

častěji u žen a její výskyt stoupá s věkem. Prevalence CLT se odhaduje kolem 5–10 % (2). Mezi časté příčiny hypotyreózy dále patří stavy po operaci štítné žlázy a po terapii radiojódem, farmakologicky indukovaná hypotyreóza (např. amiodaron, „check point inhibitory“, lithium) anebo pozdější fáze subakutní či poporodní tyreoiditidy.

Základem terapie hypotyreózy je podávání tyreoidálních hormonů, v dnešní době prakticky jen levotyroxinu. V ojedinělých případech, pokud samotný levotyroxin nestačí, může být do terapie přidán i trijodotyronin (T3). Kombinační terapie však nemá oporu v současných doporučených postupech a měla by být vyhrazena pouze pro ojedinělé případy, kdy přetrvává symptomatologie hypotyreózy i po normalizaci tyreostimulačního hormonu (TSH) při terapii levotyroxinem (3). Monoterapie levotyroxinem je tedy v současné době metodou volby v terapii hypotyreózy.

Fyziologický poměr tyreoidální sekrece tyroxinu (T4) : T3 je asi 14 : 1. T4 však funguje především jako prohormon, který je dále v periférii pomocí enzymů zvaných dejodázy upravován na hormonálně výrazně aktivnější T3.

V minulosti byly v terapii hypotyreózy využívány preparáty vyrobené ze sušených živočišných štítných žláz. Jejich hlavní nevýhodou byla kolísající koncentrace hormonů a s tím spojené obtížné nastavení substituční dávky léku. Tyto preparáty jsou sice stále v některých zemích dostupné, ale jejich využití je již minimální. Od 60. let minulého století je postupně nahradil synteticky připravený levotyroxin. Levotyroxin byl poprvé uměle syntetizován v roce 1927 (4), výrazněji se začal rozšiřovat až od konce 60. let minulého století a dnes patří k nejčastěji předepisovaným lékům na celém světě. Například v USA byl v roce 2019 levotyroxin druhým nejčastěji předepisovaným lékem s celkovým počtem více než 100 milionů předepsaných balení (5).

Chemická struktura

Levotyroxin je synteticky připravená levotočivá forma T4, má tedy stejnou strukturu a účinek jako přirozený hormon. Chemicky je tvořen dvěma zbytky aminokyseliny tyrozinu, na kterých jsou navázány 4 atomy jódu. Chemický vzorec levotyroxinu je uveden na obrázku 1.

Mechanismus účinku

Levotyroxin je v České republice dostupný pouze v perorální formě. Existují i transdermální a parenterální preparáty, ty však u nás nejsou standardně dostupné.

Po podání per os se levotyroxin vstřebává téměř výlučně v horní části zažívacího traktu, především v proximálním tenkém střevě. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo asi 5–6 hodin po požití. Obvykle se vstřebává 70–80 % užití dávky (6). Vstřebávání levotyroxinu může být ovlivněno přítomností stravy v zažívacím traktu a závisí na kyselosti žaludeční šťávy. Při zahájení terapie levotyroxinem je tedy nutné pacienty poučit o správném užívání léku. Pacienti by měli levotyroxin užívat ráno nalačno, odděleně od ostatní medikace, tablety zapíjet pouze vodou a poté minimálně 30 minut nejíst. Druhou možností je večerní užití po minimálně čtyřhodinovém lačnění (7), to je však pro většinu pacientů méně komfortní. Problematické vstřebávání může být i u pacientů, kteří užívají medikamenty snižující kyselost žaludečních

šťáv. V dnešní době jde především o často předepisované blokátory protonové pumpy. Při jejich nasazení se můžeme často setkat u dosud dobře substituovaného jedince s rozvojem hypotyreózy a s nutností úpravy dávky levotyroxinu.

Po vstřebání ze zažívacího traktu se v plazmě více než 99 % levotyroxinu naváže na transportní bílkoviny (TBG-tyroxin binding globulin, transthyretin, albumin). Přibližně 0,3 % plazmatického levotyroxinu je ve volné, biologicky aktivní formě. Levotyroxin má velmi dlouhý biologický poločas (až 7 dní), který teoreticky umožňuje i dávkování v delších než jednodenních intervalech.

Hormonální aktivita T4 je výrazně nižší v porovnání s trijodotyroninem (T3), ten vzniká v periferních tkáních působením dejodáz – enzymů, které z T4 odštěpí jeden atom jódu za vzniku T3. T3 je následně uvolněn do krevního oběhu, kde je opět navázán na transportní proteiny. Biologický efekt tyreoidálních hormonů je převážně zprostředkován vazbou volného T3 na intracelulární receptory pro tyreoidální hormony, tento komplex se následně váže na cílové oblasti DNA a reguluje genovou expresi (viz Obr. 2) (8). Tímto mechanismem je regulována i zpětnovazebná suprese pituitární sekrece TSH.

Mechanismus periferní dejodace prohormonu T4 na aktivní T3 přidává další možnost, jak reagovat na aktuální potřeby T3 v organismu. Změna aktivity periferních dejodáz vede ke změně koncentrace hormonálně aktivního T3. Například vzestup koncentrace T4 v periferních tkáních dejodázy inhibuje. Díky tomuto mechanismu nevyvolá krát-

Obr. 1. Chemická struktura levotyroxinu (T4) a trijodotyroninu (T3)

