

Léčba hormonů štítné žlázy v klinické praxi

prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.

Endokrinologický ústav Praha

Subkatedra endokrinologie IPVZ, Praha

Hormony štítné žlázy patří k nejčastěji užívaným lékům. Zásadní aplikací je náhrada nedostatečné funkce štítné žlázy (substituce) a potlačení sekrece TSH (suprese). Základním lékem je tetrajodotyronin (tyroxin). Účinný hormon – trijodotyronin – je převážně vytvářen v periferních tkáních dejodací tyroxinu. U části nemocných může být tato dejodace omezená a je vhodné zvážit podávání kombinované léčby tyroxin + trijodotyronin v poměru asi 13 : 1. Ostatní možnosti léčby tyreoidálními hormony jsou předmětem klinického výzkumu.

Klíčová slova: léčba substituční, suprese, tyroxin, trijodotyronin, perspektivní možnosti léčby.

Thyroid hormones in clinical practice

Thyroid hormones are widely used for substitution of hypothyroidism, in some cases for supresion of TSH level. For treatment thyroxine (tetrajodotyronin) is used in most of patients. When dejodation of thyroxine (productive of trijodothyronine) is supposed to be insufficient, the combination of thyroxine and trijodotyronine (13 : 1) should be considered. Several new methods of treatment with thyroid hormones are currently evaluated for clinical practice.

Key words: thyroxine, trijodothyronine, substitution of hypothyroidism, supresion of TSH level, new perspectives of treatment.

Interní Med. 2015; 17(4): 165–167

Úvod

Léčba hormonů štítné žlázy (HŠŽ) je prováděna již přes 100 let – užívaly se různé formy léků. V současné době HŠŽ patří mezi 10 nejčastěji podávaných léků. Obecně platí, že pokud je prováděna lege artis informovaným lékařem, je účinná a bezpečná. Vzniká tak dojem, že je bezproblémová a není nutno se jí podrobněji zabývat. Současné poznatky ale svědčí pro opak v řadě případů. Zřejmě je to dáno řadou faktorů. Roli hraje někdy nedostatek znalostí a zkušeností lékaře, který ji provádí, polymorbidita a polypragmatie u komplikovaného pacienta a nesporně problémy spolupráce s nemocným (compliance), která se obvykle zhoršuje při dlouhodobé léčbě.

Indikace léčby HŠŽ (tabulka 1)

Existují 2 hlavní strategie (1, 2):

- 1) **Substituční léčba:** jde o náhradu snížené funkce štítné žlázy tak, aby bylo dosaženo optimální saturace hormonů – laboratorní a klinická eutyreóza. Laboratorní hodnocení saturace se opírá především o stanovení TSH (tyreotropního hormonu hypofýzy) v krvi, event. i tyroxinu (T4) a v některých případech i trijodotyroninu (T3) – u obou tyreoidálních hormonů je lépe vyšetřovat volnou frakci (FT4 a FT3), i když se ukazuje, že ani volné frakce nedávají ve všech případech spolehlivé výsledky. Rozmezí normálních hodnot se liší podle použitých setů, naše normy uvádí tabulka 2.

Tabulka 1. Indikace léčby tyreoidálními hormony

- 1) **léčba substituční** – náhrada funkce štítné žlázy, cílem je dosažení eutyreózy
- 2) **léčba supresní** – potlačení sekrece TSH (tyreotropního hormonu hypofýzy) – cílem je zabránit stimulaci tumorózní tkáně
- 3) **ostatní indikace** (bezpečně neověřené)
 - léčba eufunkční strumy
 - izohormonální léčba (potlačení autoimunitní aktivity)
 - léčba syndromu sníženého T3/low T3 syndrom, sick (eu) thyroid syndrom
 - podpůrná léčba v psychiatrii (u hypothyreózy)

Tabulka 2. Rozmezí referenčních hodnot funkčních parametrů štítné žlázy

Parametr	Hodnoty	Změny u periferní hypothyreózy	Změny u periferní tyreotoxikózy
TSH	0,27–4,20 (mIU/l)	vyšší hodnoty	snížené hodnoty
FT4 (pmol/l)	12,0–22,0 (pmol/l)	vyšší hodnoty u tyreotoxikózy	nižší hodnoty u hypothyreózy
FT3	3,0–6,80 (pmol/l)	vyšší hodnoty u tyreotoxikózy	nižší (ev. normální) hodnoty u hypothyreózy

Pozn. Hodnoty se liší podle metodiky užívané v konkrétní laboratoři

- 2) **Supresní léčba (3):** slouží k potlačení sekrece TSH použitím suprafyziologických dávek HŠŽ s cílem potlačit růst tumorózní tkáně u diferencovaného karcinomu štítné žlázy (výjimečně i tkáně štítné žlázy). Tento postup vyvolává subklinickou hypertyreózu (suprese TSH při normální hodnotě FT4). V současnosti převládá trend k uvolnění supresní léčby – používání menších dávek levotyroxinu a na kratší dobu. Jen ve výjimečných případech se u vysoce rizikových pacientů s karcinomem štítné žlázy toleruje při supresní léčbě i mírné zvýšení FT4. Kromě sledování hodnot TSH a FT4 je nutné monitorování celkového stavu nemocného, zejména kardiovaskulární tolerance léčby (4).
- 3) **Méně časté a nejisté indikace (2, 5, 9, 10):**
 - a) **léčba eufunkční strumy**
Používají se obvykle dávky HŠŽ, které sníží hladinu TSH na dolní fyziologickou mez (0,25–0,35 mIU/l), jen výjimečně krátkodobě i supresi do 0,1 mIU/l. Není-li léčba účinná (nedojde k regresi žlázy o nejméně 30 % do 6 měsíců), není správné v ní pokračovat.
 - b) **izohormonální léčba**
Vychází z experimentálních dat (6), které svědčí pro pokles aktivity autoimunitního procesu po podávání hormonů postižené žlázy. Účinnost je nesporná v experimentu, v humánní medicíně je předmětem diskuze.

Tabulka 3. Dostupné preparáty tyreoidálních hormonů

Preparát	Forma	Výrobce	Obsah – účinnost látky
Eltroxin (tyroxin)	Tabl.	Glaxo	50, 100 ug
Euthyrox (tyroxin)	Tabl.	Merck (Serono – Merck)	50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 200 ug
Letrox (tyroxin)	Tabl.	Berlin-Chemie (Menarini)	50, 75, 100, 125, 150 ug
Cynomel (trijodotyronin)	Tabl.	Sanofi Aventis	0,025 mg

Pozn.: parenterální formy tyroxinu a trijodotyroninu (Henning) nejsou u nás registrované

Tabulka 4. Perspektivy zdokonalené léčby tyreoidálními hormony

Nové formy tyroxinu: gelové a tekuté v kapslích

Tyroxin pro parenterální aplikaci (nejdou u nás registrované)

Depotní preparáty trijodotyroninu

Deriváty a analoga tyreoidálních hormonů (18)

- c) léčba kritických stavů, podpůrná léčba v psychiatrii a kardiologii (7, 8)
Vychází z toho, že stresové vlivy a těžký celkový stav pacienta snižují hladinu trijodotyroninu (účinný tyreoidální hormon) do pásma hypotyreózy. Jde o adaptační mechanismus, který ale teoreticky může „přestřelit“ a nemocného ohrožovat. V současné době nejsou důkazy, že léčba HŠŽ prognózu vylepší, proto se rutinně nedoporučuje.

Účinné léky obsahující tyreoidální hormony

V minulosti se u nás používaly preparáty obsahující sušenou štítnou žlázu (Thyreoidin) nebo extrahovaný tyreoglobulin. Sušená štítná žláza se dosud vzácně užívá v USA, u nás není dostupná.

Celosvětově převládlo používání syntetického tyroxinu (T4), který je identický s hormonem vylučovaným štítnou žlázou. Je k dispozici s koncentrací T4 v širokém rozmezí (25–200 ug) od různých firem. Přehled dostupných preparátů viz tabulka 3. Existují i parenterální formy, které ale u nás nejsou dostupné. Mimořádně lze dovést například ampule firmy Henning.

Štítná žláza nevyklučuje jen tyroxin (tetrajodotyronin), ale i trijodotyronin (v poměru 8–13:1), který je vlastním účinným hormonem a tvoří se převážně v periferních tkáních dejodací tyroxinu. Převážná většina nemocných profituje z léčby samotným T4 (odhadem 85 % léčených). U osob s přetrvávajícími známkami hypotyreózy je možno přejít na kombinaci T4:T3. Existují data, která svědčí o tom, že u řady nemocných plná substituce tyroxinem nevede k plné úpravě hypotyreózy, ale je nutno přidávat i trijodotyronin. Podle literárních údajů jde o 10–15 % nemocných.

Experti ETA (Evropská tyreoidální asociace) doporučují podávat kombinovanou léčbu s poměrem T4:T3 asi 20–13:1. U nás dříve dostupné kombinované preparáty (Novothyral Merck a Thyreotom Berlin Chemie) měly poměr T4:T3 = 4:1, který neodpovídá fyziologickým hodnotám (6, 11).

U nás není žádný preparát obsahující trijodotyronin v běžném režimu k dispozici, Cynomel s obsahem 25 ug trijodotyroninu v jedné tabletě je přístupný ve specifickém léčebném programu, není hrazen pojišťovnou. Při přechodu ze samostatného T4 na kombinovaný preparát se doporučuje místo 100 ug T4 přejít na poměr 85 ug T4 a 15 ug T3 (v praxi ½ tablety preparátu Cynomel denně, event. násobky. ETA doporučuje vyhradit tuto léčbu zatím pro specializovaná pracoviště. Neodborně prováděná léčba trijodotyroninem (T3) může být spojena s riziky kardiovaskulárních chorob a při těžkých celkových chorobách (11, 14, 16).

Perspektivy léčby tyreoidálními hormony (12, 13, 15)

Současný stav je sice vyhovující pro většinu pacientů, ale není ideální. Perspektivy dalšího vylepšování jsou následující:

1) **Nové lékové formy T4 (12, 13)**

Resorpce T4 z tablet se běžně uvádí na hodnotě 80 % podané dávky. Může být porušena u chorob GIT, interference s jinou léčbou a také vlivem potravy. Proto se doporučuje podávat tablety s T4 nalačno a samostatně, minimálně ½ hodiny před jídlem a jinými léky a zapíjet pouze čistou vodou. Alternativně lze lék podávat na noc nejdříve 4 hodiny po posledním jídle.

Nověji se začínají používat gelové nebo tekuté formy T4, které se lépe vstřebávají při chorobách GIT (gastritida s achlorhydrií, melabsorpční syndromy atd.). V současné

době nejsou tyto formy (např. Tiroxint IBSA) u nás k dispozici.

2) **Formy T4 k parenterální aplikaci**

Existují formy T4 a T3 pro i.v. a pro i.m. aplikaci. Jsou užitečné u hypotyreózního kómatu a u osob, kde perorální aplikaci neumožňuje celkový stav nebo lokální nález na krku. Mají bohužel krátkou expirační dobu a je nutno je zajišťovat individuálně dle potřeby. Vyrábí je např. firma Henning.

3) **Depotní preparáty trijodotyronin T3**

Zkouší se různé formy vázaného T3 s pomalým uvolňováním z nosičů. Výhodou je možnost aplikace 1x denně (běžný trijodotyronin je vzhledem ke krátkému poločasů nutné podávat nejméně 2x, lépe 3x denně).

4) **Deriváty a analoga tyreoidálních hormonů**

Hormony štítné žlázy se váží na 2 druhy receptorů (TRα a TRβ), které jsou zastoupeny odlišně v různých orgánech. Vazba na odlišné receptory vyvolává odlišné účinky v periferních tkáních. Větší afinita k TRα či TRβ by tudíž mohla akcentovat specifické efekty např. na metabolismus tuků (vazba na TRβ) nebo na kardiovaskulární systém (vazba na TRα). Podobně by bylo možno uvažovat o blokádě TRα nebo TRβ např. protilátkami nebo specifickými blokátory (analogue s blokádou angiotenzinových receptorů). Existují studie o příznivém vlivu diiodotyroninu (Tβ) na lipidový metabolismus. Výsledky nejsou jednoznačné.

Uvedené možnosti jsou jistě perspektivní, ale pro klinickou praxi zatím vzdálené.

Existovaly i sporné indikace léčby tyreoidálními hormony, např. podávání trijodotyroninu (T3) v léčených algoritmech obezity (20, 21), od čeho bylo dnes již zcela upuštěno.

Rovněž panují odlišné zvyklosti v léčbě subklinické hypotyreózy ve stáří, u pacientů s chronickým netyreoidálním onemocněním a u dětí (22). V těchto případech je v poslední době stále zřetelnější trend dříve velmi rozšířenou léčbu nepodávat a pacienta pouze sledovat.

Literatura

1. Zamrazil V. Onemocnění štítné žlázy v klinické praxi POSTGRAD MED 2013; 15: 720–729.
2. Zamrazil V. Hypotyreóza v Stárka L. (ed) Lékařské repertorium Endokrinologie, Praha, Triton 2010: 144–147.
3. Vlček P. Nádory štítné žlázy v Stárka L. (ed) Lékařské repertorium Endokrinologie, Praha, Triton 2010: 150–153.
4. Joukals J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the

treatment of hypothyroidism Thyroid 2014; 24: 1670–1751.

5. Garber JR, Cobin PH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults Thyroid 2012; 22: 1200–1233.

6. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JL, Gomez-Bueno M: Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism. Ann Intern Med 2005; 142: 412–424.

7. Melis L, Vanden berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in clinical illness Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25: 745–757.

8. Vanden Berge G. Non-thyroid illness in the ICU: a syndrome with different faces Thyroid 2014; 24: 1456–1465.

9. Balhara B, Misra M, Levitsky LL. Clinical monitoring guidelines for congenital hypothyroidism J Pediatr 2011; 158: 532–537.

10. Wartofsky L. Levotyroxine therapy for hypothyroidism Arch Internal Med 2005; 165: 1683–1684.

11. Wiersinga W, Duntas LA, Fadeyev VV, et al. ETA guidelines: The use of LT4+LT3 in the treatment of thyroidism Eur Thyroid 2012; 1: 55–71.

12. Bervenga S, Bartolone L, Pappalardo MT, et al. Altered intestinal absorption of levothyroxine caused for coffee Thyroid 2008; 18: 293–301.

13. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when concomitant coadministration with various calcium formulas Thyroid 2011; 21: 483–480.

14. Grosinski-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, et al. Thyroxine a triiodothyroxine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2592–2599.

15. Wiersinga WM. Paradigm shift in thyroid replacement therapies for hypothyroidism Nt Rev Endocrinol 2014; 10: 164–174.

16. Nygaard B. 2012 ETA guidelines: The use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism ETA MERCK SYMPOSIUM, PISA 2012.

17. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in Hypothyroidism J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3466–3473.

18. Merubu Ayers SD, Winnier G, Webb P. Thyroid hormone analogues: where do we stand in 2013? Thyroid 2013; 23: 1333–1344.

19. Hollenberg AN, Jameson JR: metabolism of thyroid hormone action s. 1861–1872 v Endocrinology 5. vydání J. De Groot LJ, Jameson JL (ed) Elsevier Saunders, Philadelphia 2006.

20. Karmisholt J, Andersen S, Lauberg P. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body weight associated with myxedema J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: E99–E103.

21. Rivlin TLS: Therapy of obesity with hormones New Engl J Med 1975; 292: 26–29.

22. O Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood Arch Dis Child 2011; 96: 280–284.

Článek přijat redakcí: 28. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 15. 6. 2015

prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.

Endokrinologický ústav Praha
Subkatedra endokrinologie IPVZ Praha
Národní 8/139, 114 96 Praha 1
vzamrazil@endo.cz
