne sledovaná. Pacientom užívajúcim TMZ, ktorým sa nasadí amiodaron, môže byť nevyhnutné dávku TMZ redukovať. Počas liečby je dôležité pravidelné monitorovanie tyreoidálnych parametrov. Sledujú sa najmä prejavy možného nadmerného tyreostatického pôsobenia. (311)

#### *Dispensácia*

Lekárnik sa informuje, či sa jedná o pokračovanie liečby, alebo sú spoločne obe liečivá predpísané po prvýkrát. V prvom prípade overuje pravidelnosť kontrol stavu a efektu liečby. Upozorňuje pacienta na varovné symptómy patologických hladín tyreoidálnych hormónov vyžadujúcich promptnú konzultáciu s lekárom. Pri súčasnom užívaní sa ako pravdepodobnejší dá hodnotiť možný výskyt symptómov hypotyreózy (napr. únava, bradykardia, zimomravosť), vzhľadom na potenciál amiodaronu však nie sú vylúčené ani prejavy nadmerných hladín hormónov (napr. tachykardia, úbytok váhy, nervozita).

V prípade, že sa spoločná preskripcia objavuje po prvýkrát, je vzhľadom na relatívnu kontraindikáciu nutné overiť vedomie lekárov o kompletnej anamnéze pacienta. Naplánovaný by mal byť skorý monitoring efektu liečby, tá by tiež mala trvať čo najkratšiu dobu s použitím čo najnižších dávok amiodaronu. (77)

#### **4.4.2. Tiamazol + betablokátory**

##### *Riziko*

Zníženie metabolizmu betablokátorov pri prechode stavu ŠŽ z hyperfunkcie do eutyreózy. Zvýšenie ich voľnej – farmakologicky účinnej frakcie. (314)

##### *Popis*

Interakcia nevychádza zo vzájomného ovplyvnenia týchto látok, jedná sa skôr o riziko vyplývajúce zo závislosti rýchlosti metabolizmu betablokátorov na hladinách tyreoidálnych parametrov. Doklady z klinickej praxe potvrdzujúce tento fenomén uvádza kapitola 4.3.1..

##### *Komentár*

Závažnosť interakcie je v MDI hodnotená ako “moderate“, kvalita dokumentácie “fair“. (311) SPC Thyrozol® túto interakciu menovite neuvádza, popisuje však, že metabolizmus liečiv môže byť pri hypertyreóze zvýšený. Informuje tak, že dávku ďalších podávaných látok môže byť pri postupe tyreostatickej liečbe nutné redukovať. (315) Hodnotenie interakcie v UTD a SPC betablokátorov je uvedené v kapitole 4.3.1.. SDI interakciu neuvádza.

##### *Management*

UTD na základe nekonštantných dokladov o interakcii uvádza, že súbežná terapia si nevyžaduje žiadne opatrenia. (314) Naproti tomu, databáza MDI popisuje možnosť nevyhnutnosti redukcie dávky betablokátoru pri normalizácii hypertyreoidného stavu. (311) V praktickom managemente sa tak ako postačujúce dá hodnotiť štandardné pravidelné kontrolovanie kompenzácie oboch ochorení. Špecifiká terapie betablokátormi u pacientov s anamnézou hypertyreózy uvádza kapitola 4.3.1..

##### *Dispenzácia*

Súčasné vydanie oboch látok nevyžaduje žiadne špeciálne opatrenia. Konzultácia o efekte a pacientovom vnímaní liečby by mala byť štandardnou súčasťou dispenzácie každého liečiva. V tomto prípade sa lekárnik zaujíma o stabilitu klinického stavu a upozorňuje pacienta na varovné signály patologických hladín tyreoidálnych hormónov. Zdôrazňuje tiež príznaky neprimerane vysokej hladiny betablokátorov vyžadujúce promptnú konzultáciu s lekárom (napr. bolesť hlavy, závrat, únava, syndróm chladných končatín, sťažené dýchanie).

#### **4.4.3. Tiamazol + digoxín**

##### *Riziko*

Závislosť metabolizmu digoxínu na stave tyreoidálnych parametrov.

##### *Popis*

Pacienti v stave hypertyreózy vykazujú určitý stupeň rezistencie na digoxín, jeho terapeutická dávka sa v týchto prípadoch musí navyšovať. S progresom liečby tyreopatie tyreostatikmi však musí byť dávka digoxínu analogicky redukovaná. (66)

Štúdia na vzorke 15 zdravých a 28 hypertyreoidných jedincov skúmala vplyv stavu funkcie ŠŽ na farmakokinetiku digoxínu. Po podaní 500 µg digoxínu boli v prvej skupine v porovnaní



so zdravými jedincami pozorované signifikantne nižšie sérové hladiny a kratší polčas digoxínu. Jeho biologická dostupnosť bola v tejto skupine nižšia v priemere o 15 %. V ďalšom skúmaní simultánne podanie 20 mg TMZ a rovnakej dávky digoxínu u 12 pacientov s hypertyreózou nevedlo k ovplyvneniu farmakokinetiky digoxínu. (316)

#### *Komentár*

UTD hodnotí závažnosť interakcie ako "moderate", stupeň rizika C, kvalitu dokumentácie "good". (314) SDI popisuje závislosť rýchlosti metabolizmu digoxínu od stavu funkcie ŠŽ, interakciu pokladá za stanovenú. Pri spoločnom podávaní popisuje možnosť nutnosti úpravy dávky digoxínu. (66) Obdobné je hodnotenie aj v SPC prípravkov s obsahom digoxínu, tie prípadom podávania digoxínu pacientom s anamnézou tyreopatií tiež prisudzujú zvýšenú opatrnosť. (120-1) MDI ani SPC Thyrozol® interakciu neuvádzajú.

#### *Management a dispenzácia*

Podávanie digoxínu pacientom s anamnézou tyreopatie sa riadi zákonitostami uvedenými v kapitole 4.2.9.. Užívanie tyreostatík teda bez zníženia dávky digoxínu vedie k riziku potenciácie jeho toxicity.

#### **4.4.4. Tiamazol + glukokortikoidy**

##### *Riziko*

Zvýšenie metabolizmu GKK.

##### *Popis*

Rýchlosť metabolizmu kortikoidov vykazuje závislosť na hladine tyreoidálnych parametrov. Pri hypotyreóze je hodnota ich clearance znížená, opačný efekt je pozorovaný pri podaní pacientom v stave hypertyreózy. (317) Podávanie tyreostatík však vedie k zvýšeniu clearance kortikoidov, ich dávku tak môže byť nevyhnutné navýšiť. Možným mechanizmom tohto deja je indukcia hepatických enzýmov metabolizujúcich kortikoidy. (66)

Skúmané boli zmeny farmakokinetiky prednisolonu pod vplyvom TMZ. Štúdia bola prevedená na vzorke 20 žien, u všetkých boli hladiny tyreoidálnych parametrov počas skúmania v rozmedzí normy. Osem z týchto žien však užívalo kombinovanú terapiu hypertyreózy kvôli GB, šesť žien v minulosti podstúpilo totálnu tyreoidektómiu, šesť žien nevykazovalo anamnézu tyreopatie. Ženám bol intravenózne podaný prednisolon v dávke 0,54 mg/kg. Hodnota clearance prednisolonu bola v skupine žien užívajúcich tyreostatikum signifikantne vyššia než v druhej a tretej skupine (0,37; 0,24; resp. 0,2 l/hod./kg). Plazmatické hladiny prednisolonu po šiestich hodinách od podania liečiva v prvej skupine predstavovali len desatinu hodnoty nameranej u zdravých žien. (318)

#### *Komentár*

SDI uvádza doklady zrýchlenej eliminácie prednisolonu pod vplyvom súbežne podávaných tyreostatík. Interakciu síce nepokladá za jednoznačne zdokumentovanú, jej klinickú závažnosť však nespochybňuje. Pripomína tiež, že u pacientov v stave hypotyreózy je efekt kortikoidov potencovaný. Pri spoločnom užívaní oboch látok tak odporúča dôsledné monitorovanie. (66) Informáciu o ovplyvnení rýchlosti metabolizmu v SPC popisuje LP s obsahom prednisolonu určeného pre perorálne podanie. (317) Topické formy žiadnu spojitosť s tyreoidálnymi parametrami neuvádzajú. UTD popisuje interakciu TMZ s prednisolonom. Závažnosť interakcie

hodnotí ako “moderate“, stupeň rizika C, kvalitu dokumentácie “good“. (314) MDI ani SPC Thyrozol® interakciu neuvádzajú.

#### *Management*

Spoločné podávanie oboch látok vyžaduje opatrenia na elimináciu možného rizika. Nekompenzovaná hypertyreóza zvyšuje clearance GKK, ich dávku je tak nutné navýšiť. Podávanie tyreostatík má na hladiny GKK rovnaký vplyv, ich efekt sa tak potencuje, účinok GKK je oslabený. Pri terapii GKK pacientov v stave hypertyreózy či sklonom k nej je tak dôležité pravidelne monitorovať TSH, efekt terapie a sledovať príznaky prípadných patologicky navýšených hladín hormónov. Dávku GKK u týchto pacientov môže byť nevyhnutné navýšiť. (318) Na druhej strane, nadmerný útlm hladín hormónov ŠŽ vedie k spomaleniu metabolizmu GKK, bez redukcie ich dávky tak tento stav môže viesť k potenciácii ich toxicity. (66) Pri liečbe tyreopatie popri užívaní GKK tak treba vo zvýšenej miere dôkladne sledovať kompenzáciu liečby a v prípade zmien tyreoidálnych parametrov dávku GKK patrične upraviť. Podávanie GKK však môže byť prospešné aj v liečbe niektorých typov tyreopatií.

#### *Dispenzácia*

V prípade, že sú liečivá spoločne predpísané jedným lekárom, pri výdaji nie sú potrebné žiadne opatrenia. Riziko však predstavuje preskripcia týchto látok rôznymi lekármi. V takýchto prípadoch je pred výdajom nevyhnutné overiť vedomie lekárov o kompletnej anamnéze pacienta, naplánovaný by mal byť monitoring efektu terapie. V oboch prípadoch je pacient upozornený na dôležitosť adherencie k terapii, lekárnik mu tiež pripomína varovné signály indikujúce patologické hladiny hormónov ŠŽ vyžadujúce promptnú lekársku konzultáciu – napr. tachykardia, intolerancia tepla, nervozita, či úbytok hmotnosti pri hypertyreóze, resp. symptómy ako bradykardia, únava, zimomravosť, či suchá koža pri hypotyreóze.

#### **4.4.5. Tiamazol + jodid-(<sup>131</sup>I) sodný**

##### *Riziko*

Zníženie účinku rádiojódu.

##### *Popis*

Interakcia vychádza z farmakologickej podstaty účinku týchto liečiv. Súčasné podávanie oboch látok by viedlo k riziku zníženia vychytávania rádiojódu štítnou žľazou. To by malo za následok redukciu jeho terapeutického efektu. (314)

##### *Komentár*

UTD hodnotí závažnosť interakcie ako “major“, stupeň rizika X, kvalitu dokumentácie “fair“. Spoločné podanie oboch látok zakazuje. (314) SPC Thyrozol® upozorňuje na riziko zníženia efektu rádiojódu pod vplyvom derivátov tionamidu. Zároveň však pripomína, že pred podaním rádiofarmaka je nutné dosiahnuť úpravu funkcie ŠŽ do stavu eutyreózy. (315) Vysadenie TMZ pred plánovaným podaním rádiojódu vyžadujú aj SPC prípravkov s obsahom jodidu-(<sup>131</sup>I) sodného. (174, 177-8) SDI ani MDI interakciu neuvádzajú.

##### *Management a dispenzácia*

Podávanie látok sa riadi zákonitostami uvedenými v kapitole 4.3.3..

#### **4.4.6. Tiamazol + klozapín**

##### *Riziko*

Zvýšenie nebezpečenstva rozvoja agranulocytózy.

#### *Popis*

Podávanie klozapínu aj TMZ je spojené s rizikom rozvoja agranulocytózy. Incidencia tohto nežiaduceho efektu je v prípade klozapínu udávaná ako 0,7 %, v prípade TMZ sa jej výskyt odhaduje u 0,3 – 0,6 % prípadov. (304-5, 315) Spoločné užívanie látok s myelosupresívnym účinkom môže toto riziko vystupňovať. (66)

Systematická štúdia v priebehu desiatich rokov skúmala asociácie medzi výskytom agranulocytózy popri súčasnom podávaní rôznych liečiv. Kauzálny vzťah bol potvrdený v prípade TMZ aj klozapínu. (306)

Popísaná je kazuistika ženy užívajúcej TMZ kvôli anamnéze GB súčasne liečenej na schizofréniu. Výskyt extrapyramídových nežiaducich účinkov podávaných antipsychotík viedol k nasadeniu klozapínu. V priebehu piatich dní bola jeho dávka vytitrovaná na 250 mg, kedy u pacientky došlo k rozvoju agranulocytózy (hladiny leukocytov  $2,2 \times 10^9/l$ ), pričom pred podaním neboli v krvnom obraze zistené nijaké patológie. V priebehu mesiaca po vysadení oboch liečiv sa parametre krvného obrazu normalizovali (hladina leukocytov  $4,0 \times 10^9/l$ ). Po operačnom riešení GB bol opätovne nasadený klozapín, v priebehu tejto terapie už k nežiaducim efektom nedošlo. (319) Vzhľadom na odporúčania uvedené v SPC prípravku s obsahom klozapínu sa však dá konštatovať, že výskyt tohto nežiaduceho javu mohol byť potencovaný nielen súbežným užívaním TMZ, ale aj príliš intenzívnym navyšovaním dávky klozapínu. (304)

#### *Komentár*

UTD uvádza, že spoločné užívanie klozapínu a ďalších látok s myelosupresívnym účinkom môže viesť k navýšeniu rizika supresie kostnej drene. Závažnosť rizika hodnotí ako "moderate", stupeň rizika C, kvalitu dokumentácie "fair". Súčasne tiež uvádza možnosť interakcie medzi liečivami pod vplyvom inhibície CYP 1A2 tyreostatikom, ktoré môže viesť k navýšeniu hladiny klozapínu. Hodnotenie tejto interakcie je totožné. (314) SPC Thyrozol® popisuje riziko rozvoja agranulocytózy, potenciáciu tohto efektu pri súčasnom užívaní ďalších látok tlmiacich kostnú dreň však neuvádza. (315) Klozapín je v ČR dostupný pod dvomi obchodnými názvami (Clozapin Desitin® a Leponex®). Ich SPC popisuje možnosť rozvoja agranulocytózy, vplyv TMZ uvedený nie je. Uvádzajú však, že liečivá, ktorým sa pripisuje podobné riziko, nesmú byť podávané súčasne s klozapínom. (304-5) SDI popisuje zvýšenie rizika agranulocytózy pri spoločnom užívaní klozapínu s inými látkami s myelosupresívnym účinkom. Interakciu predstavuje ako stanovenú a jej závažnosť hodnotí ako výraznú. Spoločné podávanie týchto látok tak neodporúča. (66) MDI interakciu neuvádza.

#### *Management a dispenzácia*

Riešenie súčasnej indikácie oboch látok korešponduje s informáciami uvedenými v kapitole 4.3.4..

#### **4.4.7. Tiamazol + perorálne antikoagulanciá (warfarin)**

##### *Riziko*

Závislosť efektu terapie PA na hladine tyreoidálnych parametrov. Spoločné užívanie môže viesť k zníženiu účinku liečby PA. (66)

##### *Popis*

Účinok podávania PA vykazuje závislosť od stavu tyreoidálnych parametrov. Pri hypertyreóze je

metabolizmus zrážacích faktorov zvýšený, efekt PA je tak potencovaný. Znížená hladina tyreoidálnych hormónov zas vedie k potrebe navýšenia dávky PA. Interakcia teda nevychádza z priameho vzájomného ovplyvnenia liečiv, jej riziko vyplýva z možnosti ovplyvnenia účinku PA pri zmene tyreoidálnych parametrov, ako uvádza aj kapitola 4.2.31..

Významný vplyv hladín tyreoidálnych hormónov na efektivitu a bezpečnosť podávania warfarinu popisuje tiež kazuistika muža s anamnézou GB. Po normalizácii hypertyreózy užívaním TMZ (30 mg denne) bolo dávku PA nutné navýšiť z týždennej hodnoty 35 mg na 65 mg. V priebehu ďalších mesiacov bolo nevyhnutné dávku navýšiť až na 85 mg. Následne bola dávka TMZ znížená na 10 mg denne. Kvôli pretrvávajúcim príznakom hypotyreózy však bolo tyreostatikum napokon na päť dní vysadené, vzápätí sa pacientovi indikovala denná dávka 5 mg TMZ. Táto situácia však viedla k nárastu INR nad akceptovateľné rozmedzie, dávka warfarinu tak bola redukovaná na 60 mg týždenne. (320)

Popísaný je tiež iný prípad pacienta s anamnézou hypertyreózy užívajúceho warfarin, u ktorého došlo po vysadení tyreostatika a následnom opätovnom rozvoji hypertyreózy k výraznému nárastu protrombínového času. (321)

#### *Komentár*

UTD hodnotí závažnosť interakcie ako "moderate", stupeň rizika D, kvalitu dokumentácie "fair". (314) MDI uvádza závažnosť "moderate" a kvalitu dokumentácie "good". (311) SDI popisuje doklady o vplyve tyreoidálnych parametrov na účinok terapie PA, interakciu hodnotí ako klinicky závažnú. Pri podávaní PA pacientom s anamnézou tyreopatie vyžaduje dôsledný monitoring a prípadnú úpravu dávkovania PA. (66) Obdobné informácie uvádza aj SPC Warfarin®. (208) SPC Thyrozol® uvádza, že zvýšený efekt PA pri hypertyreóze sa s úpravou stavu funkcie ŠŽ normalizuje. (315)

#### *Management a dispenzácia*

Riešenie podávania PA pacientom s anamnézou tyreopatií korešponduje s informáciami uvedenými v kapitole 4.2.31..

### **4.4.8. Tiamazol + rod Lycopus**

#### *Riziko*

Potenciácia tyreostatického efektu.

#### *Popis*

Rastlinám z rodu Lycopus je pripisovaná schopnosť významného zásahu do stavu funkcie ŠŽ. Uvádza sa ich tyreostatický vplyv, znižovanie hladín tyreoidálnych hormónov a zásah do regulačných mechanizmov ŠŽ. Tento efekt dokladajú pokusy prevedené v laboratórnych podmienkach, popísané sú však aj prípady ich úspešného použitia pri liečbe stavov hypertyreózy. (vid'. kapitoly 4.2.36. a 4.3.6.)

#### *Komentár*

Z použitých zdrojov interakciu uvádza len MDI. Prisudzuje jej závažnosť "moderate", kvalitu dokumentácie "fair", spoločnému podaniu látok sa radí vyhýbať. (311)

#### *Management a dispenzácia*

Prístup k spoločnému podaniu korešponduje s informáciami uvedenými v kapitole 4.3.6..

#### 4.4.9. Tiamazol + teofylín

##### *Riziko*

Závislosť rýchlosti metabolizmu teofylínu na stave tyreoidálnych parametrov.

##### *Popis*

Metabolizmus teofylínu vykazuje závislosť na stave funkcie ŠŽ. Pri hypertyreóze je hodnota jeho clearance zvýšená, hypotyreóza zas rýchlosť jeho metabolizmu spomaľuje. Pacienti v stave zvýšenej funkcie ŠŽ tak oproti eutyreoidným jedincom vykazujú potrebu vyšších dávok teofylínu, s postupom tyreostatickej liečby by však bez následnej redukcie dávky teofylínu mohlo dôjsť k manifestácii jeho toxicity. (66, 311)

Popísaná je kazuistika muža s anamnézou GB a bronchiálnej astmy. Pacient užíval TMZ (10 mg trikrát denne) a teofylín (500 mg dvakrát denne). Hladina teofylínu pri tejto schéme dosahovala úroveň 4,7 mg/l. Sedem mesiacov po následnej terapii rádiojódom a ablácii ŠŽ sa hladina teofylínu zvýšila na 13,6 mg/l. S konverziou stavu ŠŽ z hyperfunkcie na normu došlo k zníženiu clearance teofylínu o 73 %. (322)

##### *Komentár*

MDI hodnotí závažnosť interakcie ako "moderate", kvalitu dokumentácie "fair". (311) UTD uvádza závažnosť "moderate", stupeň rizika C, kvalitu dokumentácie "fair". (314) SDI pokladá interakciu za jednoznačne stanovenú a pri podávaní teofylínu pacientom s anamnézou tyreopatií vyžaduje zvýšenú opatrnosť. (66) Teofylín je v ČR dostupný pod štyrmi obchodnými názvami. Vplyv stavu funkcie ŠŽ na jeho metabolizmus v SPC popisuje všetky formy určené na perorálne podanie, injekčná forma túto informáciu neuvádza. (265) Interakciu menovite nepopisuje ani SPC Thyrozol®, uvádza však, že v stave hypertyreózy môže byť hodnota clearance ďalších podávaných liečiv zvýšená, s normalizáciou tyreoidálnych parametrov tak môže byť nevyhnutné ich dávku redukovať. (315)

##### *Management a dispenzácia*

Podávanie teofylínu pacientom s anamnézou tyreopatií sa riadi zákonitostami uvedenými v kapitole 4.2.46.. Ak sa liečbou tyreopatie podarilo dosiahnuť stav eutyreózy, súbežné užívanie teofylínu nevyžaduje žiadne špeciálne opatrenia. Problematické je však podávanie teofylínu jedincom v stave nekorigovanej tyreopatie. Pacienti v stave dekompenzovanej hypertyreózy vyžadujú vyššie dávky teofylínu. V prípade podávania tyreostatík tak existuje riziko, že s normalizáciou hladín parametrov ŠŽ do stavu eutyreózy bude toxicita podávaného teofylínu bez redukcie jeho dávky potencionaná.

## 4.5. Porovnanie informačných zdrojov

Pri porovnaní informácií uvedených v jednotlivých informačných zdrojoch bola vo viacerých prípadoch nachádzaná nejednotnosť. Niektoré interakcie nepopisovali všetky zdroje, odlišne bola hodnotená závažnosť interakcií aj ich klinický management. Tieto poznatky sú tiež komentované v diskusii.

Nasledovné tabuľky č. 13, 14 a 15 uvádzajú, ako jednotlivé informačné zdroje hodnotia uvedené interakcie z hľadiska klinického managementu. Informačné zdroje, ktoré danú interakciu popisujú, sú v tabuľke označené symbolom "X". Číslenie je uvedené, ako daný zdroj pristupuje k situácii súčasného užívania týchto látok.

Tabuľka č. 13 – Management liekových interakcií levotyroxínu

Interakcia	Micromedex	UpToDate	SPC T <sub>4</sub>	Stockley's Drug Interactions
Amiodaron			X (2)	X (2)
Androgény			X (2)	X (2)
Antacidá	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Antidiabetiká			X (2)	
Barbituráty (fenobarbital), karbamazepín	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Ciprofloxacín	X (2)	X (2)		X (2/3)
Chlorochin, proguanil	X (2/3)		X (4)	X (3)
Chróm	X (2)	X (3)		X (2/3)
Digoxín			X (2)	X (2)
Enterálna výživa	X (2)			
Estrogény	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Ezetimib				X (3)
Fenytoin	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
5 – fluorouracil			X (2)	X (4)
Furosemid		X (3)	X (4)	
Glukokortikoidy			X (4)	X (4)
Grapefruit				X (4)
H <sub>2</sub> – antihistaminiká		X (3)		X (3)
Inhibítory proteáz	X (2)		X (2)	X (2)
Inhibítory protónovej pumpy	X (2)	X (3)	X (2/3)	X (2)
Inhibítory tyrozínkinázy	X (2)		X (2)	X (2)
Jodid-( <sup>131</sup> I) sodný		X (1)	X (1)	
Káva				X (3)
Ketamín	X (2)			X (2)
Kolestyramin	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Lantán	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Lítium			X (2)	X (4)
Metadon			X (2)	X (4)
Morské riasy	X (1/2)			

Orlistat	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Perorálne antikoagulancia (warfarin)	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Piracetam		X (3)		
Propyltiouracil			X (2)	
Rifampicín	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Rod Lithospermum	X (1/2)			
Rod Lycopus	X (1/2)			
Salicyláty			X (4)	X (4)
Sevelamer	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Simetikon	X (2)	X (2)		
Sója	X (1/2)		X (2)	X (4)
SSRI	X (2)	X (2)	X (4)	X (2)
Statíny	X (2)		X (2)	X (3)
Sukralfát	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Sympatomimetiká, sympatolytiká			X (4)	
Tamoxifen			X (2)	X (4)
Teofylín		X (2)		X (2)
Tetracyklické antidepresíva	X (2)	X (2)	X (2)	
Tricyklické antidepresíva	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Vápnik	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Vláknina			X (2)	
Železo	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)

SPC T<sub>4</sub>: Informácia je uvedená aspoň v jednom súhrne údajov o prípravku s obsahom levotyroxínu, "1" (spoločné podávanie zakazuje), "2" (spoločné podávanie povoľuje s dodržaním regulačných opatrení), "3" (spoločné podávanie nevyžaduje žiadne opatrenia), "4" (management spoločného podávania nie je uvedený)

Tabuľka č. 14 – Management liekových interakcií propyltiouracilu

Interakcia	Micromedex	UpToDate	SPC Propycil®	Stockley's Drug Interactions
Betablokátory		X (3)	X (2)	
Digoxín		X (2)		X (2)
Jodid-( <sup>131</sup> I) sodný		X (1)	X (1)	
Klozapín		X (2)		X (1)
Perorálne antikoagulancia (warfarin)	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Rod Lycopus	X (1)			
Teofylín		X (2)		X (2)

SPC: Súhrn údajov o prípravku, "1" (spoločné podávanie zakazuje), "2" (spoločné podávanie povoľuje s dodržaním regulačných opatrení), "3" (spoločné podávanie nevyžaduje žiadne opatrenia), "4" (management spoločného podávania nie je uvedený)

Tabuľka č. 15 – Management liekových interakcií tiamazolu

Interakcia	Micromedex	UpToDate	SPC Thyrozol®	Stockley's Drug Interactions
Amiodaron	X (2)			X (2)
Betablokátory	X (2)	X (3)		
Digoxín		X (2)		X (2)
Glukokortikoidy		X (2)		X (2)
Jodid-( <sup>131</sup> I) sodný		X (1)	X (2)	
Klozapín		X (2)		X (1)
Perorálne antikoagulancia (warfarin)	X (2)	X (2)	X (2)	X (2)
Rod Lycopus	X (1)			
Teofylín	X (2)	X (2)		X (2)

SPC: Súhrn údajov o prípravku, "1" (spoločné podávanie zakazuje), "2" (spoločné podávanie povoľuje s dodržaním regulačných opatrení), "3" (spoločné podávanie nevyžaduje žiadne opatrenia), "4" (management spoločného podávania nie je uvedený)

Tabuľka č. 16 dokladá objavenú variabilitu hodnotenia klinickej závažnosti interakcií levotyroxínu pri porovnaní databáz MDI a UTD.

Tabuľka č. 16 – Odlišne hodnotené interakcie levotyroxínu v databázach Micromedex a UpToDate

Liečivo	Micromedex	UpToDate
Chrómov	Moderate	Minor
Enterálna výživa	Moderate	Neuvedené
Furosemid	Neuvedené	Minor
H <sub>2</sub> -antihistaminiká	Neuvedené	Minor
Inhibítory proteáz	Moderate	Neuvedené
Inhibítory protónovej pumpy	Moderate	Minor
Inhibítory tyrozínkinázy	Moderate	Neuvedené
Jodid-( <sup>131</sup> I) sodný	Neuvedené	Major
Ketamín	Major	Neuvedené
Morské riasy	Moderate	Neuvedené
Piracetam	Neuvedené	Moderate
Rod Lycopus, Lithospermum	Moderate	Neuvedené
Simetikon	Moderate	Major
Sója	Moderate	Neuvedené
Statíny	Moderate	Neuvedené
Sukralfát	Moderate	Minor
Teofylín	Neuvedené	Moderate
Tricyklické antidepresíva	Major	Moderate
Železo	Moderate	Major

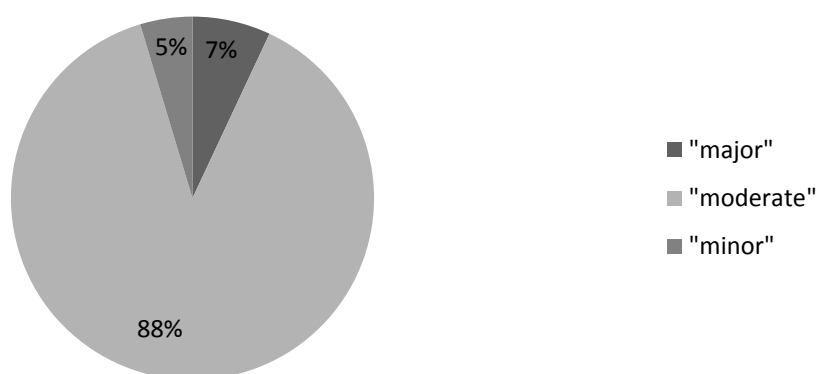


Ani hodnotenie interakcií levotyroxínu v SPC jednotlivých prípravkov s jeho obsahom nie je vždy totožné. Zoznam 18 liečiv, ktorých interakčný potenciál uvádzajú len niektoré z týchto LP, je uvedený v Tabuľke č. 17. Pri porovnaní rozsahu výpočtu potenciálnych interakcií v jednotlivých SPC sa ako najobsiahlejší dá hodnotiť SPC prípravku Eltroxin®.

Tabuľka č. 17 – Rozdiely v hodnotení interakcií v SPC prípravkov s obsahom levotyroxínu

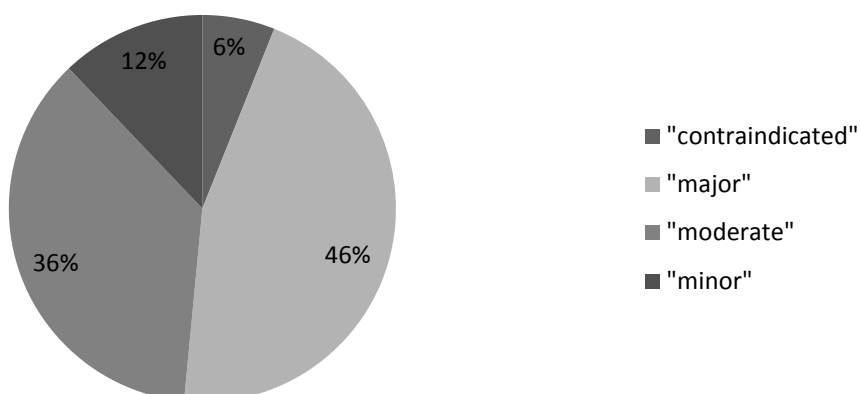
Liečivo	Interakcia uvedená len u prípravku
Androgény	Eltroxin®
Antibiotiká	Eltroxin®
Chlorochin a proguanil	Euthyrox®, Jodthyrox®, Letrox®, Syntroxine®
Digoxín	Eltroxin®
5-fluorouracil	Eltroxin®
Furosemid	Euthyrox®, Jodthyrox®, Letrox®, Syntroxine®
Inhibítory proteáz	Euthyrox®, Jodthyrox®, Letrox®, Syntroxine®
Inhibítory protónovej pumpy	Eltroxin®
Inhibítory tyrozínkinázy	Eltroxin®, Euthyrox®, Jodthyrox®, Letrox®
Lantán	Eltroxin®, Letrox®
Lítium	Eltroxin®
Metadon	Eltroxin®
Orlistat	Euthyrox®, Jodthyrox®, Syntroxine®
Statíny	Eltroxin®
Sympatomimetiká, sympatolytiká	Eltroxin®
Tamoxifen	Eltroxin®
Tetracyklické antidepresíva	Eltroxin®
Tricyklické antidepresíva	Eltroxin®

MDI uvádza v prípade levotyroxínu celkovo 43 LI. Závažnosť u 3 z nich hodnotí ako “major“ (7 %), u 36 ako “moderate“ (88 %), 2 interakcie posudzuje ako “minor“ (5 %). Databáza tiež popisuje 2 interakcie hormónu s potravou, ich závažnosť hodnotí ako “moderate“. (69) (viď. Obrázok č. 3)



Obrázok č. 3 – Grafické znázornenie hodnotenia liekových interakcií levotyroxínu v databáze Micromedex (n = 43); N = denominátor (100 %)

UTD uvádza v prípade levotyroxínu 33 interakcií. Z týchto interakcií sú 2 kombinácie pokladané za kontraindikované (6 %), závažnosť je hodnotená ako "major" u pätnástich (46 %), "moderate" u dvanástich (36 %) a "minor" u štyroch z nich. (12 %). (70) (viď. Obrázok č. 4)



Obrázok č. 4 – Grafické znázornenie hodnotenia liekových interakcií levotyroxínu v databáze UpToDate (n = 33); N = denominátor (100 %)

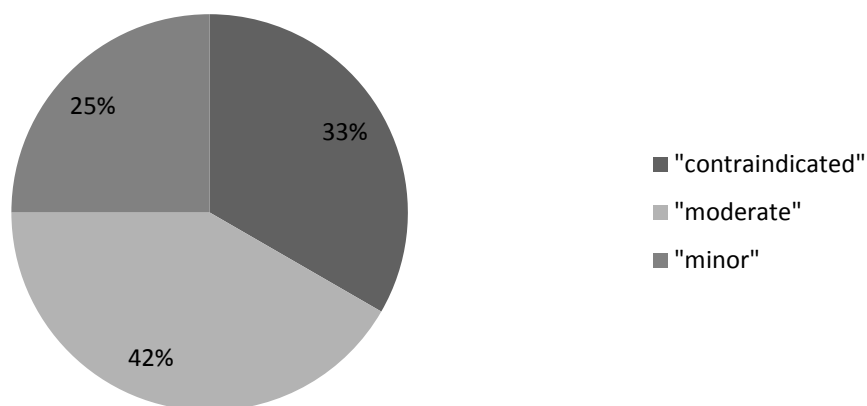
Publikácia SDI v kapitole "Thyroid hormones" popisuje 30 interakcií tyreoidálnych hormónov. Uvádza ich zdokumentovanie, mechanizmus, závažnosť a management. Ďalšie interakcie levotyroxínu je však možné nájsť aj v iných kapitolách (anestetiká, antiagreganciá, antidepresíva, digoxín). Uvedená je tiež skupina 26 liečiv, ktorým je pripisovaná schopnosť ovplyvňovať funkciu štítnej žľazy. (66)

V prípade skúmaných interakcií PTU bola pri porovnaní hodnotenia interakcií medzi MDI a UTD nachádzaná výrazná nejednotnosť. Vyplýva najmä z faktu, že MDI tu uvádza len dve interakcie. Rozdielne posudzované interakcie PTU v týchto databázach uvádza tabuľka č. 18.

Tabuľka č. 18 – Odlišne hodnotené interakcie propyltiouracilu v databázach Micromedex a UpToDate

Liečivo	Micromedex	UpToDate
Betablokátory	Neuvedené	Minor
Digoxín	Neuvedené	Moderate
Jodid-( <sup>131</sup> I) sodný	Neuvedené	Major
Klozapín	Neuvedené	Moderate
Rod Lycopus	Moderate	Neuvedené
Teofylín	Neuvedené	Moderate

MDI uvádza u PTU len dve interakcie, a to s antikoagulanciami a rastlinami rodu Lycopus. Obom prisudzuje závažnosť "moderate". (307) UTD uvádza 12 interakcií. Štyri z nich pokladá za kontraindikované (33 %), piatim prisudzuje závažnosť "moderate" (42 %), tri interakcie hodnotí ako "minor" (25 %). (298) (viď. Obrázok č. 5)



Obrázok č. 5 – Grafické znázornenie hodnotenia liekových interakcií propyltiouracilu v databáze UpToDate (n = 12); N = denominátor (100 %)

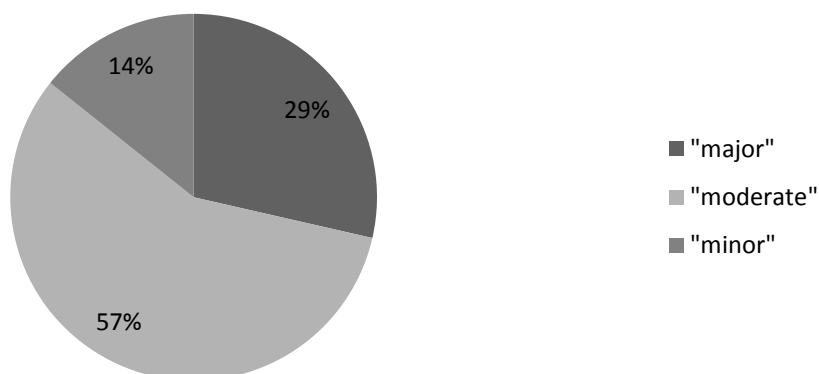
SDI v prípade PTU popisuje interakciu s klozapínom a antikoagulanciami. (66)

Odlišnosti v hodnotení boli nachádzané aj v prípade interakcií TMZ. Z použitých deviatich interakcií sa databázy zhodovali na hodnotení iba dvoch z nich. Rozdielne hodnotené interakcie TMZ v databázach MDI a UTD sú uvedené v tabuľke č. 19.

Tabuľka č. 19 – Odlišne hodnotené interakcie tiamazolu v databázach Micromedex a UpToDate

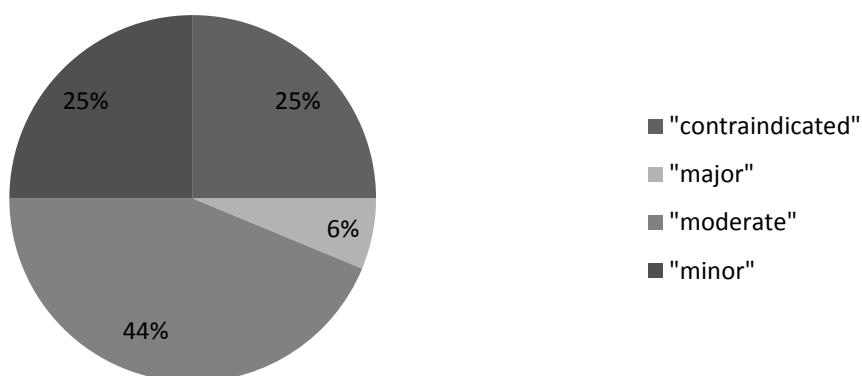
Liečivo	Micromedex	UpToDate
Amiodaron	Minor	Neuvedené
Betablokátory	Moderate	Minor
Digoxín	Neuvedené	Moderate
Glukokortikoidy	Neuvedené	Moderate
Jodid-( <sup>131</sup> I) sodný	Neuvedené	Major
Klozapín	Neuvedené	Moderate
Rod Lycopus	Moderate	Neuvedené

Databáza MDI uvádza v prípade TMZ sedem interakcií. Dve interakcie sú hodnotené stupňom "major" (29 %), u štyroch je uvedená závažnosť "moderate" (57 %), jedna interakcia je hodnotená ako "minor" (14 %). (311) (viď. Obrázok č. 6) SDI v prípade TMZ uvádza interakciu s piatimi farmakologickými skupinami liečiv. (66)



Obrázok č. 6 – Grafické znázornenie hodnotenia liekových interakcií tiamazolu v databáze Micromedex (n = 7); N = denominátor (100 %)

Databáza UTD uvádza v prípade TMZ 16 interakcií. Štyri interakcie pokladá za kontraindikované (25 %), jednej interakcii prisudzuje závažnosť "major" (6 %), sedem interakcií je hodnotených ako "moderate" (44 %), štyri ako "minor" (25 %). (viď. Obrázok č. 7)



Obrázok č. 7 – Grafické znázornenie hodnotenia liekových interakcií tiamazolu v databáze UpToDate (n = 16); N = denominátor (100 %)

## 5. Diskusia

LI nepochybne predstavujú významný aspekt racionálnej farmakoterapie, ktorý môže viesť bez adekvátneho managementu až ku klinicky závažným manifestáciám. Aj táto práca dokladá, že výnimku netvorí ani tyreopatie a bezpečnosť a efektívnosť ich liečby je v praxi výrazne ovplyvňovaná ďalšou súbežnou terapiou a užívanými doplnkami stravy. O to viac je teda zaujímavý fenomén nejednotnosti ich hodnotenia v rôznych informačných zdrojoch, ako uvádza aj predošlé porovnanie jednotlivých databáz.

Významný je fakt, že niektoré interakcie neboli v databázach MDI a UTD uvedené vôbec a popisovali ich len ďalšie použité zdroje. Za zmienku však stojí, že do tejto skupiny patria aj interakcie LTX s liečivami s úzkym terapeutickým indexom, resp. kombinácie s výraznou klinickou závažnosťou potenciálnej interakcie. Jedná sa napr. o liečivá ako digoxín, amiodaron, vláknina, salicyláty, antidiabetiká, GKK. Naopak, v prípade PTU a TMZ je popis interakcií v databázach MDI a UTD výrazne obsiahlejší než údaje uvádzané v SPC. Zaujímavý je však fakt, že interakcia s amiodaronom a GKK je uvedená len v prípade TMZ. V popise interakčného potenciálu PTU dané interakcie chýbajú, hoci vzhľadom na fakt, že sa v týchto prípadoch nejedná o klasický prípad interakcie liek – liek, ale skôr závislosť efektu lieku na tyreoidálnom stave, mali by byť uvedené v prípade oboch tyreostatík.

Rozdiely boli nachádzané aj pri porovnaní managementu liekových interakcií v SPC jednotlivých prípravkov s obsahom LTX. Napríklad v prípade minimalizácie rizika ovplyvnenia biodostupnosti LTX pri súčasnom užívaní sukralfátu, vápnika, železa, či antacid časovým oddelením podávania týchto liečiv SPC Eltroxin® konkrétny interval neuvádza, zvyšné prípravky sa zhodujú na potrebe odstupe aspoň dvoch hodín.

Odlíšnosti v managemente interakcií boli objavené aj pri porovnaní SPC rôznych prípravkov s totožnou účinnou látkou interagujúcou s LTX. Napríklad v prípade interakcie tyreoidálnych hormónov s vápnikom je potrebný časový odstup podávania týchto látok uvedený v každom liečivom prípravku s vápnikom inak. SPC Caltrate® uvádza interval dvoch hodín, Caltrate Plus® dve až štyri hodiny, Calcichew® štyri hodiny, Kombikalz® interakciu vôbec neuvádza. Podobná nejednotnosť bola zistená aj v prípade prípravkov s obsahom železa.

Databázy nepopisovali len interakcie vyplývajúce zo vzájomného ovplyvnenia danej kombinácie liečiva s LTX alebo tyreostatikmi, ale uvádzali aj interakcie, v ktorých zmeny farmakokinetiky či farmakodynamiky liečiva vychádzali zo závislosti týchto jeho parametrov na stave tyreoidálnych funkcií.

Terapeutické používanie trijódtyronínu je vymedzené na špecifické prípady, v praxi je v porovnaní s LTX podávaný vo výrazne menšej miere. Aj z tohto dôvodu nie je k dispozícii dostatok relevantných dokladov o problematike jeho interakcií, predpokladá sa však, že riziko a praktický management možných LI je obdobný s interakciami LTX.

Pri managemente liečby tyreopatií je nevyhnutné apelovať na vyvážený príjem jódu. Jeho potreba závisí na veku a pohlaví, u detí do jedného roka sa jedná o množstvo 50 µg/deň, u detí vo veku 1 až 6 rokov 90 µg/deň, u dospelých 120 µg/deň. Počas puberty, gravidity a laktácie sa potrebný denný príjem jódu zvyšuje až na 150–200 µg. Vzhľadom na fakt, že efektívnosť terapie i samotný stav funkcie ŠŽ vykazuje závislosť na prijímanom množstve jódu, u jedincov s anamnézou tyreopatie sa neodporúča užívanie prípravkov s obsahom jódu bez vedomia lekára. Jedná sa o prípravky podávané systémovo (multivitamíny, doplnky stravy, Vincentka®)

i lokálne (Jox®). Dôležitý je tiež vyvážený príjem jódu v potrave, pacient by mal byť poučený o potrebe racionálneho príjmu jedál bohatých na jód (napr. morské ryby) a potraviny pôsobiacej ako strumigén (špenát, sójové bôby, kapusta, kel).

Významnú kategóriu tiež predstavujú interakcie s látkami dostupnými v podobe OTC prípravkov či doplnkov stravy (napr. antacidá, chróm, sója, vláknina). Pri vydávaní voľnopredajných prípravkov a v managemente samoliečenia sa tak treba zaujímať o kompletnú osobnú a liekovú anamnézu pacienta a zohľadniť faktory ovplyvňujúce závažnosť spoločného užívania interagujúcich látok u daného jedinca. Vzhľadom na širokú škálu interakcií LTX s OTC prípravkami vedúcich napr. k riziku zníženia jeho absorpcie sa u týchto pacientov dlhodobé samoliečenie bez vedomia ošetrojúceho lekára neodporúča.

Spektrum stanovených i potenciálnych interakcií pri liečbe tyreopatií je teda veľmi široké. Vzhľadom na fakt, že v mnohých z týchto prípadov sa jedná o doživotnú liečbu, malo by byť v osobnom i profesionálnom záujme lekárnik orientovať sa v managemente často sa vyskytujúcich a obzvlášť rizikových liekových interakcií, ktoré sa pri liečbe tyreopatií môžu vyskytnúť.

Pri objavení interagujúcich liečiv sa odporúča, aby lekárnik pri dispenzácii postupoval podľa algoritmu SAZE, ktorý ponúka objektívne zhodnotenie rizika súčasného užívania daných látok. Zohľadniť treba kompletnú osobnú a liekovú anamnézu jedinca, jeho aktuálny zdravotný stav, funkcie eliminačných orgánov, dĺžku spoločného užívania liečiv s rizikom vzájomného ovplyvnenia, ich dávku a ďalšie rizikové faktory prispievajúce k potenciácii možného negatívneho efektu. Potrebné je tiež zhodnotiť, či interagujúce liečivá predpisuje jeden alebo viacerí lekári, či si je lekár interakcie vedomý, je to jeho zámer a výsledky spoločného podávania liečiv pravidelne sleduje, alebo sa jedná o preskripčnú chybu či zanedbanie problému.

Adekvátne zhodnotenie a management rizikovej kombinácie liečiv pri dispenzácii v lekárni však naráža na viacero prekážok. Ako už bolo uvedené, informačné zdroje nie vždy poskytujú obdobné informácie, navyše, lekárnik k väčšine z nich obvykle ani nemá prístup. Informácie tak väčšinou čerpá z SPC prípravkov, článkov odborných časopisov a monografií, na rizikovú kombináciu liečiv ho tiež môže upozorniť nainštalovaný program kontrolujúci možnosť interakcie medzi expedovanými liečivami. Vhodné je, ak tento program zároveň ponúka algoritmus riešenia spoločného podávania interagujúcich liečiv. V prípade závažnejších LI nie je chybou obrátiť sa na liekové informačné centrum. Ďalšími faktorami je potreba dostatku času, teoretických vedomostí i praktických skúseností, spolupráca s lekárom i pacientom. Z hľadiska posudzovania individuálneho rizika a sledovania efektu regulačných opatrení je však tiež potrebné, aby pacient pravidelne navštevoval rovnakú lekárňu a svoj stav konzultoval ideálne s jedným lekárom. Navyše, častou praktickou prekážkou aktívneho prístupu k riešeniu liekových interakcií v rámci vydávania prípravkov v lekárni je tiež nedostatok priestorov na súkromný rozhovor, perspektívnymi sa ukazujú byť samostatné dispenzačné boxy.

Napriek nedostatku skúseností z klinickej praxe si autorka dovoľuje tvrdiť, že patričný prístup k LI v rámci dispenzácie v lekárni je stále zanedbávaný. Lekárnici sa nie vždy informujú o kompletnej anamnéze pacienta či zámeroch lekára, aktívne nevyhľadávajú možné LI a v rámci dispenzácie často uvedú len dávkovanie daného liečiva vzhľadom na potravu a dennú dobu. V niektorých lekárňach tiež chýbajú programy upozorňujúce na potenciál interakcie medzi expedovanými liečivami, zachytenie LI je tak viazané na znalosti a aktivitu lekárnik.

Riziko zanedbania LI stúpa hlavne v prípade, že pacient prichádza len s jedným receptom, pričom sa lekárnik neinformuje o kompletnej osobnej a liekovej anamnéze. Rovnaké riziko predstavuje aj expedovanie prípravkov v režime OTC, kedy nie je výnimkou, že zdravotník neoveruje ďalšie (aj liekové) príčiny, ktoré môžu byť podstatou problému, kvôli ktorému pacient do lekárne prichádza či javy, ktoré môžu efekt riešenia týchto stavov ovplyvňovať.

Dôležitosť primeraného riešenia problematiky LI dokladá aj fakt, že stavy dekompenzácie funkcie ŠŽ a tyreoidálnych parametrov napriek adekvátnej terapii môžu byť spôsobené práve pôsobením ďalších liekov či doplnkov stravy, ktoré môžu s liečivami interagovať. Rovnako, príčinou problémov dosiahnutia eutyreoidného stavu pri liečbe tyreopatií tiež môže byť non-adherencia pacienta v podobe nedodržiavania regulačných opatrení ako napríklad časový odstup medzi podaním interagujúcich látok, nasadzovanie OTC doplnkov bez vedomia lekára, svojvoľné úpravy dávky liečiv. Dosiahnutie optimálneho užívania hormónov ŠŽ môže byť problematické aj v prípade hospitalizovaných pacientov užívajúcich viacero ďalších liečiv.

Problémom riešenia LI pri liečbe tyreopatií je tiež fakt, že zmeny tyreoidálnych parametrov spôsobené interakciou sa väčšinou vyvíjajú pozvoľna v ráde niekoľkých týždňov až mesiacov. Jednoznačná identifikácia interakcie a jej promptné riešenie tak nie je vždy reálne. V rámci klinickej praxe tento jav predstavuje riziko hlavne u starších pacientov. Tí sú na jednej strane z hľadiska tyreopatií pokladaní za najrizikovejšiu populačnú skupinu, na strane druhej niektoré typické príznaky zníženia hladín hormónov môžu byť mylne pokladané za štandardný habitus starnutia a diagnostika tyreopatie tak môže byť zanedbaná. Naopak, v iných prípadoch môžu byť alterácie tyreoidálnych parametrov veľmi výrazné a ich skorá diagnostika a management sú nevyhnutným predpokladom zdarného riešenia tejto komplikácie.

Informácie uvádzané v tejto práci však majú niekoľko limitov. Hodnotenie interakcií vychádza prevažne z teoretických poznatkov a štúdií, doklady ich efektu v klinickej praxi neboli vždy k dispozícii. Nezanedbateľným faktorom je tiež nedostatok autorkiných skúseností z reálnej praxe a schopnosti objektívneho zhodnotenia použitých informačných zdrojov.

## 6. Záver

Ciele vytýčené v úvode tejto práce sa podarilo splniť. V teoretickej časti boli zosumarizované aktuálne poznatky k fyziológii a patológiám štítnej žľazy. Praktická časť venovaná problematike liekových interakcií zhrňuje poznatky o interakciách liečiv používaných v terapii tyreopatií. Identifikovaných bolo celkovo 67 liekových interakcií, z toho 51 interakcií levotyroxínu, 7 interakcií propyltiouracilu a 9 interakcií tiamazolu.

Text rešerše bol formulovaný s použitím viacerých informačných zdrojov, informácie v nich uvádzané boli kriticky hodnotené a porovnané. Na základe týchto dostupných údajov boli informácie skompletizované do podoby článku s danou štruktúrou. Zosumarizovali sa tiež odporúčané postupy k managementu interakcií v klinickej praxi a prístup farmaceuta pri expedovaní interagujúcich liečiv. Významný bol objavený fenomén nejednotnosti hodnotenia interakcií v jednotlivých informačných zdrojoch. Z tohto dôvodu je nevyhnutné zdôrazniť fakt, že pri riešení interakcií v klinickej praxi je dôležité informácie porovnávať medzi viacerými zdrojmi a kriticky ich posúdiť.

Tyreopatie patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce endokrinopatie. Vzhľadom na dlhodobosť liečby ochorení ŠŽ a fakt, že kompenzácia stavu je výrazne ovplyvňovaná súbežne užívanými liečivami, doplnkami stravy i potravou, je problematika liekových interakcií v tejto oblasti veľmi dôležitá. Lekárnik by mal pri expedovaní tento jav zohľadňovať a aplikovať opatrenia vedúce k maximalizácii účinku a minimalizácii rizík farmakoterapie.

Do budúca by mohlo byť prínosné porovnať informácie formulované v tejto práci s údajmi uvedenými v ďalších databázach venujúcich sa problematike liekových interakcií (napr. Vademecum Infopharm®), resp. sledovať efekt uvedených regulačných opatrení pri spoločnom podávaní interagujúcich liečiv v reálnej klinickej praxi. Formulovaný odporúčaný prístup farmaceuta pri dispenzácii interagujúcich liečiv by mohol byť po odbornej korekcii vítanou pomôckou pre lekárnikov v praxi.



## 7. Zoznam tabuliek

- Tabuľka č. 1 – Klinické príznaky nadmerného pôsobenia tyreoidálnych hormónov
- Tabuľka č. 2 – Orientačné referenčné hodnoty tyreoidálnych markerov v sére u dospelých
- Tabuľka č. 3 – Nasadzovacie a udržovacie dávky tyreostatík
- Tabuľka č. 4 – Klinické príznaky nedostatočného pôsobenia tyreoidálnych hormónov
- Tabuľka č. 5 – Laboratórna diagnostika jednotlivých typov hypotyreózy
- Tabuľka č. 6 – Tyreoiditídy podľa časového charakteru
- Tabuľka č. 7 – Prípravky s obsahom levotyroxínu a tyreostatík používané v ČR v liečbe tyreopatií
- Tabuľka č. 8 – Zoznam liekových interakcií levotyroxínu
- Tabuľka č. 9 – Zoznam liekových interakcií propyltiouracilu
- Tabuľka č. 10 – Zoznam liekových interakcií tiamazolu
- Tabuľka č. 11 – Vzájomný efekt alterácií hladín tyreoidálnych hormónov a glukózy v krvi
- Tabuľka č. 12 – Vplyv ketamínu na parametre KVS pri jeho interakcii s levotyroxínom
- Tabuľka č. 13 – Management liekových interakcií levotyroxínu
- Tabuľka č. 14 – Management liekových interakcií propyltiouracilu
- Tabuľka č. 15 – Management liekových interakcií tiamazolu
- Tabuľka č. 16 – Odlišne hodnotené interakcie levotyroxínu v databázach Micromedex a UpToDate
- Tabuľka č. 17 – Rozdiely v hodnotení interakcií v SPC prípravkov s obsahom levotyroxínu
- Tabuľka č. 18 – Odlišne hodnotené interakcie propyltiouracilu v databázach Micromedex a UpToDate
- Tabuľka č. 19 – Odlišne hodnotené interakcie tiamazolu v databázach Micromedex a UpToDate

## 8. Zoznam obrázkov

- Obrázok č. 1 – Tyroxín
- Obrázok č. 2 – Trijódtyronín
- Obrázok č. 3 – Grafické znázornenie hodnotenia liekových interakcií levotyroxínu v databáze Micromedex (n = 41)
- Obrázok č. 4 – Grafické znázornenie hodnotenia liekových interakcií levotyroxínu v databáze UpToDate (n = 33)
- Obrázok č. 5 – Grafické znázornenie hodnotenia liekových interakcií propyltiouracilu v databáze UpToDate (n = 12)
- Obrázok č. 6 – Grafické znázornenie hodnotenia liekových interakcií tiamazolu v databáze Micromedex (n = 7)
- Obrázok č. 7 – Grafické znázornenie hodnotenia liekových interakcií tiamazolu v databáze UpToDate (n = 16)

## 9. Použitá literatura

1. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2012. 76-7p.
2. Čihák R. Anatomie 2: Druhé, upravené a doplněné vydání. 2nd ed. Prague (CZ): Grada Publishing; 2002. 402-7p. Czech.
3. Derrickson B, Tortora GJ. Principles of Anatomy & Physiology: Organization, Support and Movement, and Control Systems of the Human Body. 13th ed. Singapore (SG): Wiley; 2011. 696-700p.
4. Bureš J, Horáček J, Malý J, et al. Vnitřní lékařství: Druhé, přepracované a rozšířené vydání. 2nd ed. Prague (CZ): Galén; 2014. 808-820p. Czech.
5. Brunová J, Bruna J. Clinical Endocrinology and Diagnostic Imaging. 1st ed. Prague (CZ): Karolinum; 2014. 76-115p.
6. Neal MJ. Medical Pharmacology at a Glance. 7th ed. Philadelphia (USA): Saunders Elsevier; 2011. 907-918 p.
7. Mačák J, Mačáková J. Patologie. 1st ed. Prague (CZ): Grada Publishing; 2004. 268-273p. Czech.
8. Stárka L, Zamrazil V., et al. Základy klinické endokrinologie: 2. rozšířené vydání. 2nd ed. Prague (CZ): Maxdorf; 2005. 81-108p. Czech.
9. Vlček J, Fialová D et al. Klinická farmacie I. 1st ed. Prague (CZ): Grada Publishing; 2010. 210-220p. Czech.
10. Trojan S a kol. Lékařská fyziologie. 4th ed. Prague (CZ): Grada Publishing; 2003. 499-501p. Czech.
11. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Barevný atlas farmakologie: Překlad 5., přepracovaného a rozšířeného vydání. 3rd ed. Prague (CZ): Grada Publishing; 2007. 242-5p. Czech.
12. Fölsch UR, Kochsiek K, Schmidt RF, et al. Patologická fyziologie. 1st ed. Prague (CZ): Grada Publishing; 2003. 410-8p. Czech.
13. Eng PHK, Cardona GR, Fang SL et al. Escape from the Acute Wolff-Chaikoff Effect Is Associated with a Decrease in Thyroid Sodium/Iodide Symporter Messenger Ribonucleic Acid and Protein. 2011. [Internet]. [cited 2015 Nov 3]. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo.140.8.6893>
14. Rokyta R et al. Fyziologie pro bakalářská studia v medicíně, přírodních a tělovýchovných oborech. 1st ed. Prague (CZ): ISV nakladatelství; 2000. 199p. Czech.
15. Límanová Z, Jiskra J, Moravčíková D, Karen I. Diagnostika a léčba tyreopatií. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2015. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. 2015. 1-31p. [Internet]. [cited 2016 Apr 15]. Available from: <http://www.svl.cz/doporucene-postupy/doporucene-postupy-pro-pl-zpracovane-od-2013/>
16. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. 2011. [Internet]. [cited 2016 Apr 6]. Available from: <http://bmb.oxfordjournals.org/content/99/1/39.full?sid=f116ee0c-0ba8-454e-8ac5-d54fcd774402>
17. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. 2016. [Internet]. [cited 2016 Apr 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=hyperthyroidism+simone+de+leo>
18. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 2011; 21(6). [Internet]. [cited 2016 Apr 6]. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/thy.2010.0417>
19. Rokyta R et al. Fyziologie a patologická fyziologie pro klinickou praxi. 1st ed. Prague (CZ): Grada Publishing; 2015. 354-358p. Czech.
20. Ross DS. Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults. 2015. [Internet]. [cited 2016 Apr 7]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-hyperthyroidism-in-adults?source=search\\_result&search=hyperthyroidism+treatment&selectedTitle=14%7E150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-hyperthyroidism-in-adults?source=search_result&search=hyperthyroidism+treatment&selectedTitle=14%7E150)
21. Ross DS. Diagnosis of hyperthyroidism. 2015. [Internet]. [cited 2016 Apr 7]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hyperthyroidism?source=search\\_result&search=hyperthyroidism+treatment&selectedTitle=8%7E150](http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hyperthyroidism?source=search_result&search=hyperthyroidism+treatment&selectedTitle=8%7E150)
22. Rumsby G. Clinical Biochemistry Test Information. UCL Hospitals NHS Foundation Trust. 2015. [Internet]. [cited 2016 Apr 8]. Available from: <https://www.uclh.nhs.uk/OurServices/ServiceA-Z/PATH/PATHBIOMED/CBIO/Pages/InformationforGPs.aspx>
23. Xiang L, Gui-Yang L, Ma JL, Liang Z. Risk of congenital anomalies associated with antithyroid treatment during pregnancy: a meta-analysis. 2015. [Internet]. [cited 2016 Apr 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26106966>
24. Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2014 Sep; 78(3):619-29. [Internet]. [cited 2016 Apr 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25279406>

25. Ross D. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. 2015. [Internet]. [cited 2016 Apr 9]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-and-screening-for-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults?source=search\\_result&search=hypothyroidism&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-and-screening-for-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults?source=search_result&search=hypothyroidism&selectedTitle=1%7E150)
26. Hníková O. Kongenitální hypotyreóza. *Pediatric pro praxi*. 2005; 3. [Internet]. [cited 2016 Apr 9]. Available from: <http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2005/03/03.pdf>
27. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Consponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012; 18(No.6). [Internet]. [cited 2016 Apr 9]. Available from: [https://www.aace.com/files/hypothyroidism\\_guidelines.pdf](https://www.aace.com/files/hypothyroidism_guidelines.pdf)
28. Surks M. Clinical manifestation of hypothyroidism. 2016. [Internet]. [cited 2016 Apr 10]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypothyroidism?source=search\\_result&search=hypothyroidism&selectedTitle=3%7E150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypothyroidism?source=search_result&search=hypothyroidism&selectedTitle=3%7E150)
29. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *Journal of Endocrinology*. 2015; 227(R51-R71). [Internet]. [cited 2016 Apr 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4629398/pdf/JOE150341.pdf>
30. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, Leese G, McCabe C, Perros P, Smith V, Williams G, Vanderpump M. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clinical Endocrinology*. 2016. 84, 799- 808.
31. Choksi NY, Jahnke GD, Hilaire CS, Shelby M. Role of Thyroid Hormones in Human and Laboratory Animal Reproductive Health. *Birth Defect Research (Part B)*. 2003; 68:479-491.
32. Zamrazil V. Léčba hormonů štítné žlázy v klinické praxi. *Interní Med*. 2015; 17(4): 165-167.
33. Burman KD. Overview of thyroiditis. 2015. [Internet.] [cited 2016 Apr 14]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroiditis?source=search\\_result&search=thyroiditis&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroiditis?source=search_result&search=thyroiditis&selectedTitle=1%7E150)
34. Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. *Am Fam Physician*. 2014 Sep 15;90(6):389-96.
35. Burman KD. Subacute thyroiditis. 2016. [Internet]. [cited 2016 Apr 14]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/subacute-thyroiditis?source=search\\_result&search=thyroiditis&selectedTitle=2%7E150](http://www.uptodate.com/contents/subacute-thyroiditis?source=search_result&search=thyroiditis&selectedTitle=2%7E150)
36. Burman KD. Painless thyroiditis. 2015. [Internet.] [cited 2016 Apr 14]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/painless-thyroiditis?source=search\\_result&search=thyroiditis&selectedTitle=3%7E150](http://www.uptodate.com/contents/painless-thyroiditis?source=search_result&search=thyroiditis&selectedTitle=3%7E150)
37. Ross DS. Overview of thyroid disease in pregnancy. 2015. [Internet.] [cited 2016 Apr 14]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-disease-in-pregnancy?source=search\\_result&search=thyroiditis&selectedTitle=8%7E150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-disease-in-pregnancy?source=search_result&search=thyroiditis&selectedTitle=8%7E150)
38. Sanyal D. Spectrum of Hashimoto's thyroiditis: Clinical, biochemical & cytomorphologic profile. *Indian J Med Res*. 2014 Dec; 140(6):710-12.
39. Paparodis R, Imam S, Todorova-Koteva K, Staii A, Jaume JC. Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer. *Thyroid*. 2014 Jul; 24(7):1107-14.
40. Azizi G, Keller JM, Lewis M, Piper K, Puett D, Rivenbark KM, Malchoff CD. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2014. 21: 845-852.
41. Jiwang L, Zhendong L, Shuchun L, Bo H, Yanguo L. Clinicopathologic characteristics of familial versus sporadic papillary thyroid carcinoma. *ACTA Otorhinolaryngologica Italia*. 2015; 35:234-242.
42. Podoba J, Králik R, Borovičová F, Takáčová E, Weismanová E, Galbavý Š, Bolješiková E, Sorkovská D, Hnilica P, Straka V, Kaušitz J. Štandardné postupy v manažmente karcinómu štítnej žľazy v Onkologickom ústave sv. Alžbety v Bratislave. *Onkológia*. 2008;3(3):152-163.
43. Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M. Classification and General Considerations of Thyroid Cancer. *Ann Clin Pathol*. 2015; 3(1):1045. [Internet.] [cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://www.jsmedcentral.com/Pathology/pathology-3-1045.pdf>
44. Límanová Z. Nádory štítné žlázy – diagnostika a léčba. *Interní Med*. 2003; 6:308-314.
45. Thyroid Cancer by Mayo Clinic Staff. 2014. [Internet.] [cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/thyroid-cancer/basics/symptoms/con-20043551>
46. McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular Adenoma and Carcinoma of the Thyroid Gland. *The Oncologist*. 2011; 16:585-593.
47. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2012;1:5-14.

48. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract.* 2001 May-Jun;7(3):202-20. [Internet.] [cited 2016 Apr 19]. Available from: <https://www.aace.com/files/thyroid-carcinoma.pdf>
49. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, Kebebew E, Lee NY, Nikiforov YE, Rosenthal MS, Shah MH, Shaha AR, Tuttle RM. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2012; 22(11).
50. Hennessey JV, Espallat R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract.* 2015 July; 69(7):771-782.
51. Hennessey JV, Espallat R. Diagnosis and Management of Subclinical hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63:1663-1673.
52. Mitchell AL, Pearce SH. Subclinical hyperthyroidism: First do not harm. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016. 85(1):15-6.
53. Ross DS. Clinical presentation and evaluation of goiter in adults. 2015. [Internet.] [cited 2016 Apr 24]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-evaluation-of-goiter-in-adults?source=search\\_result&search=goiter&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-evaluation-of-goiter-in-adults?source=search_result&search=goiter&selectedTitle=1%7E150)
54. Ross DS. Treatment of nontoxic, nonobstructive goiter. 2015. [Internet.] [cited 2016 Apr 24]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-nontoxic-nonobstructive-goiter?source=search\\_result&search=goiter&selectedTitle=2%7E150](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-nontoxic-nonobstructive-goiter?source=search_result&search=goiter&selectedTitle=2%7E150)
55. Ross DM. Treatment of obstructive or substernal goiter. 2015. [Internet.] [cited 2016 Apr 24]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-obstructive-or-substernal-goiter?source=search\\_result&search=goiter&selectedTitle=4%7E150](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-obstructive-or-substernal-goiter?source=search_result&search=goiter&selectedTitle=4%7E150)
56. Ross DM. Treatment of toxic adenoma and toxic multinodular goiter. 2015. [Internet.] [cited 2016 Apr 24]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-toxic-adenoma-and-toxic-multinodular-goiter?source=search\\_result&search=goiter&selectedTitle=7%7E150](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-toxic-adenoma-and-toxic-multinodular-goiter?source=search_result&search=goiter&selectedTitle=7%7E150)
57. Pinková L. Lékové interakce. *Practicus.* 2013. 5:17-21.
58. Cascorbi I. Druh Interactions - Principles, Examples, and Clinical Consequences. *Dtsch Arztebl. Int.* 2012 Aug; 109 (33-34): 546-55.
59. Suchopar J, Prokeš M. Lékové interakce - problém nebo teoretické riziko? *Praktické lékárenství.* 2007; 3(5):199.
60. Vlček J. Lékové interakce z pohledu klinického farmaceuta. *Practicus.* 2009; 1:10-15.
61. Květina J, Grundmann M. Farmakologické interakce. *Klin Farmakol Farm* 2003; 1: 17-21.
62. Tacconelli F. The Daschner Guide to In-Hospital Therapy. 2009; 272-274 pp. [Internet.] [cited 2016 Dec 16]. Available from: [http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-540-48348-9\\_22?LI=true#page-17](http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-540-48348-9_22?LI=true#page-17)
63. SPC PRADAXA [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 13]:[ 60 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0168373&tab=texts>
64. SPC EPILAN D GEROT. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 14]:[ 2-5p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0162694&tab=texts>
65. Anzenbacher P, Baranová J, Kousalová L. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 - Část I. Interakce na úrovni CYP3A4. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 151-157.
66. Baxter K, Preston Claire L. *Stockley's Drug Interactions.* Tenth Edition. London (UK): Pharmaceutical Press; 2013. 102-3;447-8;732-3;1022;1343-44;1390;1393-1402pp.
67. Probenecid. Marlex Pharmaceuticals Inc. 2013. [Internet.] [cited 2016 Dec 16]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/probenecid.html>
68. Vlček J. Řešení interakcí metodou SAZE. *Solutio* 2003/2004.[Internet.] [cited 2016 Dec 16]. Available from: <http://www.medon-solutio.cz/online2004/index.php?linkID=txt2&page=2>
69. LEVOTHYROXINE. In: DRUGDEX® System [Internet.] Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2016 [cited 2016 Dec 27]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>
70. LEVOTHYROXINE. In: Lexicomp® Drug Interactions. [Internet.] [cited 2016 Dec 27]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/levothyroxine-drug-information?source=search\\_result&search=levothyroxine%20drug%20information&selectedTitle=1~112](https://www.uptodate.com/contents/levothyroxine-drug-information?source=search_result&search=levothyroxine%20drug%20information&selectedTitle=1~112)
71. SPC EUTHYROX 50 MIKROGRAMŮ [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2016 Dec 28]:[ 6-8 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0069189>
72. SPC JODTHYROX [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2016 Dec 28]:[3-5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0061160>

73. SPC LETROX 50 [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2016 Dec 28]:[3-4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0187425>
74. SPC SYNTROXINE 25 MIKROGRAMŮ MĚKKÉ TOBOLKY [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2016 Dec 28]:[4-6 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0191964>
75. SPC ELTROXIN 100 MIKROGRAMŮ [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2016 Dec 28]:[ 4-5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0199576>
76. Burger A, Dinichert D, Nicod P et al. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin and thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Invest.* 1976. 58(2):255-9.
77. SPC CORDARONE. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 27]: [2-10 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0013767&tab=texts>
78. Binz K, Burger A, Vallotton MB. Amiodarone and thyroid function: clinical implications. *Schweiz Med Wochenschr.* 1998. 128(26):1051-8.
79. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L et al. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest.* 2012. 35(3):340-8.
80. Franklyn JA, Gammage MD. Treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007. 3(9):662-6.
81. Figge J, Dluhy RG. Amiodarone-induced elevation of thyroid stimulating hormone in patients receiving levothyroxine for primary hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1990. 113:553-5.
82. Batchter EL, Tang XC, Singh BN et al. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med.* 2007. 120(10):880-5.
83. Tahboub R, Arafah BM. Sex steroids and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009. 23(6):769-80.
84. Arafah BM. Decreased levothyroxine requirement in women with hypothyroidism during androgen therapy for breast cancer. *Ann Intern Med.* 1994. 121(4):247-51.
85. Fortunato RS, Rosenthal D, Carvalho DP. Abuse of anabolic steroids and its impact on thyroid function. *Arg Bras Endocrinol Metabol.* 2007. 51(9):1417-24.
86. SPC NEBIDO. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 26]: [6 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0199683&tab=texts>
87. Ianiro G, Mangiola F, Di Rienzo TA, Bibbo S, Franceschi F, Greco AV, Gasbarrini A. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18: 451-456.
88. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab Best Pract. Res.* 2009. 23: 781-792.
89. Eligar PV, Eligar VS. Levothyroxine: Factors affecting its intestinal absorption and metabolism. *West Lond Med J.* 2011. 3(4):9-14.
90. Sperber AD, Liel Y. Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminium hydroxide. *Arch Intern Med.* 1992. 152(1):183-4.
91. Mersebach H, Rasmussen AK, Kirkegaard L, Feldt-Rasmussen U. Intestinal adsorption of levothyroxine by antacids and laxatives: case stories and in vitro experiments. *Pharmacol Toxicol.* 1999. 84(3):107-9.
92. SPC MAALOX. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 11]:[ 3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0005693&tab=texts>
93. SPC RENNIE. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 11]:[ 2 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0058119&tab=texts>
94. SPC RUTACID. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 11]:[ 2 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0002899&tab=texts>
95. SPC TALCID. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 11]:[ 2 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0045989&tab=texts>
96. SPC ANACID. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 11]:[ 2 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0045310&tab=texts>
97. Vlček J, Vytřisalová M et al. *Klinická farmacie II.* 1st ed. Prague (CZ): Grada Publishing; 2014. 74-76p. Czech.
98. Sathish R, Mohan V. Diabetes and thyroid diseases - a review. *Int. J. Diab. Dev. Countries.* 2003. 23:120-3.
99. SPC ABASAGLAR. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Mar 17]: [5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210171&tab=texts>
100. Szabó M. Štítná žláza a diabetes mellitus z pohledu diabetologa. *Med. praxi.* 2013. 10(2): 54-6.
101. Simko J, Horacek J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurol Scand.* 2007. 116(5):317-21.

102. 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(1-2):77-9.
103. Aanderud S, Myking OL, Strandjord RE. The influence of carbamazepine on thyroid hormones and thyroxine binding globulin in hypothyroid patients substituted with thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1981. 15(3):247-52.
104. Yeo PPB, Bates D, Howe JG, Ratcliffe WA, Schardt CW, Heath A, Evered DC. Anticonvulsants and thyroid function. *Br Med J*. 1978. 1:1581-3.
105. 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(8): 731-6.
106. SPC LUMINAL. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 15]:[ 3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0084449&tab=texts>
107. SPC PHENAEMAL 0,1. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 15]:[ 3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0068579&tab=texts>
108. SPC PHENAEMALETEN. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 15]:[ 3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0068578&tab=texts>
109. SPC BISTON. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 15]:[ 3, 9 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0003417&tab=texts>
110. SPC NEUROTOP. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 15]:[ 4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0163877&tab=texts>
111. SPC TEGRETOL CR 200. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 15]:[ 6, 13 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0016444&tab=texts>
112. SPC TIMONIL 150 RETARD. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 15]:[ 6, 11, 12, 15 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0071954&tab=texts>
113. Goldberg AS, Tirona RG, Asher LJ et al. Ciprofloxacin and rifampin have opposite effects on levothyroxine absorption. *Thyroid*. 2013. 23(11):1374-8.
114. Cooper JG, Harboe K, Frost SK, Skadeberg O. Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement therapy. *BMJ*. 2005. 330(7489):1002.
115. Cholongitas E, Georgousaki C, Spyrou S et al. Stevens-Johnsons syndrome related to ciprofloxacin, possibly enhanced by overadministration of levothyroxine. *Dermatol Online J*. 2009. 15(11):16.
116. Munera Y, Hugues FC, Le Jeunne C, Pays JF. Interaction of thyroxine sodium with antimalarial drugs. *BMJ*. 1997. 314(7094):1593.
117. John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid*. 2007. 17(8):763-5.
118. Croxson MS, Ibbertson HK. Serum digoxin in patients with thyroid disease. *BMJ*. 1975. 3:566-8.
119. Burk O, Brenner SS, Hofmann U et al. The impact of thyroid disease on the regulation, expression, and function of ABCB1 (MDR 1/P-glycoprotein) and consequences for the disposition of digoxin. *Clin Pharmacol Ther*. 2010. 88(5):685-94.
120. SPC DIGOXIN 0,125 LÉČIVA. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 26]: [2-5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0083318&tab=texts>
121. SPC DIGOXIN 0,250 LÉČIVA. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 26]: [2-5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0003542&tab=texts>
122. Dickerson RN, Maish GO, Minard G et al. Clinical relevancy of the levothyroxine-continuous enteral nutrition interaction. *Nutr Clin Pract*. 2010. 25(6):646-52.
123. Pirola I, Daffini L, Gandossi E et al. Comparison between liquid and tablet levothyroxine formulations in patients treated through enteral feeding tube. *J Endocrinol Invest*. 2014. 37(6):583-7.
124. SPC INTRALIPID 20 %. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Mar 18]: [2 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0015293&tab=texts>
125. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med*. 2001. 344, 1743-9.
126. Dowling T, Freinkel N, Ingbar SH. The effect of estrogens upon the peripheral metabolism of thyroxine. *J Clin Invest*. 1960 Jul; 39(7): 1119-1130.
127. Zaninovich AA. Thyroxine Kinetics During Prolonged Estrogen Administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;37(6):949-54.
128. Schatz DL, Palter HC, Russell CS. Effect of Oral Contraceptives and Pregnancy on Thyroid Function. *Canad Med Ass J*. 1968. 99, 882-6.

129. SPC DAYLETTE 3MG/0,02MG TBL FLM 3X28 [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 9]:[ 20 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0132716&tab=texts>
130. SPC ESTRAHEXAL [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Apr 4]:[ 9 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0047045&tab=texts>
131. Ananthakrishnan S, Braverman LE, Levin RM et al. The effect of famotidine, esomeprazole, and ezetimibe on levothyroxine absorption. *Thyroid*. 2008. 18(5):493-8.
132. Suchy D, Labuzek K, Stadnicki A, Okopien B. Ezetimibe - a new approach in hypercholesterolemia management. *Pharmacol Rep*. 2011. 63(6):1335-48.
133. SPC EZETROL. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 26]: [4-6 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0047995&tab=texts>
134. SPC INEGY. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 26]: [5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0202466&tab=texts>
135. SPC ZOLETORV. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 26]: [3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0204756&tab=texts>
136. Adhimoollam M, Arulmozhi R. Effect of antiepileptic drug therapy on thyroid hormones among adult epileptic patients: An analytical cross-sectional study. *J Res Pharm Pract*. 2016. 5(3):171-4.
137. Sarich TC, Wright JM. Hypothyroxinemia and phenytoin toxicity: a vicious circle. *Drug Metabol Drug Interact*. 1996. 13(2):155-60.
138. Faber J, Lumholtz IB, Kirkegaard C, Poulsen S, Jorgensen PH, Siersbaek-Nielsen K, Friis T. The effects of phenytoin (diphenylhydantoin) on the extrathyroidal turnover of thyroxine, 3,5,3' -triiodothyronine, 3,3',5' -triiodothyronine, and 3',5' -diiiodothyronine in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985. 61(6):1093-9.
139. Blackshear JL, Schultz AL, Napier JS, Stuart DD. Thyroxine replacement requirements in hypothyroid patients receiving phenytoin. *Ann Intern Med*. 1983. 99(3):341-2.
140. SPC 5-FLUOROURACIL EBEWE. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Mar 16]:[9 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0012667&tab=texts>
141. Fujiwara Y, Chayahara N, Mukohara T et al. Hypothyroidism in patients with colorectal carcinoma treated with fluoropyrimidines. *Oncol Rep*. 2013. 30(4):1802-6.
142. Beex L, Ross A, Smals A et al. 5-fluorouracil-induced increase of total serum thyroxine and triiodothyronine. *Cancer Treat Rep*. 1977. 61(7):1291-5.
143. SPC FLUOROURACIL ACCORD. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Mar 16]:[7 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0126912&tab=texts>
144. Stockigt JR, Lim CF, Barlow JW et al. Interaction of furosemide with serum thyroxine-binding sites: in vivo and in vitro studies and comparison with other inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985. 60(5):1025-31.
145. Christofides ND. Furosemide interference in newer free thyroxine assays. *Clin Chem*. 1999. 45(8):1315.
146. SPC HYDROCORTISON VUAB. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Mar 15]: [1,4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0124067&tab=texts>
147. SPC TRISPAN. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Mar 15]:[2, 5p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0203637&tab=texts>
148. Dussault JH. The effect of dexamethasone on TSH and prolactin secretion after TRH stimulation. *Can Med Assoc J*. 1974. 111(11):1195-7.
149. Wilber JF, Utiger RD. The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion. *J Clin Invest*. 1969. 48(11):2096-2103.
150. Lilja JJ, Laitinen K, Neuvonen PJ. Effect of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. *Br J Clin Pharmacol*. 2005. 60:337-41.
151. Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *Br J Clin Pharmacol*. 2010. 70:645-55.
152. Jonderko G, Jonderko K, Marcisz CZ, Kotulska A. Effect of cimetidine and ranitidine on absorption of [<sup>125</sup>I] levothyroxine administered orally. *Acta Pharmacol Sin*. 1992. 13(5):391-4.
153. SPC RANISAN 75 MG. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 25]: [4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0058292&tab=texts>
154. SPC RANISAN 150 MG. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 25]: [3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0096056&tab=texts>
155. Rathburn CR, Liedtke MD. Antiretroviral Drug Interactions: Overview of Interactions Involving New and Investigational Agents and the Role of Therapeutic Drug Monitoring for Management. *Pharmaceutics*. 2011. 3(4):745-81.

156. Nerad JL, Kessler HA. Hypercholesterolemia in a health care worker receiving thyroxine after post-exposure prophylaxis for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001. 32(11):1635-6.
157. Tseng A, Fletcher D. Interaction between ritonavir and levothyroxine. *AIDS*. 1998. 12(16):2235-6.
158. Touzot M, Le Beller C, Touzot F, Louet AL, Piketty C. Dramatic interaction between levothyroxine and lopinavir/ritonavir in a HIV-infected patient. *AIDS*. 2006. 20(8):1210-2.
159. SPC KALETRA. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 30]:[ 33 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027170&tab=texts>
160. SPC NORVIR. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 30]:[ 32 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0167417&tab=texts>
161. SPC VIEKIRAX. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 30]:[ 70 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210292&tab=texts>
162. Centanni M, Gargano L, Canettieri G et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*. 2006. 354(17):1787-95.
163. Dietrich JW, Boehm BO. Thyroxine in goiter, *H. pylori* infection, and gastritis. *N Engl J Med*. 2006. 355(11):1177.
164. Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M et al. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2007. 13(4):345-9.
165. Dietrich JW, Gieselbrecht K, Holl RW et al. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Horm Metab Res*. 2006. 38(1):57-9.
166. SPC NOLPAZA. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 21]: [8-9 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0109409&tab=texts>
167. de Groot JWB, Zonnenberg BA, Plukker JT et al. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther*. 2005. 78(4):433-8.
168. de Groot JWB, Links TP, van der Graaf WTA. Tyrosin kinase inhibitors causing hypothyroidism in a patient on levothyroxine. *Ann Oncol*. 2006. 17(11):1719-20.
169. Desai J, Yassa L, Marqusee E et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med*. 2006. 145(9):660-4.
170. Mannavola D, Coco P, Vannucchi G et al. A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007. 92(9):3531-4.
171. Weisse AM, Liu CY, Shields AF. Fatal liver failure in a patient on acetaminophen treated with sunitinib malate and levothyroxine. *Ann Pharmacother*. 2009. 43(4):761-6.
172. SPC GLIVEC. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 20]: [7,10 p.]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000406/WC500022207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf)
173. SPC SUTENT. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 20]:[13,61,64p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027191&tab=texts>
174. SPC NATRIUMJODID (131I) DIAGNOSTIKKAPSELN. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 26]: [ 3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0055772&tab=texts>
175. Tunbridge WM, Harsoulis P, Goolden AW. Thyroid function in patients treated with radioactive iodine for thyrotoxicosis. *Br Med J*. 1974. 3(5923):89-92.
176. Lundell G, Holm LE, Ljunggren JG, Wasserman J. Incidence of hypothyroidism after 131I therapy for hyperthyroidism. Relation to pretherapy serum levels of T3, T4 and thyroid antibodies. *Acta Radiol Oncol*. 1981. 20(4):225-30.
177. SPC SODIUM IODIDE (I131) CAPS.T. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 26]: [4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0019454&tab=texts>
178. SPC SODIUM IODIDE (131I) INJECTION. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 26]: [ 3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0043788&tab=texts>
179. Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid*. 2008. 18(3):293-301.
180. Kaplan JA, Cooperman LH. Alarming reactions to ketamine in patients taking thyroid medication - treatment with propranolol. *Anesthesiology*. 1971. 35(2):229-30.
181. SPC CALYPSOL. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 28]:[ 3-4p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0087814&tab=texts>



182. Northcutt RC, Stiel JN, Hollifield JW, Stant EG. The influence of cholestyramine on thyroxine absorption. *JAMA*. 1969. 208:1857-61.
183. Rosenberg R. Malabsorption of thyroid hormone with cholestyramine administration. *Conn Med*. 1994. 58(2):109.
184. Shakir KMM, Michaels RD, Hays JH, Potter BB. The use of bile acid sequestrants to lower serum thyroxine hormones in iatrogenic hyperthyroidism. *Ann Intern Med*. 1993. 118(2):112-3.
185. de Luis DA, Duenas A, Martin J et al. Light symptoms following a high-dose intentional L-thyroxine ingestion treated with cholestyramine. *Horm Res*. 2002. 57(1-2):61-3.
186. SPC VASOSAN P. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 18]:[3-4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0154756&tab=texts4>
187. Weitzman SP, Ginsburg KC, Carlson HE. Colesevelam hydrochloride and lanthanum carbonate interfere with the absorption of levothyroxine. *Thyroid*. 2009. 19(1):77-9.
188. SPC FOSRENOL 1000 MG. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 16]: [3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0018841&tab=texts>
189. SPC LITHIUM CARBONICUM SLOVAKOFARMA. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Mar 14]: [3,7,9 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0002481&tab=texts>
190. Frassetto F, Tourneur Martel F, Barjhoux CE et al. Goiter in a newborn exposed to lithium in utero. *Ann Pharmacother*. 2002. 36(11):1745-8.
191. Cayköylü A, Capoglu I, Ünüvar N et al. Thyroid abnormalities in lithium-treated patients with bipolar affective disorder. *J Int Med Res*. 2002. 30(1):80-4.
192. Bogazzi F, Giovannetti C, Fessehatsion R et al. Impact of lithium on efficiency of radioactive iodine therapy for Graves' disease: a cohort study on cure rate, time to cure, and frequency of increased thyroxine after antithyroid drug withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. 95(1):201-8.
193. Owada A, Tomita K, Ujiie K et al. Decreased lithium clearance in patients with hyperthyroidism. *Nephron*. 1993. 64(1):37-41.
194. Azizi F, Vagenakis AG, Portnay GI et al. Thyroxine transport and metabolism in methadone and heroin addicts. *Ann Intern Med*. 1974. 80(2):194-9.
195. English TN, Ruxton D, Eastman CJ. Abnormalities in thyroid function associated with chronic therapy with methadone. *Clin Chem*. 1988. 34(11):2202-4.
196. SPC METHADON. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Mar 15]:[1-3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC5684.pdf>
197. Müssig K, Thamer C, Bares R et al. Iodine-Induced Thyrotoxicosis After Ingestion of Kelp-Containing Tea. *J Gen Intern Med*. 2006. 21(6):11-14.
198. Ishizuki Y, Yamauchi K, Miura Y. Transient thyrotoxicosis induced by Japanese Kombu. *Folia Endocrinol*. 1989. 65:91-8.
199. Yamaguchi K, Fukushima H, Uzawa H et al. A case of iodide myxedema observed for three years under a low diet-especially on the restoration of the escape mechanism from the Wolff-Chaikoff Effect. *Folia Endocrinol*. 1984. 60:79-88.
200. Madhava K, Hartley A. Hypothyroidism in thyroid carcinoma follow-up: orlistat may inhibit the absorption of thyroxine. *Clin Oncol*. 2005. 17(6):492-3.
201. SPC ORLISTAT SANDOZ 60 MG. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 16]:[ 3,4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0157949&tab=texts>
202. SPC ORLISTAT SANDOZ 120 MG. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 16]:[ 3,4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0157966&tab=texts>
203. SPC ORLISTAT TEVA. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 16]:[ 3,4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0160496&tab=texts>
204. SPC XENICAL. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 16]:[ 3,4,22 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027027&tab=texts>
205. Hansten PD. Oral anticoagulants and drugs which alter thyroid function. *Drug Intell Clin Pharm*. 1980. 14:331-4.
206. Costigan DC, Freedman MH, Ehrlich RM. Potentiation of oral anticoagulant effect by L-thyroxine. *Clin Pediatr (Phila)*. 1984. 23(3):172-4.
207. Pincus D, Gomes T, Hellings C et al. A population-based assessment of the drug interaction between levothyroxine and warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 2012. 92(6):766-70.

208. SPC WARFARIN ORION. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 22]: [2-4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0094113&tab=texts>
209. Waters B, Resnick M, Simeon J et al. An adverse reaction to piracetam in an hypothyroid 10 year old boy. *Prog Neuropsychopharmacol*. 1980. 4(2):207-9.
210. SPC GERATAM. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 25]:[4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0011242&tab=texts>
211. SPC PIRABENE. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 25]:[4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0081598&tab=texts>
212. SPC PIRACETAM AL. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 25]:[4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0064864&tab=texts>
213. SPC PROPYCIL 50. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Mar 16]:[2-6 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0014914&tab=texts>
214. Siersbaek-Nielsen K, Kirkegaard C, Rogowski P et al. Extrathyroidal effects of propylthiouracil and carbimazole on serum T4, T3, reverse T3 and TRH-induced TSH-release in man. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1978. 87(1):80-7.
215. SPC BENEMICIN. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 20]:[3-4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0093921&tab=texts>
216. Nolan SR, Self TH, Norwood JM. Interaction between rifampin and levothyroxine. *South Med J*. 1999. 92(5):529-31.
217. Takasu N, Kinjou Y, Kouki T et al. Rifampin-induced hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2006. 29(7):645-9.
218. Christensen HR, Simonsen K, Hegedus L et al. Influence of rifampicin on thyroid gland volume, thyroid hormones and antipyrine metabolism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989. 121(3):406-10.
219. SPC EREM FAT. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 20]: [6-7 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0101112&tab=texts>
220. Sourgens H, Winterhoff H, Gumbinger G et al. Antihormonal Effects of Plant Extracts. *Planta Med*. 1982. 45(6):78-86.
221. DerMarderosian A, Beutler J. The Review of Natural Products 2014. 3rd Edition. Facts and Comparisons. [Internet]. [cited 2017 Mar 17]: Available from: [http://dlia.ir/Scientific/e\\_book/Science/Botany/QK\\_1\\_474.5\\_General\\_/014766.pdf](http://dlia.ir/Scientific/e_book/Science/Botany/QK_1_474.5_General_/014766.pdf)
222. Beer AM, Wiebelitz KR, Schmidt-Gayk H. *Lycopus europaeus* (Gypsywort): effects on the thyroidal parameters and symptoms associated with thyroid function. *Phytomedicine*. 2008. 15(1-2):16-22.
223. Larsen PR. Salicylate-induced increase in free triiodothyronine in human serum. Evidence of inhibition of triiodothyronine binding to thyroxine-binding globulin and thyroxine-binding prealbumin. *J Clin Invest*. 1972. 51(5):1125-34.
224. Ramey JN, Burrow GN, Spaulding SW et al. The effect of aspirin and indomethacin on the TRH response in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976. 43(1):107-14.
225. SPC ACYLCOFFIN. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Mar 16]:[3-4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0000009&tab=texts>
226. Arnadottir M, Johannesson AJ. Phosphate binders and timing of levothyroxine administration. *Nephrol Dial Transplant*. 2008. 23(1):420.
227. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM et al. Effect of phosphate binders upon TSH and L-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. *Int Urol Nephrol*. 2007. 39(2):599-602.
228. SPC RENVELA. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 19]:[4-5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0149251&tab=texts>
229. SPC SEVELAMER CARBONATE HEATON. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 19]:[3-4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0215612&tab=texts>
230. SPC SEVELAMER CARBONATE MYLAN. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 19]: [4-5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0127280&tab=texts>
231. SPC SEVEMED. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 19]:[3-4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0171032&tab=texts>
232. Balapatabendi M, Harris D, Shenoy SD. Drug interaction of levothyroxine with infant colic drops. *Arch Dis Child*. 2011. 96(9):888-9.
233. SPC ESPUMISAN. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 20]:[2-3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0057586&tab=texts>
234. SPC ESPUMISAN KAPKY 100MG/ML. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 20]:[2-3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0130719&tab=texts>

235. SPC METEOSPASMYL. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 20]:[1-2 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0067269&tab=texts>
236. Mittal N, Hota D, Dutta P et al. Evaluation of effect of isoflavone on thyroid economy & autoimmunity in oophorectomised women: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Indian J Med Res.* 2011. 133(6):633-40.
237. Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula. *J Am Coll Nutr.*1997. 16:280-2.
238. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract.* 2001. 7(3):193-4.
239. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ et al. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. 96(5):1442-9.
240. Messina M, Redmond G. Effect of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid.* 2006. 16(3):249-58.
241. McCowen KC, Garber JR, Spark R. Elevated serum thyrotropin in thyroxine-treated patients with hypothyroidism given sertraline. *N Engl J Med.* 1997. 337(14):1010-1.
242. Konig F, Hauger B, von Hippel C, Wolfersdorf M, Kaschka WP. Effect of paroxetine on thyroid hormone levels in severely depressed patients. *Neuropsychobiology.* 2000. 42(3):135-8.
243. Mazokopakis EE, Karefilakis CM, Starakis IK. Escitalopram-induced subclinical hypothyroidism. A case report. *Hormones (Athens).* 2012. 11(1):101-3.
244. de Carvalho GA, Bahls S-C, Boeving A, Graf H. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function. *Thyroid.* 2009. 19(7):691-7.
245. SPC ASENTRA 100. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 26]:[ 10p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0017967&tab=texts>
246. SPC SERTRALIN ACTAVIS. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 26]:[ 10p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0023882>
247. Kiernan TJ, Rochford M, McDermott JH. Simvastatin induced rhabdomyolysis and an important clinical link with hypothyroidism. *Int J Cardiol.* 2007. 119(3):374-6.
248. Kisch E, Segall HS. Interaction between simvastatin and L-thyroxine. *Ann Intern Med.* 2005. 143(7):547.
249. Lustgarten BP. Catabolic response to lovastatin therapy. *Ann Intern Med.* 1988. 109(2):171-2.
250. Demke DM. Drug interaction between thyroxine and lovastatin. *N Engl J Med.* 1989. 321(19):1341-2.
251. SPC ROSUCARD. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 21]: [3-5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0148070&tab=texts>
252. SPC SORVASTA. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 21]: [4-5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0184430&tab=texts>
253. Havrankova J, Lahaie R. Levothyroxine binding by sucralfate. *Ann Intern Med.* 1992. 117:445-6.
254. Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW. Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine. *Am J Med.* 1994 Jun;96(6):531-5.
255. Khan F, Jeanniton E, Renedo M. Does sucralfate impede levothyroxine therapy? *Ann Intern Med.* 1993 Feb 15; 118(4):317.
256. SPC VENTER [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2016 Dec 28]:[ 2 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0091217>
257. SPC ADRENALIN LÉČIVA. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Mar 17]: [3, 5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0000362&tab=texts>
258. SPC ATENOBENE. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Mar 17]:[2,4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0062856&tab=texts>
259. SPC CONCOR 10. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Mar 17]:[3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0094163&tab=texts>
260. Karami-Tehrani F, Salami S, Mokarram P. Competition of tamoxifen with thyroxine for TBG binding: ligand binding assay and computational data. *Clin Biochem.* 2001. 34(8):603-6.
261. Anker GB, Lonning PE, Aakvaag A et al. Thyroid function in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998. 58(2):103-7.
262. Mamby CC, Love RR, Lee KE. Thyroid function test changes with adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995. 13(4):854-7.

263. Gordon D, Beastall GH, McArdle CS et al. The effect of tamoxifen therapy on thyroid function tests. *Cancer*. 1986. 58(7):1422-5.
264. Dabelic N, Jukic T, Labar Z et al. Riedel's thyroiditis treated with tamoxifen. *Croat Med J*. 2003. 44(2):239-41.
265. SPC EUPHYLLIN CR N 100. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Feb 24]:[4 ,10 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0214902&tab=texts>
266. Aderka D, Shavit G, Garfinkel D et al. Life-threatening theophylline intoxication in a hypothyroidic patient. *Respiration*. 1983. 44(1):77-80.
267. Pokrajac M, Simic D, Varagic VM. Pharmacokinetics of theophylline in hyperthyroid and hypothyroid patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987. 33(5):483-6.
268. Fukutani K. Effects of long-term administration of theophylline on the pituitary-thyroid axis in asthmatics. *Arerugi*. 1991. 40(9):1176-85.
269. Gambi F, De Berardis D, Sepede G et al. Effect of mirtazapine on thyroid hormones in adult patients with major depression. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005. 18(4):737-44.
270. Hage MP, Azar ST. The Link between Thyroid Function and Depression. *J Thyroid Res*. 2012. Article ID 590648. 8p.
271. Breznoščáková D, Koňáková V. Zmeny hormónov štítnej žľazy u pacientov s depresiou. *Psychiatria pre prax*. 2012. 13(4):162-4.
272. SPC LUDIOMIL 75. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 25]:[ 4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0163410&tab=texts>
273. Fountoulakis K et al. Peripheral thyroid dysfunction in depression. *World J Biol Psychiatry*. 2006. 7(3). [Internet.] [cited 2017 Jan 25]. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622970500474739?scroll=top&needAccess=true>
274. Prange AJ. Paroxysmal auricular tachycardia apparently resulting from combined thyroid- imipramine treatment. *Am J Psychiatry*. 1963. 119(10):994-5.
275. Colantonio LA, Orson JM. Triiodothyronine Thyrotoxicosis. Induction by Desiccated Thyroid and Imipramine. *Am J Dis Child*. 1974. 128(3):396-7.
276. Wilson IC, Prange AJ, McClane TK, Rabon AM, Lipton MA. Thyroid-hormone enhancement of imipramine in nonretarded depressions. *N Engl J Med*. 1970. 282(19):1063-7.
277. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, Leight KL, Whybrow PC. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressants response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry*. 2001. 158(10):1617-22.
278. Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res*. 1990. 32(3):241-51.
279. Gitlin MJ, Weiner H, Fairbanks L, Hershman JM, Friedfeld N. Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressants response. *J Affect Disord*. 1987. 13(3):267-72.
280. SPC NORTRILEN. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 26]:[ 3p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0162750&tab=texts>
281. SPC MELIPRAMIN. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 26]:[ 3p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0176807&tab=texts>
282. SPC PROTHIADEN. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 26]:[ 4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0077047>
283. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of Levothyroxine When Coadministered with Various Calcium Formulations. *Thyroid*. 2001; 21(5):483-6.
284. Singh N, Singh PN, Hershmann JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA*. 2000. 283(21): 2822-5.
285. Schneyer CR. Calcium carbonate and reduction of levothyroxine efficacy (letter). *JAMA*. 1998. 279:750.
286. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Effect of phosphate binders upon TSH and L-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. *Int Urol Nephrol*. 2007. 39(2):599-602.
287. SPC CALTRATE 600MG/400 IU D3 POTAHOVANÁ TABLETA [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 10]:[ 3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0164888>
288. SPC CALCICHEW D3 JAHODA 500 MG/400 IU ŽVÝKACÍ TABLETY [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 10]:[ 3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0206529>
289. SPC CALTRATE PLUS [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 10]:[ 3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0169673>

290. Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996. 81(2):857-9.
291. Chiu AC, Sherman SI. Effects of pharmacological fiber supplements on levothyroxine absorption. *Thyroid.* 1998. 8(8):667-71.
292. Campbell NRC, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NCW. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficiency in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1992. 117(12):1010-3.
293. Shakir KM, Chute JP, Aprill BS, Lazarus AA. Ferrous-sulfate induced increase in requirement for thyroxine in a patient with primary hypothyroidism. *South Med J.* 1997. 90(6):637-9.
294. SPC VELPHORO. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 12]:[ 4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210172&tab=texts>
295. SPC FERRETAB COMP. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 12]:[ 4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0169452&tab=texts>
296. SPC TARDYFERON. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 12]:[ 2 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0014711>
297. SPC SORBIFER DURULES. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Jan 12]:[ 3 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0119653&tab=texts>
298. PROPYLTHIOURACIL. In: Lexicomp® Drug Interactions. [Internet.] [cited 2017 Apr 22]. Available from: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-analyze](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze)
299. Geffner DL, Sladek J, Hershman JM. Pharmacokinetics and Clinical Effect of Atenolol in Therapy of Hyperthyroidism. *Drugs Exp Clin Res.* 1990. 16(4):167-73.
300. Hallengren B, Nilsson OR, Karlberg BE et al. Influence of Hyperthyroidism on the Kinetics of Methimazole, Propranolol, Metoprolol, and Atenolol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982. 21(5):379-84.
301. Ishizaki T, Masuno M, Tawara K. No enhanced elimination of propranolol in patients with hyperthyroidism. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1980. 29(3):473-85.
302. SPC PROPYCIL 50. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Apr 22]:[ 2 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0014914&tab=texts>
303. Bonelli J, Haydl H, Hruby K et al. The Pharmacokinetics of Digoxin in Patients With Manifest Hyperthyroidism and After Normalization of Thyroid Function. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1978. 16(7):302-6.
304. SPC LEPONEX. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Apr 22]:[ 1,3,5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC29694.pdf>
305. SPC CLOZAPIN DESITIN. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Apr 22]:[ 1, 5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC6708.pdf>
306. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs. *Ann Intern Med.* 2007. 146(9):657-65.
307. PROPYLTHIOURACIL. In: DRUGDEX® System [Internet.] Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2016 [cited 2017 Apr 22]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>
308. D'Angelo G, Le Gresley LP. Severe Hypoprotrombinaemia after Propylthiouracil Therapy. *Can Med Assoc J.* 1959. 81:479-81.
309. Gotta AW, Sullivan CA, Seaman J et al. Prolonged Intraoperative Bleeding Caused by Propylthiouracil-induced Hypoprotrombinemia. *Anesthesiology.* 1972. 37(5):562-3.
310. Keller K, Hansel R, Chandler RF. Adverse Effect of Herbal Drugs. Vol. 3. Springer-Verlag. Berlin. Germany. 1997. [cited 2017 Apr 22]. Available from: <http://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-642-60367-9>
311. METHIMAZOLE. In: DRUGDEX® System [Internet.] Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. c2016 [cited 2017 Apr 23]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>
312. Van Reeth O, Desoeter C, Unger J et al. Effect of amiodarone on serum T4 and T3 levels in hyperthyroid patients treated with methimazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987. 32(3):223-7.
313. Cauchie P, Decaux G, Unger J. Treatment of atrial fibrillation associated with hyperthyroidism by amiodarone and methimazole. *Int J Cardiol.* 1988. 19(1):123-4.
314. METHIMAZOLE. In: Lexicomp® Drug Interactions. [Internet.] [cited 2017 Apr 23]. Available from: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-analyze](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze)

315. SPC THYROZOL 10. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Apr 23]:[ 5 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0087149&tab=texts>
316. Izbicka M, Gasinska T, Dec R. Pharmacokinetics of digoxin in hyperthyroidism. Effect of methimazole. *Wiad Lek.* 2010. 63(1):10-6.
317. SPC PREDNISON 20 LÉČIVA. [Internet]. [place unknown]: SÚKL.cz; c2010 [cited 2017 Apr 24]:[ 4 p.]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0002963&tab=texts>
318. Legler UF. Impairment of prednisolone disposition in patients with Grave's disease taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988. 66(1):221-3.
319. Rocco PL. Acute granulocytopenia in concomitant treatment of clozapine and methimazole. *Postgrad Med J.* 1994. 70(822):312-3.
320. Busenbark LA, Cushnie SA. Effect of Graves' disease and methimazole on warfarin anticoagulation. *Ann Pharmacother.* 2006. 40(6):1200-3.
321. Vagenakis AG, Cote R, Miller ME et al. Enhancement of warfarin-induced hypoprothrombinemia by thyrotoxicosis. *Johns Hopkins Med J.* 1972. 131(1):69-73.
322. Bauman JH, Teichman S, Wible DA. Increased theophylline clearance in patient with hyperthyroidism. *Ann Allergy.* 1984. 52(2):94-6.