proLékaře.cz | 25.11.2026

Vliv antiepileptik na homeostázu hormonů štítné žlázy

The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormone homeostasis

Souhrn

Diskuse o vlivu antiepileptik (AE) na homeostázu hormonů štítné žlázy (ŠŽ) začala na počátku 60. let 20. století. Ukazuje se, že pouze AE, která patří mezi enzymatické induktory (AE-IND), jmenovitě fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin a oxkarbazepin, mají charakteristický vliv na homeostázu hormonů ŠŽ, který spočívá v poklesu jejich hladin. Nemocní, kteří nejsou léčeni pro onemocnění ŠŽ, zůstávají během medikace AE-IND eutyroidní a nevyžadují T4-substituční léčbu. Nemocní s hypofunkční/afunkční ŠŽ jsou po expozici AE-IND ohroženi významným rizikem dekompenzace hypotyreózy mechanizmem farmakokinetické interakce AE-IND s T4(T3) substituční terapií. Maximum tohoto rizika lze očekávat přibližně v období prvních 2 měsíců po zahájení medikace AE-IND; jsou zmíněna specifika klinického přístupu k těmto nemocným. V případě ostatních antiepileptik je vliv na homeostázu hormonů ŠŽ nevýrazný, popřípadě práce na toto téma chybí, či jsou pouze ve formě kazuistických sdělení.

Abstract

The discussion concerning the effect of antiepileptic drugs (AEDs) on thyroid (TH) hormone homeostasis began as early as in the 1960's. Hormone levels have been shown to decrease only in the case of AEDs – enzymatic inductors (AEDs-IND), namely phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine and oxcarbazepine. Patients who are not treated for a thyroid disease remain euthyroid during AEDs-IND medication and do nor require T4(T3) replacement therapy. Patients with TH hypofunction / non-function are exposed to a considerable (approximately 30 %) risk of hypothyreosis decompensation through the mechanism of pharmacokinetic interaction of AED's-IND with T4 (T3) replacement therapy after the exposure to AED's-IND. The maximum of this risk can be expected during the initial 2–5 weeks after the start of AED's-IND medication; specific traits of clinical approach to such patients are mentioned, too. As for the other antiepileptic drugs, the effect on thyroid hormone homeostasis is but of a minor degree, or there are not enough studies on this topic or the existing ones only have the form of case study communications. There are virtually no studies on correlation between the cognitive functions and the thyroid function parameters in patients taking AED's-IND.

J. Šimko[1], J. Horáček[2]

[1] Neurologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové a Neurologická ambulance, Rychnov nad Kněžnou,
[2] II. Interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

✉
MUDr. Julius Šimko, Ph.D.
Neurologická klinika LF UK a FN,
Hradec Králové
Nezvalova 265
500 05 Hradec Králové
e-mail: j.simko@wo.cz

Přijato k recenzi: 17. 1. 2007
Přijato do tisku: 2. 4. 2007

Klíčová slova

antiepileptika – enzymatická indukce – hypotyreóza

Key words

antiepileptic drugs – enzymatic induction – hypothyreosis

proLékaře.cz | 25.11.2026

Od 30. let 20. století do roku 1978 byla postupně zavedena do lékařské praxe tzv. „klasická antiepileptika" (resp. I. a II. generace antiepileptik): fenobarbital (PB), fenytoin (PHT), primidon (PRM), etosuximid (ESM), sultiam, karbamazepin (CBZ) a valproát sodný (VPA).

„Nová antiepileptika" (resp. III. generace antiepileptik) vstupují do klinické praxe v r. 1989, kdy je v USA uveden na trh vigabatrin, po kterém v poměrně rychlém sledu následují felbamát (FBM), gabapentin, lamotrigin, topiramat (TPM), tiagabin, oxkarbazepin (OCBZ), levetiracetam, zonisamid a pregabalin.

Nesporným přínosem nové generace antiepileptik (AE) v porovnání s klasickými AE je především jejich všeobecně lepší snášenlivost a menší množství lékových interakcí. Ačkoli některé studie poukazují na širší spektrum účinku nových AE, jejich vyšší účinnost při léčbě epilepsie doposud prokázána nebyla [1,2].

Z kontextu prací věnujících se tématu vlivu AE na hormonální homeostázu či tématu farmakokinetických interakcí antiepileptik (AE) vyplývá klíčový význam enzymatické indukce/inhibice. Především od AE-induktorů (AE-IND) či AE-inhibitorů (AE-INH) můžeme očekávat klinicky signifikantní ovlivnění homeostásy xenobiotik/léků a některých endogenních látek [3,4].

AE a homeostáza hormonů štítné žlázy (ŠŽ)

Poznámka k mechanizmu ovlivnění homeostázy hormonů ŠŽ AE medikací

Konzistentní informace stran mechanizmu ovlivnění homeostázy hormonů ŠŽ poskytují pouze práce sledující vliv AE-IND staré generace (PB,PRM,PHT a CBZ) na parametry funkce ŠŽ. V případě AE nové generace práce na toto téma buď zcela chybí nebo jsou pouze ojedinělé [5].

Zpočátku byla zvažována role kompetice AE, jmenovitě CBZ a PHT s tyroxinem (T4) o vazebná místa tyroxin vážícího globulinu (TBG) [6,7], ovšem její význam byl zpochybněn: terapeutické dávky PHT nemají významný vliv na vazbu hormonů ŠŽ s TBG [8]; pokles koncentrace T4 v souvislosti s medikací PHT byl 10krát vyšší in vivo, nežli bylo možno předpokládat dle výsledků studia efektu PHT na vytěsnění T4 z jeho vazebných míst in vitro [9]; ani pokles vazebné kapacity v souvislostí s medikací CBZ/ PHT nebyl prokázán – hladina TBG povětšinou nebyla těmito induktory ovlivněna [7,9,10]. Následoval „pohled metabolický".

Hormony ŠŽ jsou eliminovány dejodací a tzv. nedejodativní cestou, tzn. konjugací (s kyselinou glukuronovou a sulfáty), deaminací či dekarboxylací [11]. V případě zdravých dobrovolníků po expozici PHT byla zjištěna zvýšená eliminace T4 močí i stolicí [9]; v případě substitučně léčených pro hypotyreózu se příčinou poklesu celkového tyroxinu (TT4), celkového trijodotyroninu (TT3), volného tyroxinu (FT4) a volného trijodotyroninu (FT3) během medikace PHT jevila zvýšená eliminace T4 stolicí, a to především v souvislosti s akcelerací nedejodativní cesty, dále pak pokles intestinální absorpce orálně podávaného L-T4 [7]. CBZ a PHT sice aktivitu I 5'-dejodázy zvyšují [12], ovšem jak je patrno z výše uvedeného, ovlivnění dejodativní cesty, není v tomto případě podstatné, což podporují i výsledky studie aktivity dejodáz v případě ostatních mikrosomálních induktorů [13]. Deaminace a dekarboxylace hormonů ŠŽ je katalyzována cytochromem P450 a lze předpokládat její ovlivnitelnost induktory [14]. Literární údaje ohledně významu těchto cest eliminace hormonů ŠŽ v kontextu expozice AE-IND ovšem chybí. Nepravděpodobnost indukce cytochromu P450 jako příčiny alterace homeostázy hormonů ŠŽ je patrna z následujících zjištění: v případě studie zabývající se efektem dlouhodobé medikace OCBZ na funkci ŠŽ nebyla zjištěna korelace mezi hladinami hormonů ŠŽ v séru a hladinami γ-glutamyl transferázy u mužů užívajících CBZ nebo OCBZ a sérové hladiny hormonů ŠŽ byly obdobné u obou skupin pacientů, navzdory vyššímu potenciálu CBZ stran enzymatické indukce cytochromu P450 [15]; poté co byl CBZ nahrazen OCBZ, plazmatický poločas antipyrinu se prodloužil a jeho clearance poklesla následkem odeznění indukce cytochromu P450 [16], i přesto však byla medikace OCBZ spojena s obdobnými změnami hladin hormonů ŠŽ jako medikace CBZ [15]. Význam indukce cytochromu P450 v případě ovlivnění hladin hormonů ŠŽ u AE-IND tedy nebude velmi pravděpodobně směrodatný.

Ukazuje se, že základní příčinou poklesu koncentrace hormonů ŠŽ v souvislosti s medikací induktory je velmi pravděpodobně indukce glukuronidace (UDP-GT) [5,17–19] přičemž s elevací tyreotropinu (TSH) jsou zřejmě spojeny především induktory glukuronidace T3 [19].

Možnosti interference AE-IND s funkcí hypofýzy: odpovědi TSH na stimulaci thyrotropin-releasing hormonem (TRH) jsou u pacientů medikujících AE-IND normální [20–22,24,25] nebo jen s lehkou abnormitou [23,26]. Klinicky významné ovlivnění funkce hypofýzy těmito léky se tedy nezdá pravděpodobné. Závislost změn hladin hormonů ŠŽ na koncentraci protilátek proti tyreoperoxidáze a/nebo tyroglobulinu nebyla zjištěna, nepředpokládá se tedy ani ovlivnění funkce ŠŽ autoimunitním mechanizmem [15], s výjimkou kazuistických případů – viz ESM.

Vliv AE-INH na homeostázu hormonů ŠŽ je nevýrazný a pravděpodobně klinicky nevýznamný, viz níže – VPA.

Z výše uvedeného vyplývá, že s ohledem na homeostázu xenobiotik a některých endogenních látek, mezi nimi i hormonů ŠŽ, je vhodné rozdělit AE nikoli na stará a nová, ale na AE-IND, AE-INH a AE, která jsou stran enzymatických systémů neutrální, tedy jejichž podávání není spojeno s enzymatickou indukcí, resp inhibicí.

Antiepileptika-induktory

Je ve všeobecném povědomí, že mezi významné AE-IND patří PB, PRM, PHT a CBZ. Ovšem též některá z nových antiepileptik – FBM, OCBZ a TPM mají, byť nižší, potenciál rozvoje enzymatické indukce, který například v kontextu interference s hormonální kontracepcí může být klinicky významný [27].

AE-IND I. a II. generace (PB,PRM,DPH a CBZ)

Z četných referencí vyplývá:

1. Vždy dochází k poklesu hladin TT4 a FT4; efekt na hladinu TT3 a FT3 je variabilní; nedochází k signifikantní změně hladiny TSH – nemocní zůstávají eutyroidní [23,28,29, 31–33,35,36]. Jak je patrné z výsledků prací monitorujících FT4,TT4, TSH v prvních týdnech medikace [7,9,20] dochází k poklesu hladin tyroidálních hormonů již v průběhu prvních 2 týdnů po zahájení medikace. Tento, poměrně časný efekt, je kompatibilní

proLékaře.cz | 25.11.2026

s rychlým nástupem enzymatické indukce [37,38]. Přibližně do 5 týdnů po zahájení medikace AE-IND je již nastolen nový ustálený stav (steady-state), který zůstává dlouhodobě nenarušen, jak ukazuje 5leté sledování hladin TT4 a FT4 u nemocných medikovaných CBZ [16].

Řada prací v souvislosti s medikací AE-IND I. a II. generace nachází mezi sledovanými významný podíl pacientů s poklesem TT4, FT4 pod referenční rozmezí při normálních hodnotách bazálních nebo TRH-stimulovaných hladin TSH [15,16,21,22,29,33]. Argumentem pro tento dlouhé roky trvající paradox nízkých sérových koncentrací FT4 a FT3 u zjevně eutyroidních nemocných léčených CBZ, resp. PHT bývá uváděna laboratorní chyba komerčního kitu s podhodnocením hladin FT3, FT4 [39].

Nepříliš četně nacházíme zmínky o lehké elevaci TSH v souvislosti s poklesem hladin hormonů ŠŽ během medikace AE-IND, resp. o hyperdynamické odpovědi hladin TSH na TRH [30,34,40,41], přičemž metodiky těchto studií nevylučují možnost náhodného zařazení pacientů s onemocněním ŠŽ do sledovaných souborů – parametry funkce ŠŽ nebyly vyšetřeny před zahájením AE medikace.

Klinický význam poklesu hladin hormonů ŠŽ v souvislosti s medikací AE-IND je nejistý. Podrobné studium parametrů závislých na funkci ŠŽ u pacientů léčených dlouhodobě CBZ a/nebo PHT vedlo k závěru, že u těchto nemocných nedochází ke klinicky významným změnám a T4 substituční léčbu u těchto pacientů tedy nelze všeobecně doporučit [24]. Obdobný závěr vyplývá i z přehledu věnovanému otázce léčby subklinických poruchu funkce ŠŽ [42].

Lze tedy konstatovat, že pokud nemocný netrpí onemocněním ŠŽ, je pravděpodobnost rozvoje hypotyreózy v souvislosti s medikací AE-IND prakticky rovna nule – v literatuře lze nalézt pouze jednu nemocnou [43].

Zásadně odlišná situace ovšem nastává v případě pacientů léčených T4 substituční léčbou pro hypofunkční/afunkční ŠŽ.

Enzymatická indukce navozená AE-IND má za následek rychlejší eliminaci tyreoidálních hormonů, kterou ŠŽ v případě těchto nemocných není schopna kompenzovat. Zda dojde, či nedojde k rozvoji klinické hypotyreózy pak závisí na stupni zachovalé funkce ŠŽ a pravděpodobně též na enzymatickém fenotypu daného pacienta. Literární data řešící tuto otázku, tzn. otázku „individualizace rizika" klinicky manifestní hypotyreózy u nemocných T4 substitučně léčených, chybí.

Pouze 4 práce doposud sledovaly hladiny hormonů štítné žlázy po expozici AE–IND u pacientů substitučně T4 léčených [44–47]: 2 z těchto prací po expozici PHT [44, 45], 2 po expozici CBZ [46,47].

Co se týká zhodnocení rizika rozvoje hypotyreózy v souvislosti s PHT, resp. CBZ, je validita prací 44, 45 a 47 (které mimochodem riziko hypotyreózy nereferují), nízká z následujících důvodů: práce 44 a 45 nemohly posoudit případný rozvoj hypotyreózy pro příliš krátký interval sledování (2 týdny); v případě práce 47 je délka sledování též poměrně krátká (3 týdny) a navíc soubor pacientů není dostatečně reprezentativní (byl zařazen nemocný s adenomem hypofýzy s hodnotou TSH 75 mIU/l, z celkového počtu 9 nemocných mělo 8 nemocných hodnoty FT4 nad referenčním rozmezím již před zahájením medikace CBZ, pravděpodobně následkem vysoké dávky T4 – hodnota mediánu dávky T4 substituční léčby byla 200 μg/d).

Pouze De Luca et al [46], kazuistická sdělení [48,49] a sledování souboru substitučně T4 léčených zvířat [50] upozorňují na možnost významného rizika farmakokinetické interakce AE–IND (konkrétně CBZ a PHT) s T4 substituční terapií. De Luca et al [46] sledovali změnu parametrů funkce štítné žlázy u 5 dětí léčených T4-substituční léčbou pro primární hypotyreózu. Hladiny hormonů štítné žlázy byly hodnoceny před a 2 měsíce po zahájení medikace CBZ. Byl zjištěn signifikantní pokles hladin TT4, FT4, přičemž u 3 dětí byl pokles hladin hormonů štítné žlázy provázen poměrně výrazným vzestupem TSH nad referenční mez. Hodnoty TSH u těchto 3 dětí byly po 2 měsících terapie CBZ: 10; 17,8; resp. 18,5 mI U/l.

Blackshear et al [48] referují kazuistiku 32leté ženy na T4 substituční terapii, u které se 2 měsíce po zahájení terapie PHT rozvinula klinická symptomatika hypotyreózy (TSH 21 mI U/l), s odezněním po zvýšení dávky T4 substituční terapie.

S farmakokinetickou interakcí mezi AE-IND a T4 substituční terapií jsme se setkali také. Jednalo se o 72letou nemocnou léčenou T4 substituční terapií 100 mg/den (Euthyrox), která byla hospitalizována na Neurologické klinice FN v Hradci Králové pro ischemickou CMP v povodí pravé vnitřní karotidy. V den přijetí bylo nutné zahájit parenterální léčbu PHT z důvodu konvulzivního epileptického statu. Po bolusovém podání PHT došlo k plné regresi konvulzí, které se již dále neobjevily. Proto byl PHT 4. den vysazen a nemocná byla převedena na CBZ per os (4. den hospitalizace 400 mg/den, od následujícího dne po celou hospitalizace 800 mg/den). Parametry funkce štítné žlázy v den přijetí byly normální. 14. den hospitalizace ovšem vykazoval laboratorní nález obraz primární hypotyreózy: TSH 43,5 mI U/l, FT4 6,29 pmol/l, FT3 neměřitelný. Dávka L-tyroxinu byla zvýšena ze 100 na 200 mg/den, přesto 18. den hospitalizace laboratorní nález vykazoval progresi hypotyreózy: TSH 91,4 mI U/l, FT4 3,73 pmol/l, FT3 neměřitelný. Klinická diagnostika hypotyreózy byla obtížná vzhledem k základnímu onemocnění, jehož průběh nebyl příznivý. 30. den hospitalizace nemocná umírá na urosepsi [49].

Tato kazuistika nám byla podnětem pro realizaci prospektivní studie [51] sledující po dobu 7 týdnů parametry funkce ŠŽ po expozici CBZ, kde na jedné straně byl soubor A (pacienti bez onemocnění štítné žlázy, n = 19), na druhé pak soubor B (nemocní substitučně léčení pro Hashimotovu tyroiditidu, n = 10). U souboru A jsme, ve shodě s výše uvedenými literárními údaji zaznamenali signifikantní pokles hladiny TT4, a to od 1. týdne sledování, dále pokles hladiny FT4, od 2. týdne sledování, přičemž nedošlo k signifikantní změně hodnoty TSH, která u všech nemocných zůstala ve fyziologickém rozmezí po celou dobu sledování.

Naproti tomu u nemocných souboru B byl obdobný pokles hladin TT4 a FT4 následován signifikantním vzestupem hladin TSH, přičemž u 3 z 10 nemocných došlo k laboratornímu obrazu hypotyreózy, s nutností modifikace léčebného postupu. Lze tedy konstatovat, že pokud je nemocný léčen substituční terapií pro hypotyreózu, jsou literární data v kontextu expozice těchto nemocných AE-IND velmi sporá, čítají pouze 2 validní studie [46, 51]; riziko dekompenzace hypotyreózy v souvislosti s medikací AE-IND, resp. CBZ bude ovšem velmi pravděpodobně poměrně vysoké – v uvedených 2 studiích došlo z celkového počtu 15 sledovaných v 6 případech k rozvoji hypotyreózy.

proLékaře.cz | 25.11.2026

AE-IND III. generace (FBM, OCBZ, TPM)

Homeostáza hormonů ŠZ v případě FBM a TPM doposud studována nebyla. Po expozici OCBZ vykazují hladiny FT4 a TT4 obdobné změny jako v případě CBZ [15,52] a pro původně nadějný OCBZ [16] tak z hlediska problematiky homeostázy hormonů ŠŽ platí obdobná doporučení jako pro AE-IND I. a II. generace.

Antiepileptika-inhibitory

Pro sultiam data monitorující homeostázu hormonů ŠŽ chybí.

Expozice VPA přináší s ohledem na parametry funkce ŠŽ nejednotné výsledky. Povětšinou nebyla monoterapie VAP spojena s jakoukoli alterací parametrů funkce ŠŽ, konkrétně hladin TT4, FT4, TT3, TSH [15,21,25, 29,34]; jedna práce referuje vzestup hladin FT4, TT3 i TSH, bez abnormit hladin TSH po TRH stimulaci [22]. Naproti tomu autoři jiných prací uvádějí v souvislosti medikace VPA pokles hladin TT4, FT4, TT3 bez či s mírnou elevací TSH [41,53], popřípadě mírnou elevaci TSH bez signifikantní změny hladin hormonů ŠŽ [52,54] a postulují možnost mírné subklinické hypotyreózy u nemocných léčených VPA. V souvislosti s medikací nebyl VPA pozorován [15,54].

S ohledem na eventuální klinický význam výše uvedených nejednotných výsledků pacientů léčených VPA lze konstatovat, že podrobné hodnocení parametrů závislých na funkci ŠŽ u pacientů léčených dlouhodobě VPA doposud (na rozdíl od CBZ/PHT) [24] provedeno nebylo. Chybí též studie hodnotící vliv VPA na homeostázu hormonů ŠŽ u pacientů léčených pro onemocnění ŠŽ, tedy pacientů z daného hlediska potenciálně rizikových. Autory nebyla zjištěna v literatuře žádná reference o klinicky manifestní hypotyreóze v souvislosti s medikací VPA. Vzhledem k nejednotným a méně výrazným výsledkům lze předpokládat nižší rizikovost monoterapie VPA v porovnání s AE-IND.

Antiepileptika, která nejsou spojena s významnější enzymatickou indukcí/inhibicí

V případě ESM byla dohledána pouze jedna kazuistika upozorňující na možnost indukce, či exacerbace autoimunitní tyreoiditidy [55].

U lamotriginu, tiagabinu, vigabatrinu, levetiracetamu, zonisamidu a pregabalinu data monitorující homeostázu hormonů ŠŽ chybí, významnější vliv těchto AE na funkci ŠŽ se ale nepředpokládá [5]; s vědomím absence dat ohledně možné enzymatické indukce/inhibice v případě zonisamidu [27].

Závěr

Pouze medikace AE-IND (PB, PRM, PHT, CBZ, OCBZ) je spojena vždy s poklesem hladin hormonů ŠŽ (data k TPM a FBM, jak bylo zmíněno, chybí).

U nemocných léčených AE-IND, kteří netrpí onemocněním ŠŽ, je pravděpodobnost klinicky významné alterace homeostázy hormonů ŠŽ prakticky rovna nule a substituční T4(T3) léčba není všeobecně doporučována.

Pouze u starších žen je vhodné vyšetřit hodnotu TSH již před zahájením léčby AE-IND – vzhledem k poměrně vysoké prevalenci mírné, či manifestní hypotyreózy v této populační skupině – v případě birminghamské studie žen starších 60 let 11,6% [56], v případě coloradské u žen starších 74 let dokonce 21% [57].

U nemocných léčených substituční terapií pro primární hypotyreózu je vhodné pamatovat na:

- nezanedbatelné riziko dekompenzace hypotyreózy v souvislosti s medikací AE-IND
- vzájemná kombinace AE-IND je spojena s potenciací účinku na snížení hladin hormonů ŠŽ [30,31,43,47], kombinace s VPA může mít za následek obdobný efekt [22,25]. Nevhodná je kombinace AE-IND s litiem (Li) – autoimunitní nežádoucí efekt Li na ŠŽ se ohledně poklesu hladin hormonů ŠŽ jeví být additivním k enzymatické indukci [58– 60]. V případě ostatních léků, zvláště pak amiodaronu, alfa interferonu, interleukinu 2, některých hypolipidemik, solí kyseliny uhličité a aminoglutetimidu; vzácně pak některých dalších léků, lze riziko kombinace s AE-IND pro pacinety s onemocněním ŠŽ předpokládat [61–64]
- maximum rizika dekompenzace hypotyreózy leží v intervalu prvního měsíce po zahájení medikace AE-IND; u substitučně T4 léčených je tedy vhodné před zahájením medikace AE-IND vyšetření TSH, s následnou kontrolou TSH nejlépe po 3 až 4 týdnech medikace, v případě klinických příznaků hypotyreózy dříve
- pokud během medikace AE-IND dojde k dekompenzaci hypotyreózy, ve spolupráci s endokrinologem upravit dávku T4-substituční medikace s následnou kontrolou hladin hormonů ŠŽ, popřípadě převést nemocného na AE, které není enzymatickým induktorem
- v první volbě či ad on terapii u těchto nemocných upřednostnit AE, které není enzymatickým induktorem.

Literatura

1. LaRoche SM, Helmers SL. The New Antiepileptic Drugs: scientific review. JAMA 2004; 291: 605–614.
2. Bialer M. The pharmacokinetics and interactions of new antiepileptic drugs: an overview. Ther Drug Monit 2005; 27: 722–726.
3. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. Lancet Neurol 2003; 2: 473–481.
4. Isojärvi JI, Tauboll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. CNS Drugs 2005;19: 207–223.
5. Benedetti MS, Whomsley R, Baltes E, Tonner F. Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 863–872.
6. Oppenheimer JH, Tavernetti RR. Studies on thyroxine-diphenylhydantion interaction: effect of 5,5′-diphenylhydantoin on the displacement of L-thyroxine from thyroxine binding globulin (TGB). Endocrinology 1962; 71: 496–504.
7. 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; 38:731–736.
8. Faber J, Lumholtz IB, Kirkegaard C, Poulsen S, Jørgensen PH, Siersbaek-Nielsen K et al. The effect of phenytoin (diphenylhydantoin) on the extrathyroidal turnover of thyroxine, 3,5,3′-triiodothyronine, 3,3′,5′-triiodothyronine, and 3′,5′-diiodothyronine in man. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 1093–1099.
9. Larsen PR, Atkinson AJ, Wellman HN at al. The effect of diphenylhydantoin on thyroxine

proLékaře.cz | 25.11.2026

metabolism in man. J Clin Invest 1970; 49: 1266–1279.
10. Ericsson UB, Bjerre I, Forsgren M et al. Thyroglobulin and thyroid hormones in patients on long-term treatment with phenytoin, carbamazepine, and valproic acid. Epilepsia 1985; 26: 594–596.
11. Kelly GS. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. Altern Med Rev 2000; 5: 306–333.
12. Premachandra BN, Radparvar A, Burman K at al. Apparent increase in type I 5'–deiodinase activity induced by antiepileptic medication in mentally retarded subjects. Horm Res 2002; 58: 273–278.
13. Hood A, Klaassen CD. Effects of microsomal enzyme inducers on outer-ri deiodinase activity toward thyroid hormones in various rat tissues. Toxicol Appl Pharmacol 2000; 163: 240–248.
14. Park BK. Assessment of the drug metabolism capacity of the liver. Br J Clin Pharmacol 1982; 14: 631–651.
15. Isojärvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rattya J, Myllylä VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbamazepine, or valproate for epilepsy. Epilepsia 2001; 42: 930–934.
16. Isojärvi JI, Airaksinen KE, Mustonen JN et al. Thyroid and myocardial function after replacement of carbamazepine by oxcarbamazepine. Epilepsia 1995; 36: 810–816.
17. Hood A, Allen ML, Liu J et al. Induction of T(4) UDP–GT activity, serum thyroid stimulating hormone, and thyroid follicular cell proliferation in mice treated with microsomal enzyme inducers. Toxicol Appl Pharmacol 2003; 188: 6–13.
18. Liu J, Liu Y, Barter RA et al. Alteration of thyroid homestasis by UDP-glucuronosyltransferase inducers in rats: a dose-response study. J Pharmacol Exp Ther 1995; 273: 977–985.
19. Hood A, Klaassen CD. Differential effects of microcomal enzyme inducers on in vitro thyroxine(T(4)) and triiodothyronine (T(3)) glucuronidation. Toxicol Sci 2000; 55: 78–84.
20. Connell JMC, Rapeport WG, Gordon S, Brodie MJ. Changes in circulating thyroid hormones during short-term hepatic enzyme induction with carbamazepine. Eur J Clin Pharmacol 1984; 26: 453–456.
21. Larkin JG, Macphee GJ, Beastall GH, Brodie MJ. Thyroid hormone concentrations in epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 1989; 36: 213–216.
22. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function with antiepileptic drugs. Epilepsia 1992; 33: 142–148.
23. Yuksel A, Kartal A, Cenani A, Yalcin E. Serum thyroid hormones and pituitary response to thyrotropin-releasing hormone in epileptic children receiving anti-epileptic medication. Acta Paediatr Jpn 1993; 35: 108–112.
24. Tiihonen-M, Liewendahl-K, Waltimo-O, Ojala-M, Valimaki-M. Thyroid status of patients receiving long-term anticonvulsant therapy assessed by peripheral parameters: a placebo-controlled thyroxine therapy trial. Epilepsia 1995; 36: 1118–1125.
25. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G, Chiarelli F. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. Pediatr Neurol 2001; 25: 43–46.
26. Isojärvi JIT, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. Arch Neurol 1989; 46: 1175–1178.
27. Benedetti MS. Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies. Fundam Clin Pharmacol 2000; 14: 301–319.
28. Strandjord RE, Aanderud S, Myking OL, Johannessen SI. The influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. Acta Neurol Scand 1981; 63: 111–121.
29. Zhu SQ, Liu XM, Ruan XZ, Cai Z. Changes of thyroid hormone levels in epileptic patients. J Tongji Med Univ 1994; 14: 119–123.
30. Fichsel H., Knöpfle G. Effects of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. Epilepsia 1978; 19: 323–336.
31. Yeo PP, Bates D, Howe JG et al. Anticonvulsants and thyroid function. Br Med J 1978; 1: 1581–1583.
32. Liewendahl K, Majuri H, Helenius T. Thyroid function tests in patients on long-term treatment with various anticonvulsant drugs. Clin Endocr 1978; 8: 185–191.
33. Deda G, Akinci A, Tezic T, Karagol U. Effects of anticonvulsant drugs on thyroid hormones in epileptic children. Turk J Pediatr 1992; 34: 239–244.
34. Tanaka K, Kodama S, Yokoyama S et al. Thyroid function in children with long-term anticonvulsant treatment. Pediatr Neurosci 1987; 13: 90–94.
35. Maheshwari MC, Kouchupillai A, Jailkhani BL, Gupta SK. Effect of carbamazepine & its combinations on thyroid functions in epileptics. Indian J Med 1984; 79: 76–79.
36. Oppenheimer JH, Fischer LV, Nelson KM, Jailer JW. Depression of the serum protein-bound iodine level by diphenylhydantoin. J Clin Endocrinol Metab 1961; 21: 252–262.
37. Cusack BJ, Tesnohlidek DA, Loseke VL, Eggerth RM, Olson RD. Phenytoin pharmacokinetics in the rabbit: evidence of rapid autoinduction. Res Commun Pathol Pharmacol 1987; 58: 269–272.
38. Bertilsson L, Tomson T, Tybring G. Pharmacokinetics: time-dependent changes – autoinduction of carbamazepine epoxidation. J Clin Pharmacol 1986; 26: 459–462.
39. Surks MI, DeFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. JAMA 1996; 275: 1495–1498.
40. Connacher AA, Borsey DQ, Browning MC et al. The effective evaluation of thyroid status in patients on phenytoin, carbamazepine or sodium valproate attending an epilepsy clinic. Postgrad Med J 1987; 63: 841–845.
41. Eiris-Punal J, Del Rio-Garma M, Del Rio-Garma MC, Lojo-Rocamonde S et al. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. Epilepsia 1999; 40: 1761–1766.
42. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and managament. JAMA 2004; 291: 228–238.
43. Aanderud S, Strandjord RE. Hypothyroidism induced by anti-epileptic therapy. Acta Neurol Scand 1980; 61: 330–332.
44. Oppenheimer JH, Fischer LV, Nelson KM, Jailer JW. Depression of the serum protein-bound iodine level by diphenylhydantoin. J Clin Endocrinol Metab 1961; 21: 252–262.
45. Faber J, Lumholtz IB, Kirkegaard C, Poulsen S, Jorgensen PH, Siersbaek-Nielsen K et al. The effect of phenytoin (diphenylhydantoin) on the extrathyroidal turnover of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3',5'-triiodothyronine, and 3',5'-diiodothyronine in man. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 1093–1099.
46. De Luca F, Arrigo T, Pandullo E, Siracusano MF, Benvenga S, Trimarchi F. Changes in thyroid function tests induced by 2 month

proLékaře.cz | 25.11.2026

carbamazepine treatment in L-thyroxine-substituted hypothyroid children. Eur J Pediatr 1986; 145: 77–79.
47. Aanderud S, Myking OL, Stranjord RE. The influence of carbamazepine on thyroid hormones and thyroxine binding globulin in hypothyroid patients substituted with thyroxine. Clin Endocrinol 1981; 15: 247–252.
48. Blackshear JL, Schultz AL, Napier JS, Stuart DD. Thyroxine replacement requirements in hypothyroid patients receiving phenytoin. Ann Intern Med 1983; 99: 341–342.
49. Simko J, Horacek J, Waberzinek G. Severe hypothyroidism as a complication of anticonvulsant treatment. Epilepsia 2004; 45: 292–293.
50. Schroder EJP, Heide D, Bent C, Kaptein E, Visser TJ, Sefano JJ. Effects of 5,5'-diphenylhydantoin on the thyroid status in rats. Eur J Endocrinol 1996; 134: 221–224.
51. Simko J, Horacek J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. Acta Neurol Scand 2007; [Epub ahead of print] PMID: 17850408.
52. Vainionpaa LK, Mikkonen K, Rattya J et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. Epilepsia 2004; 45: 197–203.
53. Bentsen KD, Gram L, Veje A. Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with carbamazepine or valproate. A controlled study. Acta Neurol Scand 1983; 67: 235–241.
54. Cansu A, Serdaroglu A, Camurdan O, Hirfanoglu T, Bideci A, Gucuyener K. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. Epilepsia 2006; 47: 1855–1859.
55. Nishiyama S, Matsukura M, Fujimoto S, Matsuda I. Reports of two cases of autoimmune thyroiditis while receiving anticonvulsant therapy. Eur J Pediatr 1983; 140: 116–117.
56. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin Endocrinol 1991; 34: 77–83.
57. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway C. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526–534.
58. Vieweg WV, Yank GR, Steckler TL, Clayton MT. Grades 1 and 2 hypothyroidism in a state mental hospital: risk factors and clinical findings. Psychiatr Q 1986–87; 58: 135–143.
59. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. Br J Psychiatry 1999; 175: 336–339.
60. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M et al. Thyroid abnormalities during lithium treatment. Acta Psychiatr Scand 1991; 83: 193–198.
61. Berberoglu M. Drugs and thyroid interaction. Pediatr Endocrinol Rev 2003; Suppl 2: 251–256.
62. Figg WD, Thibault A, Sartor AO et al. Hypothyroidism associated with aminoglutethimide in patients with prostate cancer. Arch Intern Med 1994; 154: 1023.
63. Witztum JL, Jacobs LS, Schonfeld G. Thyroid hormone and thyrotropin levels in patients placed on colestipol hydrochloride. J Clin Endocrinol Metab 1978; 46: 838–840.
64. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. JAMA 2000; 283: 2822–2825.

www.csnn.eu