

kombinační antituberkulotická terapie zahrnující rifampicin v dávce 600 mg denně (podrobnosti viz Tab. 1).

V prosinci 2023, po devíti měsících souběžné terapie, byla při laboratorní kontrole zjištěna závažná dekompenzace hypotyreózy s hodnotou TSH 58,0 mIU/l a poklesem volného tyroxinu (fT4) na 10,83 pmol/l (norma 11,5–22,7) (viz Tab. 2). Vzhledem k tomuto nálezu byl dne 20. 12. 2023 o konzultaci požádán klinický farmaceut s cílem posoudit možnost lékové interakce, která vede ke snížení účinnosti substituční léčby levothyroxinem a navrhnout optimalizaci farmakoterapie.

Analýza problému a zhodnocení literatury

Klinická otázka se tedy soustředila na potvrzení kauzality mezi podáváním rifampicinu a selháním substituční léčby a na stanovení optimální strategie managementu. Byla provedena rešerše v databázích UpToDate Lexidrug®, Stockley's Drug Interactions®, a bibliografická databáze PubMed a Google Scholar. Dále byl konzultován endokrinolog naší instituce.

Důkazy o interakci jsou komplexní a ne zcela jednoznačné. Dostupná literatura popisuje několik případů a studií, které naznačují, že rifampicin může ovlivnit účinnost substituční léčby levothyroxinem:

- Kazuistiky popisují snížení účinnosti levothyroxinu při současném podávání rifampicinu. Například u pacientky s Turnerovým syndromem po totální tyreoidektomii došlo k výraznému poklesu hladin T4 a zvýšení TSH po nasazení rifampicinu, i když klinické příznaky hypotyreózy se neobjevily (9). Další kazuistické sdělení popisuje pacientku po totální tyreoidektomii, která vyžadovala téměř dvojnásobné zvýšení dávky levothyroxinu během léčby rifampicinem pro infekci *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), přičemž po vysazení rifampicinu se dávka postupně vrátila na původní hodnoty, což potvrzuje významný vliv rifampicinu na metabolismus hormonů štítné žlázy a nutnost pečlivého monitorování funkce štítné žlázy (10). Jiný případ také zaznamenal pokles TSH po vysazení rifampicinu, což naznačuje reverzibilní účinek (11).
- Retrospektivní analýza pacientů léčených levothyroxinem ukázala, že po zahájení léčby rifampicinem došlo k více než desetinásobnému nárůstu mediánu TSH. U 26 % pacientů s hypotyreózou bylo nutné zvýšit dávku levothyroxinu (12).
- Farmakokinetická studie u zdravých dobrovolníků paradoxně ukázala, že jednorázové podání rifampicinu (600 mg) spolu s vysokou dávkou levothyroxinu (1 000 µg) vedlo ke snížení AUC levothyroxinu o 25 %. Autoři spekulují o vlivu na transportní proteiny (např. OATP), ale klinický význam tohoto nálezu zůstává nejasný (13).

Přes nekonkluzivní data je tedy zřejmé, že rifampicin může ovlivnit hladiny hormonů štítné žlázy. Rifampicin je známý nespecifický induktor jaterních enzymů, zejména CYP450, což může vést ke zvýšenému metabolismu levothyroxinu. Kromě toho může ovlivňovat transportní proteiny (např. OATP, P-gp), které se podílejí na absorpci a distribuci hormonů štítné žlázy (13). Experimentální studie u lidí a zvířat ukázaly, že rifampicin může zvyšovat metabolickou clearance T4 a T3, pravděpodobně indukci jaterních enzymů a zvýšením biliární exkrece (14).

Zatímco zdraví jedinci mohou být schopni tento vliv kompenzovat, u pacientů s hypotyreózou, kteří jsou plně závislí na exogenním přívodu hor-

monů, tato schopnost chybí. Proto klinické doporučené postupy (American Association of Clinical Endocrinologists AACE / American Thyroid Association ATA) explicitně doporučují monitorovat TSH a zvažovat úpravu dávky každých 4 až 8 týdnů po zahájení nebo ukončení farmakoterapie léčivy, které mohou ovlivnit metabolismus levothyroxinu, jako např. rifampicin (14).

Navržená intervence a její implementace

Na základě zhodnocení publikovaných důkazů byla dekompenzace hypotyreózy u pacientky přičtena primárně indukčnímu efektu rifampicinu vedoucímu ke zvýšené metabolické clearance, tj. zvýšené inaktivaci T4 a zkrácení biologického poločasu levothyroxinu. Zároveň však nelze vyloučit, že změny v absorpci levothyroxinu mohou hrát také roli, protože rifampicin alteruje transportéry střevní sliznice (15, 16). Po konzultaci s endokrinologem byla navržena následující opatření:

Optimalizace farmakoterapie levothyroxinem:

- Navýšení denní dávky levothyroxinu sodného ze 125 µg na 150 µg.
- Empiricky zvážit změnu lékové formy z tablet na měkké želatinové tobolky (Syntroxine cps mol) s cílem zajistit predikovatelnější a stabilnější absorpci levothyroxinu. Tato změna je v souladu s doporučeními, která navrhuje použití moderních lékových forem (roztok, měkké tobolky) u pacientů s rizikem zhoršené absorpce levothyroxinu, například vlivem souběžně podávaných interagujících léčiv nebo jídla (15). Měkké tobolky, kde je léčivá látka již rozpuštěna, obcházejí problematickou fázi disoluce tablety v žaludku, která je závislá na pH, a tím snižují variabilitu vstřebávání (15,16).
- Změna doby podání na večer, nalačno, pro minimalizaci interakce s ranním podáním rifampicinu na úrovni gastrointestinální absorpce.

Plán monitorace a edukace

- Doporučení laboratorní kontroly TSH a fT4 za 8 týdnů.
- Edukace pacientky o nutnosti sledování symptomů a nežádoucích účinků antituberkulotik, zejména oftalmologických projevů u ethambutolu.

Navržená intervence byla akceptována a implementována. Následný klinický a laboratorní vývoj potvrdil správnost zvoleného postupu (viz Tab. 2).

Pohled pacienta

Obecně se snažím své zdravotní potíže zvládat a příliš si nestěžuji – stejně tomu bylo i během léčby plicního onemocnění, které bylo odhaleno náhodně, bez jakýchkoli příznaků. Byla jsem hospitalizována na Plicní klinice FN Hradec Králové od 21. do 27. února 2023 kvůli vyšetření plic. Na základě výsledků mi byla diagnostikována plicní mykobakteriíza a zahájena antituberkulotická léčba. Od 21. března 2023 jsem užívala kombinaci léků Klacid, Benemycin a Sural, a to až do září 2024 – tedy celkem 1,5 roku. Dlouhodobě také užívám Euthyrox.

Během léčby jsem pociťovala tíhu v žaludku, později se přidala výrazná únava a noční pocení. Přesto jsem se snažila zůstat aktivní – pracovala jsem na zahradě, chodila na turistiku, jezdila na kole. Na podzim 2023 se únava zhoršila, ráno jsem se budila velmi vyčerpaná a objevily se ranní průjemy, které jsem přičítala dlouhodobému užívání antituberkulotik.