

Nežádoucí účinky léků používaných v revmatologii a základní principy monitorování jejich bezpečnosti – I. Chorobu modifikující léky revmatoidní artritidy (DMARDs)

Karel Pavelka, Liliana Šedová

Revmatologický ústav, Praha

Revmatoidní artritida (RA) postihuje asi 1% populace a je příčinou značné invalidity i zvýšené mortality nemocných. Základem moderní léčby RA je včasné a kontinuální podávání tzv. chorobu modifikujících léků RA (DMARDs). Tyto léky se pak často podávají v kombinacích nebo s kortikosteroidy a s tzv. biologickými léky. DMARDs mohou vyvolávat nežádoucí účinky, které vedou někdy i k přerušení léčby. Obava z nežádoucích účinků by však neměla být příčinou jejich nepoužívání, a to především u nemocných se silně aktivním průběhem nemoci. Autoři v přehledném článku podávají přehled klíčových nežádoucích účinků jednotlivých DMARDs a zvláště pak oficiální návody na monitorování jejich bezpečnosti. Největší pozornost je pak věnována nejdůležitějším DMARDs současné doby tzv. antimalarikům, sulfasalazinu a metotrexátu.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, chorobu modifikující léky RA (DMARDs), nežádoucí účinky, monitorování bezpečnosti.

ADVERSE EVENTS OF DRUGS USED IN THERAPY OF RHEUMATIC DISEASES – I. DISEASE MODIFYING DRUGS USED IN THE THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND BASIC PRINCIPALS OF MONITORING OF SAFETY
Rheumatoid arthritis (RA) affects 1% of the population and causes marked disability and increased mortality. The modern RA therapy is based on an early and continuous application of disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). These drugs are often administrated in combinations, or combined with corticosteroids and biological agents. DMARDs can have adverse events, which can lead to therapy discontinuation. Fear of adverse events should not be a reason for non-using them, especially in patients with very active disease. In this review the authors expose a description of key adverse events of each drug and guidelines for their safety monitoring. The authors focused on currently most used DMARDs – antimalarials, sulfasalazin and methotrexate.

Key words: rheumatoid arthritis, disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs, adverse events, safety monitoring.

Úvod

Pokud nahlédnete do dat zpracovaných Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) s překvapením zjistíte, že se závažné nežádoucí účinky (NÚ) antirevmatik v ČR prakticky nevyskytují. Samozřejmě to pravda není. NÚ se pouze nehlásí. Je nutné upozornit na to, že povinnost hlásit závažné NÚ stále trvá. U některých novějších antirevmatik např. ze skupiny chorob modifikujících léků (především biologických léků – blokátorů TNF α a IL 1) existuje urgentní medicínská potřeba některé sice řídké, ale potenciálně závažné stavy dlouhodobě monitorovat (např. vznik autoimunitních onemocnění, tuberkulózy, neurodegenerativních onemocnění, malignit).

Druhá poznámka však přináší i jiné poselství. Nebojte se NÚ léků ze skupiny DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs). V praxi se stává, že ošetřující lékař z obavy před NÚ DMARDs je raději vůbec nepodává a nechá pacienta dlouhodobě pouze na symptomatické léčbě nesteroidními antirevmatiky.

Dlouhodobě neléčená aktivní revmatoidní artritida zkracuje život svých nositelů až o 10 let. Je příčinou značného funkčního poškození a horší kvality života. Dlouhodobě aktivní RA má i svoje „nežádoucí účinky“ např. vznik deformit, osteonekrózy, amyloidózy, svalových atrofií, mimokloubního poškození, cervikální myelopatie atd. Dáváme-li na misky vah potenciálně závažné NÚ terapie a NÚ vlastní choroby, je imperativem používat pro léčbu všech aktivních forem RA léky ze skupiny DMARDs. Dlouhodobé studie

jejich příznivý poměr mezi přínosem a rizikem jednoznačně potvrzují. Je ovšem bezpodmínečně nutné používat schémata na monitorování bezpečnosti těchto léků, tak jak jsou navržena např. v Návodech Americké koleje revmatologů⁽¹⁾ či České revmatologické společnosti⁽²⁾.

Další poznámka se týká jiného přežívajícího mýtu. A to, že zatímco léčba DMARDs je z hlediska NÚ záležitostí riskantní, lze aplikaci nesteroidních antirevmatik považovat za celkem bezpečnou. Epidemiologické studie naopak potvrdily závažnou morbiditu i mortalitu po aplikaci NSA⁽³⁾, která se alespoň částečně zlepšila po aplikaci COX-2 specifických léků⁽⁴⁾. Vezměme si příklad pacienta se středně aktivní RA. Je velmi pravděpodobné, že po aplikaci 10–15 mg metotrexátu (MTX) 1 \times týdně by aktivita jeho nemoci byla nízká, užíval by NSA nepravidelně dle potřeby při minimální toxicitě MTX. Z obavy před toxicitou MTX však tento lék podáván není. Nemoc je aktivní a pacient má velké bolesti. Užívá maximální dávky NSA, jejichž riziko závažných komplikací (včetně úmrtí) je daleko vyšší.

Antimalarika (chlorochin a hydroxychlorochin)

Nežádoucí účinky antimalarik

Jako všechny chorobu modifikující léky i antimalarika mohou vyvolávat celou řadu nežádoucích účinků, které jsou sumárně uvedeny v tabulce 1. Celkově lze však říci, že závažnějších nežádoucích účinků, které by vedly k přerušení léčby, je po antimalaricích ve srovnání s ostatními DMARDs nej-

méně⁽⁵⁾. Specifickým problémem antimalarik a potenciálně nejzávažnějším nežádoucím účinkem je okulotoxicita a vznik ireverzibilní retinopatie, a proto tomuto problému bude věnována největší pozornost.

Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální. Některé z nich (nauzea, zvracení, bolesti břicha) připomínají NÚ nesteroidních antirevmatik, za které mohou být zaměňovány. Anorexie, vzednutí břicha, křeče a průjem mohou být vyvolány sníženou kontraktilitou hladkých svalů. Tyto reakce bývají častější po chlorochinu (19%), než po hydroxychlorochinu (11%)⁽⁶⁾. Byla popsána i výrazná ztráta hmotnosti⁽⁷⁾.

Antimalarika byla podezřívána, že způsobují exacerbaci psoriázy, ale názory na toto nejsou jednotné^(6, 7). Pigmentové abnormality se vyskytují u 10–25% chronicky léčených při použití vyšších dávek⁽⁸⁾.

Mírné neurologické nežádoucí účinky jsou při nižších dávkách vzácné a vždy reverzibilní. Jde především o bolesti hlavy, závratě, nespavost, vzrušivost a tinitus. Chlorochin snižuje kontraktilitu kosterního svalstva, což může vyústit v proximální svalovou slabost⁽⁹⁾. Svalové enzymy nejsou zvýšené a v histologickém preparátu jsou patrně vakuolární změny⁽¹⁰⁾. Du Bois referoval o vzniku myastenického syndromu krátce po zahájení léčby antimalariky, který odezněl po vysazení léčby⁽¹¹⁾.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky antimalarik

GIT	
• nauzea	křeče
• zvracení epigastrická bolest	• průjem • ztráta na hmotnosti
Kožní	
• šedivění vlasů	• melanizace kůže
• exacerbace psoriázy	• pigmentace nehtů
CNS	
• bolesti hlavy	• vzrušivost,
• závratě	• proximální myopatie
• zhoršení vizu	• myastenický syndrom
• nespavost	• polyneuropatie
• tinitus	• snížení prahu pro křeče
Hematologické	
• agranulocytóza	• leukopenie
• aplastická anémie	• toxické granulace
Oftalmologické	
• retinopatie	• diplopie
• depozita v rohovce	• zhoršení akomodace/konvergence
Různé	
• změny na EKG	• zhoršení porfyrie
• kardiomyopatie	• renální okulotoxicita

Tabulka 2. Kritéria pro posouzení rizika vzniku retinopatie

	nízké riziko	vysoké riziko
dávka hydroxychlorochin	< 6,5 mg/kg hcq	> 6,5 mg/kg hcq
chlorochin	< 3 mg/kg chq	> 3 mg/kg chq
délka aplikace	< 5 let	> 5 let
habitus	štíhlý	vysoký podíl tělesného tuku
ledvinné/jater. onemocnění	žádné	přítomné
současné retinální onemocnění	žádné	přítomné
věk	< 60 let	> 60 let

dle Americké koleje oftalmologů, 2002

Retinální toxicita

Léze je pravděpodobně způsobena ukládáním solí antimalarik do očních tkání obsahujících melanin. Typickým obrazem chlorochinové retinopatie, je vznik granulární nebo tečkované hyperpigmentace, obklopené jasnou zónou depigmentace, která je vystřídána další zónou pigmentace, takže celkově připomíná makula býčí oko. Klinicky se retinopatie projevuje zhoršením vidění, vznikem skotomů, eventuálně vznikem skotomů pro jednu barvu (především červenou).

V novějších definicích je pro diagnózu retinopatie požadována především ireverzibilní funkční ztráta nezávislá na ostatních nálezech⁽¹²⁾. Při přítomnosti ireverzibilní funkční změny lze hovořit o „definitivní retinopatii“, kterou je nutné odlišit od tzv. premakulopatie. Tato je definována jako reverzibilní skotomata pro červenou barvu, jejichž vznik pravděpodobně koreluje s podáváním dávek nad popisovaným prahem toxicity⁽¹³⁾. Protože jsou časné funduskopické změny nespecifické a dokonce pacienti s definitivní retinopatii mohou být asymptomatictí, byly navrženy četné subjektivní i objektivní funkční retinální testy, ve snaze definovat časné abnormality a eventuálně predikci progresu.

Faktory ovlivňující vznik retinopatie

Mnoho okolností může přispívat ke vzniku retinopatie. Jde především o denní dávku, celkovou dosaženou dávku, délku léčení, věk pacienta a užitý typ léku.

Co je tedy důležitější? Denní dávka nebo kumulativní dávka? Převažuje názor, že důležitější je denní dávka. „Bezpečná“ hranice denní dávky tak, jak ji navrhl MacKenzie, tj. u chlorochinu 3,5 mg/kg hmotnosti denně a u hydroxychlorochinu 6,5 mg/kg hmotnosti/den v podstatě platí dodnes (14). Nicméně je zdůrazňováno, že při dosažení dávky mezi 800–1 000 g, což je stav po přibližně 7–9 letech léčby, je již nutné častější monitorování bezpečnosti léčby.

Význam vyššího věku pro vznik retinopatie prokázaly jen některé práce. Nověji upozornil na tento problém Falcone a spol.⁽¹⁵⁾, který popsal vznik retinopatie při používání normálních doporučených dávek a při správném monitorování u staršího pacienta. Domnívá se, že při hodnocení bezpečnosti léčby antimalariky je nutné věnovat zvýšenou pozornost starším pacientům, protože pigment jejich retinální sítnice může být více citlivý na toxický vliv léku.

Ke srovnání retinotoxicity chlorochinu a hydroxychlorochinu se prováděly jednak některé experimentální studie na zvířatech a jednak se vyhodnocovala epidemiologická data. Převažuje názor, že v ekvipotentních dávkách je z hlediska retinopatie hydroxychlorochin bezpečnější než chlorochin⁽¹⁶⁾.

Dávkování

Doporučovanou účinnou dávkou hydroxychlorochinu je podle návodu ACR 400 mg denně. Účinnost lze podle tohoto zdroje očekávat za 2–4 měsíce. Podle našich zkušeností je to však někdy až 3–6 měsíců. Po dosažení efektu je možné snížit dávku na 200 mg denně. Pavelka a spol.⁽¹⁷⁾ prokázali v roční dvojslepé studii stejnou účinnost 200 mg denně a 400 mg denně při menším počtu nežádoucích účinků nižší dávky. U chlorochinu je doporučeno denní dávkování 250 mg denně. Nutno poznamenat, že v některých zemích např. v USA

není v současné době chlorochin pro léčbu systémových revmatických onemocnění vůbec doporučován⁽¹⁸⁾. Protože jsou antimalarika vylučována ze 40 % močí a až 50 % jsou metabolizovány v játrech, doporučuje se při onemocnění těchto orgánů snížit dávku.

Monitorování bezpečnosti léčby antimalariky

Americká kolej oftalmologů doporučuje následný postup: všichni pacienti, u kterých se zahajuje podání antimalarik, by měli být vyšetřeni během prvního roku léčby. Na základě kompletního oftalmologického vyšetření a vyšetření zorného pole jsou pak pacienti rozděleni do skupin s nízkým a vysokým rizikem retinopatie (tabulka 2). U pacientů do 40 let s nízkým rizikem je doporučováno oční vyšetření pouze 1× za 5 let, u nemocných nad 40 let 2× ve stejném intervalu a u nemocných nad 65 let v ročních intervalech. U pacientů s vysokým rizikem je doporučeno vyšetřování v ročních intervalech⁽¹⁸⁾.

Nežádoucí účinky sulfasalazinu

Jako všechna DMARDs může i sulfasalazin (SAS) vyvolávat nežádoucí účinky (tabulka 3), které vedou k přerušení léčby. Udává se, že léčba SAS je o něco málo častěji přerušována pro nežádoucí účinky, než pro nedostatečný účinek. Na rozdíl od MTX a kortikosteroidů se většina nežádoucích účinků po SAS odehrává v prvních třech měsících léčby a jde především o závažné nežádoucí účinky. Většinou neexistuje vztah mezi dávkou SAS a výskytem nežádoucích účinků, protože jde většinou o reakce idiosynkratické (s výjimkou defektu glukoso-6-fosfát dehydrogenázy pro hemolytický syndrom), jsou nepředvídatelné a rizikové faktory zjistit nelze.

Poměrně časté, avšak méně závažné, jsou nežádoucí účinky gastrointestinální jako je nauzea, zvracení, anorexie, bolesti břicha a dyspepsie. Vyskytují se často na začátku léčby. Je možné jim čelit přechodným snížením dávky léku nebo záměnou běžných tablet za enterosolventní formu. Časté, ale rovněž méně závažné a přechodné, jsou příznaky centrálního nervového systému, jako bolesti hlavy a lehké závratě.

Kožní reakce jsou vzácné a většinou mírné. Bylo popsáno, že je možné jim čelit tzv. desenzibilací. Pacientům, kteří měli kožní reakce, byl podáván SAS ve vzestupných dávkách počínaje 1 mg denně a tímto mechanismem bylo v léčbě možné pokračovat bez kožních nežádoucích projevů⁽¹⁹⁾.

Sami jsme referovali o vzniku těžké toxoalergické kožní reakce doprovázené dřeňovým útlumem a rozvojem disseminované intravaskulární koagulace u nemocné 11. den po podávání 1 000 mg SAS denně⁽²⁰⁾.

Mezi závažné nežádoucí účinky SAS patří především hematologické. Jde zejména o leukopenii, která se vyskytuje v 1–3 %, dále o vzácnější trombocytopenii, agranulocytózu (vzácná), aplastickou anémii (vzácná) a hemolýzu u pacientů s defektem G6PD. Leukopenie se vyskytuje nejčastěji v prvních 6 měsících, ale může se objevit i později⁽²¹⁾.

Protože SAS zasahuje do metabolismu kyseliny listové, je vzácně možné pozorovat i vznik megaloblastické anémie⁽²²⁾.

Hepatické nežádoucí účinky jsou relativně méně časté a projevují se elevací jaterních testů a eventuálně alkalické

fosfatázy⁽²³⁾. Závažnější hepatopatie byly sice popsány, ale jsou velice vzácné.

Důležitou otázkou zůstává fakt, zda-li může SAS vyvolávat vznik autoimunitních jevů a onemocnění. Byl popsán vznik antinukleárních protilátek a též rozvoj léky indukovaného systémového lupus erythematoses. Laversus a spol. popsali pět pacientů, u kterých se vyvinulo onemocnění podobné lupusu, kožní vaskulitida a atypická sérologie po léčbě SAS⁽²⁴⁾. Tři z nich byli pomalí acetylatoři. Autoři též poukazují na fakt, že současná kritéria pro diagnózu léky indukovaného SLE se pro vznik tohoto onemocnění po podání SAS příliš nehodí.

Ačkoliv nebyla popsána žádná teratogenita, SAS by neměl být během těhotenství podáván. V nedávno skončené populační studii bylo identifikováno 17 žen, které v těhotenství užívaly SAS a nebylo zjištěno žádné zvýšené riziko teratogenity. Doposud získaná data však neopravňují k možnosti doporučení této léčby během gravidity⁽²⁵⁾. Při kojení přechází do mléka jen velmi málo SAS, takže je považován v této situaci za bezpečnou alternativu.

SAS ovlivňuje reverzibilně spermatogenezi. Dochází ke snížení počtu spermií, snížení jejich pohyblivosti a objevují se jejich morfologické abnormality. Proto by měli být mladí muži na tento fakt upozorněni a při plánování početí by měl být SAS vysazen (dva až tři měsíce předem).

Ačkoliv je SAS mezi ostatními DMARDs považován za relativně bezpečný, počet pacientů, kteří pokračují v léčbě, po 2 letech kolísá od 40–70 % a po 5 letech v této léčbě pokračuje pouze 20 % pacientů⁽²⁶⁾. Metaanalýzu 159 studií zabývající se příčinou ukončení léčby DMARDs publikovala kanadská skupina⁽²⁷⁾. Po 60 měsících léčby pokračovalo v léčbě SAS 22 % pacientů. Pacienti léčení SAS ve srovnání s MTX, ale i se zlatem měli vyšší pravděpodobnost ukončení léčby pro nedostatečnou účinnost, ale menší pravděpodobnost ukončení léčby pro toxicitu.

Americká revmatologická společnost publikovala v roce 1996 Návod na monitorování bezpečnosti léčby⁽¹⁾. V těchto návodech je uvedeno, že hlavním smyslem monitorování bezpečnosti SAS je časná detekce hematologických nežádoucích účinků. Před zahájením léčby SAS se doporučuje provést kompletní krevní obraz, u rizikových pacientů též jaterní testy (JT) a vyšetření na defekt glukoso-6-fosfátdehydrogenázy (G-6-PD). Krevní obraz (KO) se doporučuje opakovat každé 2–4 týdny první 3 měsíce, dále pak každé 3 měsíce. V praxi Revmatologického ústavu v Praze však KO kontrolujeme častěji než u citovaných amerických kritérií.

Nežádoucí účinky leflunomidu

Leflunomid je novější lék ze skupiny DMARDs, který byl nedávno zaveden do léčby RA. Jde o imunomodulační lék, který inhibuje syntézu pyrimidinů. Do klinické praxe byl zaveden na základě tří velkých mezinárodních multicentrických studií, které prokázaly, že leflunomid je nejméně tak účinný jako MTX a SAS^(28, 29, 30). Byl prokázán poměrně velmi rychlý nástup účinku, výrazný vliv na zlepšení kvality života a zpomalení rentgenové progresy RA^(31, 32).

Leflunomid může vyvolávat nežádoucí účinky, které jsou sumárně uvedeny v tabulce 4. Celkový počet nežádoucích účinků, počet závažných nežádoucích účinků a nežádou-

cích účinků daných do kauzální souvislosti s terapií, byl po leflunomidu srovnatelný s počtem nežádoucích účinků SAS a MTX^(28, 29, 30, 31, 32). Nejčastější nežádoucí účinky byly: průjem (32%), respirační infekce (32%), bolesti hlavy (17%), nauzea a dyspepsie (16%), hypertenze (16%), kožní raš (15%), reverzibilní alopecie (9%). Elevace jaterních testů se vyskytuje v 12–15%. Incidence infekcí nebyla častější než ve skupině léčené MTX nebo placebem.

Po ukončení fáze III. klinického zkoušení byl lék zaveden do širší klinické praxe. V rámci postmarketingové farmakovigilance byly hlášeny případy závažné hepatotoxicity, které vyústily až v oficiální žádost patientských svazů na americký

úřad (Food and Drug Administration – FDA) o přezkoušení hepatální bezpečnosti leflunomidu.

Při analýze dat byly hodnoceny i právě dokončované postmarketingové studie z USA a Francie⁽³³⁾. Např. analýza velké americké databáze ukázala procentuálně nižší výskyt elevace jaterních testů po leflunomidu než po MTX. Rovněž Česká revmatologická společnost provedla analýzu toxicity leflunomidem z celostátní databáze. Sledovali jsme 348 pacientů, kteří byly ve studii průměrně 6 měsíců. Elevace JT se vyskytla celkem 18×, k přerušení léčby vedlo pouze 6×. Závažné hepatopatie se nevyskytly.

Monitorování bezpečnosti léčby leflunomidem

Evropská regulační agentura doporučuje při monitorování bezpečnosti v podstatě postup identický jako při monitorování hepatotoxicity MTX⁽³⁴⁾. Doporučuje monitorovat JT měsíčně. Při elevaci ALT na 2–3× nad normu doporučuje redukovat dávku na 10 mg denně. Při elevaci 3× a více doporučuje leflunomid vysadit. Před zahájením léčby by měl být pacient vyšetřen na přítomnost hepatitidy B a C. Léčba by neměla být podávána pacientům s perzistujícím hepatálním postižením. V případě závažné hepatotoxicity je možné podat cholestyramin za účelem urychlení eliminace aktivního metabolitu leflunomidu, který má mimořádně dlouhý poločas. Kombinace leflunomidu s MTX je předmětem výzkumu, ale není doporučována výrobcem.

Nežádoucí účinky metotrexátu

Inhibitor dihydrofolátreduktázy MTX je antimetabolitem kyseliny listové. Od roku 1988, kdy byl uznán FDA jako preparát k léčbě RA, se postupně stal nejužívanějším lékem u pacientů s vysokou aktivitou tohoto onemocnění⁽³⁵⁾.

Nejzávažnějšími projevy toxicity tohoto preparátu jsou jaterní fibróza a cirhóza, které se však vyskytují vzácně. Předisponujícími faktory pro závažnou hepatotoxicitu u pacientů s RA jsou vyšší věk a delší doba trvání choroby. Dalšími rizikovými faktory jsou preexistující jaterní onemocnění včetně anamnézy hepatitidy B a C, obezita, diabetes mellitus a pravidelné užívání alkoholu⁽³⁶⁾.

Dalším možným nežádoucím účinkem léčby MTX je myelotoxicita. Závažný dřeňový útlum je však u revmatologických pacientů vzácný, vzhledem k relativně nízkým terapeutickým dávkám (5–25 mg/týdně) indikovaným u této skupiny onemocnění⁽³⁷⁾.

K rizikovým faktorům vzniku dřeňového útlumu patří současná terapie jinými léky s antifolátovým působením, deficit kyseliny listové a renální insuficience s následným zpomalením vylučování léku. MTX je totiž z 90 % eliminován ledvinami a i když jeho vlastní nefrotoxicitní potenciál je jen minimální (snížení kreatininové clearance o 11 % u pacientů užívajících 7,5 mg MTX týdně po 6. měsíci podání)⁽³⁸⁾, je každé zhoršení renálních funkcí vedoucí k nárůstu sérové hladiny léku dalším potencujícím faktorem pro nežádoucí účinky.

Akutní hypersenzitivní pneumonitida se vyskytuje jen občas. Rizikové faktory pro tuto komplikaci léčby nejsou známy. Projevuje se akutně jako febrilní stav s dušností, kašlem a hypoxémií⁽³⁷⁾.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky sulfasalazinu

časté nežádoucí účinky	
GIT	<ul style="list-style-type: none"> nauzea zvracení anorexie bolesti břicha dyspepsie
CNS	<ul style="list-style-type: none"> bolesti hlavy pyrexie lehké závratě
méně časté a některé závažné nežádoucí účinky	
celkové	<ul style="list-style-type: none"> hypersenzitivní reakce
kožní	<ul style="list-style-type: none"> exantém (pruritický, makulární, papulární)
hepatální	<ul style="list-style-type: none"> elevace jaterních testů akutní hepatální reakce včetně závažného poškození
plicní	<ul style="list-style-type: none"> vzácně reverzibilní plicní infiltráty s eozinofilií fibrotizující alveolitida
hematologické	<ul style="list-style-type: none"> leukopenie trombocytopenie methemoglobinémie aplastická a megaloblastická anémie, agranulocytóza
CNS	<ul style="list-style-type: none"> ireverzibilní CNS změny – vzácné
renální	<ul style="list-style-type: none"> závažné poškození – velmi vzácné
autoimunitní	<ul style="list-style-type: none"> léky indukovaný SLE

Tabulka 4. Nežádoucí účinky po leflunomidu

gastrointestinální	<ul style="list-style-type: none"> průjem dyspepsie nauzea jaterní léze bolesti břicha
kožní	<ul style="list-style-type: none"> alopecie kožní vyrážka pruritus
kardiovaskulární	<ul style="list-style-type: none"> hypertenze
neurologické	<ul style="list-style-type: none"> bolesti hlavy motolice
respirační	<ul style="list-style-type: none"> respirační infekce bronchitida akcentace kašle
celkové	<ul style="list-style-type: none"> alergické reakce infekce bolesti v zádech ztráta na váze
urogenitální	<ul style="list-style-type: none"> infekce močových cest
hematologické	<ul style="list-style-type: none"> anémie

Názory na možnost zhoršení nebo vyvolání chronického intersticiálního plicního procesu (IPP) podáváním MTX nejsou jednotné. V práci britských autorů, kteří srovnali rentgenový snímek plic, HRCT hrudníku a funkční plicní testy u nemocných s RA léčených a neléčených MTX, nebyl pozorován statisticky nebo klinicky významný rozdíl výskytu IPP ani zhoršení v žádných ze sledovaných parametrů u pre-existujícího IPP⁽³⁹⁾.

Výhody podání folátů během léčby MTX v prevenci vzniku nežádoucích účinků prokazuje multicentrická randomizovaná dvojitě slepá a placebem kontrolovaná studie z roku 1993⁽⁴⁰⁾. Při zahájení terapie MTX je proto vhodné podání 10 mg kyseliny listové týdně.

Podání MTX zhoršuje tvorbu revmatických uzlů. Tato skutečnost by měla být zvažována před zahájením léčby u pacientů s tímto mimokloubním projevem nemoci.

MTX je potenciálně teratogenní, a proto je v průběhu terapie žádoucí spolehlivá antikoncepce. Po vysazení léčby a před početím je nutné dodržet minimální časový interval – u mužů tři měsíců a u žen alespoň jednoho ovulačního cyklu⁽¹⁾. Přehled toxických projevů MTX (tabulka 5)

Monitorování toxicity MTX

V roce 1996 byla publikována doporučení ACR pro monitorování terapie RA⁽¹⁾.

Před léčbou se navrhuje vyšetřit základní laboratorní parametry (JT + alkalická fosfatáza, KO + diferenciální rozpočet, kreatinin, sérologie hepatitid B a C) a hodnotit rentgenový snímek plic, který by neměl být starší 1 roku. U pacientů s pozitivní sérologií hepatitid, „a priori“ zvýšenými jaterními ukazateli a u alkoholiků se doporučuje provést jaterní biopsii po konzultaci s gastroenterologem.

Pravidelné kontroly bezpečnosti léčby (KO, kreatinin, JT) se pak navrhuje v intervalech 4 týdnů během 1. půl roku, později každý 2. měsíc.

V případě elevace JT do dvojnásobku normálních hodnot je vhodné opakovat testy za 2–4 týdny, při zvýšení od dvoj do trojnásobku normálních hodnot provádět pravidelné kontroly každé 2–4 týdny s event. redukcí dávky. Pokud zvýšení jaterních parametrů přetrvává i po snížení dávky nebo dosahuje více než trojnásobku normálních hodnot, je nutné podání preparátu přerušit a event. zajistit jaterní biopsii (tabulka 6).

Nežádoucí účinky cyklosporinu A

Cyklosporin A (CyA) je preparát s imunomodulačním, imunosupresivním a protizánětlivým účinkem se širokým použitím v transplantační medicíně. V roce 1974 byl objeven jeho účinek při léčbě RA a později prokázána jeho účinnost hlavně při kombinované terapii s jinými DMARDs a to především s MTX⁽⁴¹⁾. Doporučená úvodní dávka pro CyA je 2,5 mg/kg/den s možností zvýšení při nedostatečné odpovědi o 0,5 až 0,75 mg/kg/den každý 4. až 8. týden až na 4–5 mg/kg/den.

Nežádoucí účinky jsou většinou závislé na dávce. Nejzávažnějším z nich je nefrotoxicita na podkladě vazokonstrikce aferentních arteriol s následnou redukcí krevního průtoku a arteriální hypertenzí. Závažnost tohoto jevu je vázaná na velikost iniciační dávky CyA, na kumulativní dávce a na vě-

ku pacienta⁽⁴²⁾. Tyto projevy jsou při vysazení terapie plně reverzibilní.

Doporučení pro použití CyA k léčbě RA bylo publikováno v roce 1999⁽⁴³⁾. Z něhož vyplývá, že CyA je kontraindikován u pacientů s renální insuficiencí. Opatrnost je nutná při podání nemocným nad 65 let věku, vzhledem k vyššímu

Tabulka 5. Nežádoucí účinky MTX

GIT	<ul style="list-style-type: none"> • záněty ústní sliznice • nauzea • zvracení • anorexie • průjem
hepatální	<ul style="list-style-type: none"> • zvýšení transamináz • zvýšení obstrukčních enzymů • fibróza nebo cirhóza
hematologické	<ul style="list-style-type: none"> • leukopenie (především lymfopenie) • trombocytopenie • anémie (především megaloblastická)
pulmonální	<ul style="list-style-type: none"> • akutní hypersenzitivní pneumonitida • intersticiální plicní fibróza • akcentovaná plicní nodulóza • indukované astma bronchiale
kožní	<ul style="list-style-type: none"> • fotosenzitivita • exantém • defluvium
CNS	<ul style="list-style-type: none"> • bolesti hlavy • poruchy vidění • afazie • křeče
celkové Teratogenicita	• snížená odolnost vůči infekcím

Tabulka 6. Doporučení Americké koleje revmatologů (ACR) k monitorování bezpečnosti léčby metotrexátem

elevace jaterních testů	
mírná (2 x)	opakovat test za 2–4 týdny
střední (>2 x ale <3 x)	pravidelná kontrola každé 2–4 týdny s event. redukcí dávky
perzistující (>2 x) či závažná (>3 x)	přerušit podávání event. zajistit jaterní biopsii

Tabulka 7. Nežádoucí účinky CyA

renální	<ul style="list-style-type: none"> • vazokonstrikce aferentních arteriol s redukcí krevního průtoku
kardiovaskulární	<ul style="list-style-type: none"> • arteriální hypertenze
kožně-slizniční	<ul style="list-style-type: none"> • hyperplazie dásní • hypertrichóza
GIT	<ul style="list-style-type: none"> • nechutenství • nauzea • zvracení • průjem
neurologické	<ul style="list-style-type: none"> • cefalea • periferní parestezie • třes • křeče • obrny
hepatální	• jaterní léze
hematologické	<ul style="list-style-type: none"> • anémie • trombocytopenie
celkové	<ul style="list-style-type: none"> • malignity nebo lymfoproliferativní poruchy • infekční komplikace
různé	<ul style="list-style-type: none"> • hemolytická hyperkalémie • hyperurikémie

riziku renální dysfunkce. U starších pacientů je častá redukce svalové masy, vedoucí k nižší tvorbě endogenního kreatininu a následnou nižší sérovou koncentrací, což může maskovat počínající renální poškození během terapie. Navíc přirozený pokles kreatininové clearance po 30 roku věku o 1 % ročně

Tabulka 8. Nežádoucí účinky azathioprinu

myelotoxicita	<ul style="list-style-type: none"> • aplastická anémie • trombocytopenie • agranulocytóza
GIT	<ul style="list-style-type: none"> • nauzea • zvracení • anorexie • bolesti břicha • dyspepsie
hepatální	<ul style="list-style-type: none"> • cholestáza
hematologické	<ul style="list-style-type: none"> • lymfoproliferativní choroby
celkové	<ul style="list-style-type: none"> • infekční komplikace
kožní	<ul style="list-style-type: none"> • alopecie

Tabulka 9. Nežádoucí účinky solí zlata

renální	<ul style="list-style-type: none"> • membranózní glomerulonefritida (proteinurie, hematurie) • nefrotický syndrom
hematologické	<ul style="list-style-type: none"> • trombocytopenie • granulocytopenie • anémie • eosinofilie
kožně-slizniční	<ul style="list-style-type: none"> • auridy • stomatitida • chryziáza • exfoliativní dermatitida • fotosenzibilizace
hepatální	<ul style="list-style-type: none"> • jaterní léze • cholestáza
plicní	<ul style="list-style-type: none"> • bronchiolitida • fibróza plic • alveolitida
celkové	<ul style="list-style-type: none"> • paradoxní zhoršení artralgií

Tabulka 10. Nežádoucí účinky penicilaminu

renální kožně-slizniční	<ul style="list-style-type: none"> • raš • stomatitida
hematologické	<ul style="list-style-type: none"> • leukopenie • trombocytopenie
GIT	<ul style="list-style-type: none"> • dysgeuzie • nauzea • zvracení • anorexie
neurologické	<ul style="list-style-type: none"> • myastenické projevy

Tabulka 11. Nežádoucí účinky cyklofosfamidů

hematologické	<ul style="list-style-type: none"> • pancytopenie
urogenitální	<ul style="list-style-type: none"> • hemoragická cystitida • fibróza močového měchýře • amenorea • azoospermie
GIT	<ul style="list-style-type: none"> • nauzea • zvracení
celkové	<ul style="list-style-type: none"> • myeloproliferace a jiné neoplazie • infekční komplikace
kožní	<ul style="list-style-type: none"> • alopecie • změny nehtů

predisponuje vyšší věkové skupiny k závažnějším projevům toxicity⁽⁴⁴⁾.

Studie publikovaná v roce 1999, provedená na 253 pacientech léčených CyA po transplantaci ledvin, prokázala protektivní účinek blokátorů kalciových kanálů na renální funkci. Po 24 měsících léčby byla u pacientů, kteří užívali 10–20 mg nitrendipinu denně, signifikantně nižší sérová koncentrace kreatininu, než u pacientů užívajících placebo a tento efekt byl nezávislý na antihypertenzním vlivu preparátu⁽⁴⁵⁾.

K dalším nežádoucím účinkům léčby CyA patří hyperplazie dásní a hypertrichóza. Gastrointestinální nežádoucí projevy jsou nechutenství, nauzea, zvracení, průjmovitá stolice. K neurologickým patří cefalea, periferní parestezie, třes, vzácně křeče a obrny. Při laboratorních kontrolách lze pozorovat elevaci jaterních testů včetně alkalické fosfatázy, anémii vzácně hemolytickou, hyperkalémii, hyperurikémii a trombocytopenii. Výskyt infekčních komplikací, malignit nebo lymfoproliferačních poruch je obdobný jako u ostatních imunosupresiv. Souhrn NÚ CyA je uveden v tabulce 7.

Monitorování toxicity CyA

Základními testy před zahájením léčby by měly být KO, jaterní parametry, sérová urea a kreatinin a krevní tlak.

Krevní tlak a hladina kreatininu by měly být kontrolovány každé 2 týdny, dokud se nedosáhne stabilizace dávky a minimálně první 3 měsíce, dále již jen jednou měsíčně. Vhodná je i periodická kontrola KO, JT a kalémie.

Při zvýšení kreatininu o 30 % nad fyziologické hodnoty ve dvou po sobě jdoucích měřeních v intervalu nejméně jednoho týdne by měla následovat redukce dávky o 0,5–1 mg/kg/den. Perzistující zvýšení kreatininémie o 30 % a více je indikací k přerušení léčby do normalizace hodnot⁽⁴⁶⁾.

Kroky jak postupovat při zvýšení sérových hladin kreatininu při terapii CyA jsou schematicky uvedené v obrázku 1.

Nežádoucí účinky azathioprinu

Jedná se o antimetabolit purinů působící imunosupresivně a potlačující buněčnou imunitu zprostředkovanou T lymfocyty. U RA se používá především tam, kde jsou léky první volby kontraindikovány především z důvodů renální insuficience.

Myelotoxicita s útlumem krvetvorby se může týkat jen jedné řady, nejčastěji červené, anebo všech řad za vzniku pancytopenie. Dále se vyskytují gastrointestinální intolerance, cholestáza, zvýšená náchylnost k infekcím, lymfoproliferační choroby, vzácně alopecie (tabulka 8).

Monitorování toxicity azathioprinu

Před zahájením terapie je nutná kontrola KO, kreatininu a JT. Pravidelné kontroly KO jsou nutné každé 2 týdny do stabilizace dávky, dále v intervalech 1 až 3 měsíců⁽¹⁾.

Nežádoucí účinky solí zlata

Z důvodů vysoké nefro a myelotoxicity jsou v současnosti nasazovány jen výjimečně. Nejčastějším projevem nefrotoxicity je proteinurie a hematurie, které se vyskytují dle různých zdrojů u 1 až 20 % léčených pacientů, kteří mohou být asymptomatictí nebo vyvinout obraz nefrotického syndromu⁽⁴⁷⁾. Ve většině pří-

padů se jedná o změny reverzibilní, které zcela ustoupí do 12 měsíců po vysazení preparátu. Nejčastější bioptický nálezy v souvislosti s podáním solí zlata je membranózní glomerulonefritida, která se vyskytuje až u 70 % pacientů s proteinurií při této léčbě. Individuální vnímavost pro toxický účinek solí zlata se zdá být geneticky vázaná⁽⁴⁸⁾. Útlum krvetvorby se projevuje především trombocytopenií. Závažné jsou i alergické kožní reakce (auridy) a stomatitida. Chryziáza, tj. modrofialové zbarvení kůže, je závislá na dávce a má jen estetický význam. Dalšími nežádoucími účinky jsou zvýšení jaterních parametrů, pneumonitida, palpitace a paradoxní zhoršení artralgií. Souhrn NÚ (tabulka 9).

Monitorování toxicity solí zlata

KO a proteinurie mají být testovány každý druhý týden do stabilizace dávky a dále před každou nebo před každou druhou injekcí.

Nežádoucí účinky penicilaminu

Penicilamin je chelát, důsledkem jehož účinku je pokles funkční schopnosti B lymfocytů a inhibice proliferace T buněk.

V indikaci léčby RA se v současnosti pro vysokou toxicitu užívá jen výjimečně. Jeho nejčastějšími nežádoucími účinky jsou raš a stomatitida. Nefrotoxicita se projevuje proteinurií, která se vyvine v rámci prvních 6 až 12 měsíců podávání, je závislá na dávce a vede ke vzniku nefrotického syndromu. Většinou je reverzibilní do roka po vysazení léku, i když byly hlášeny případy s perzistujícím renálním poškozením⁽⁴⁹⁾. Zvýšené riziko renální toxicity mají pacienti s anamnézou proteinurie při léčbě solemi zlata⁽⁵⁰⁾.

Myelotoxicita je většinou generalizovaná za vzniku pancytopenie. Dalšími nežádoucími účinky jsou gastrointestinální intolerance, dysgeuzie, myastenické projevy. NÚ jsou souhrně uvedeny v tabulce 10.

Monitorování toxicity penicilaminu

Doporučení ACR je shodné jako doporučení při monitorování terapie solemi zlata⁽¹⁾.

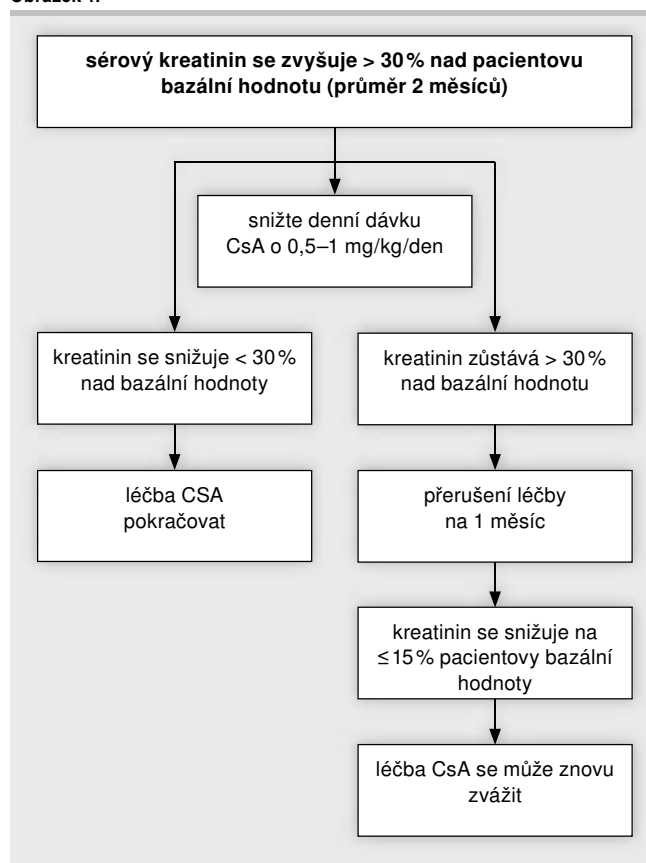
Nežádoucí účinky cyklofosfamid (tabulka 11)

Cyklofosfamid (CFA) není přijat FDA jako preparát určený k léčbě RA⁽⁵¹⁾. Jeho použití je vyhrazeno pro refrakterní RA nebo RA se závažnými mimokloubními komplikacemi jako např. vaskulitida nebo perforace rohovky⁽¹⁾. Jedná se o inaktivní látku (pro-drug), která se metabolizuje v játrech na hořčičný fosforamid a akrolein. Hořčičný fosforamid potlačuje B a T lymfocyty, modeluje cytotoxickou odpověď T buněk a potlačuje tvorbu protilátek. Při kontinuálním perorálním režimu je toxicita CFA značná. Intravenózní pulzní režimy jsou z hlediska nežádoucích

Literatura

1. American College of Rheumatology and ad hoc Committee on clinical guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 723–731.
2. Pavelka K, Bečvář R, Olejárová M, Sainerová A. Standardní postupy v revmatologii. *Revmatoidní artritida. Čes revmatol* 1999; 7 (Suppl. 1): 4–8.
3. Hernandez Diaz S, Rodriguez Garcia LA. Epidemiological assessment of the safety of conventional nonsteroidal drugs. *Am J Med* 2001; 110 (3A): 205–275.
4. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in rheumatoid arthritis. VIGOR study group. *New Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.

Obrázek 1.



účinků bezpečnější⁽⁵²⁾. Kromě myelotoxicity, možnosti myeloproliferace a jiných malignit a hemoragické cystitidy zprostředkované akroleinem, je nutné počítat též se vznikem azoospermie a amenorea. Podávání 100 mg testosteronu i. m. u mužů alespoň 15 dní před aplikací pulzu⁽⁵³⁾ a hormonální antikoncepce nebo podání pulzu během menstruace u žen, působí v tomto ohledu preventivně⁽⁵⁴⁾. Přesto je stále nejbezpečnější způsob zajištění schopnosti fertility uložení spermií a vajíček v tkáňové bance před zahájením léčby CFA⁽⁵⁵⁾.

Monitorování toxicity CFA

Před zahájením terapie je nutná kontrola KO, kreatininu, jaterních testů a močového sedimentu. Pravidelné kontroly KO jsou nutné každé 1–2 týdny do stabilizace dávky, dále v intervalech 1 až 3 měsíců. Kontroly močového sedimentu a cytologie močového měchýře jsou nutné každých 6–12 měsíců i po vysazení léčby⁽¹⁾.

Při pulzním režimu je nutná kontrola KO, jaterních testů a močového sedimentu vždy před podáním dávky a stejné kontrolní odběry 10. den po pulzu⁽⁵⁶⁾.

5. Felson D, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449–1461.
6. Scherbel AL, Schuchter SL. Comparison of the effects of two antimalarial agents, Hydroxychloroquine and chloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Cleve Clin Q* 1957; Q.24: 98–104.
7. Alving AS, Eichelberger CB, Jones JR a spol. Studies on the chronic toxicity of chloroquine. *J Clin Invest* 1948 (Suppl); 27: 60–65.
8. Tuffaneli D, Abraham RK, Dubois EL. Pigmentation from antimalarial therapy. *Arch Dermatol* 1963; 88: 409–413.
9. Hicklin JA. Chloroquine neuropathy. *Am Phys Med* 1968; 9: 189–192.

10. Whisnart JP, Espinosa RE, Kierland RR a spol. Chloroquine neuropathy. *Proc Mayo Clin* 1963; 38: 501-513.
11. Du Bois EL. Antimalarials in the management of discoid and systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1978; 8: 33-51.
12. Percival SPB, Behrman J. Ophthalmological safety of chloroquine. *Br J Ophthalmol* 1969; 53: 101-109.
13. Mac Kenzie AH, Scherbel AL. Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatoid therapy. *Clin Rheum Dis* 1980; 6: 545-566.
14. Mac Kenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med* 1983; 75: 25-34.
15. Falcone PM, Paolini L. Hydroxychloroquine toxicity despite normal dose therapy. *Ann Ophthalmol* 1993; 25: 385-388.
16. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M a spol. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1377-1382.
17. Pavelka K jr, Pavelka K sen, Pelišková Z, Vácha J, Trnavský K. Hydroxychloroquine sulphate in the treatment of rheumatoid arthritis: a double blind comparison of two dose regimens. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 542-546.
18. American College of Rheumatology and ad hoc Committee on clinical guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 5:713-722.
19. Bax DE, Amos RS. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: desensitising the patients with a skin rash. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 139-140.
20. Šedová L, Pavelka K. Generalizovaná toxoalergická reakce s vývojem disseminované intravaskulární koagulace při léčbě sulfasalazinem. *Čes Revmatol* 1997; 5:178-184.
21. Keisu M, Ekman E. Sulfasalazine associated agranulocytosis in Sweden 1972-1989. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 215-218.
22. Prouse PJ, Shawe D, Gumpel JM. Macrocytic anaemia in patients treated with sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1986; 293: 1407.
23. Farr M, Symmons DP, Bacon P. Raised serum alkaline phosphatase and aspartate transaminase levels in two rheumatoid patients treated with sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1984; 44: 798-800.
24. Laversuch CJ, Collins DA, Charles PJ et al. Sulphasalazine - induced autoimmune abnormalities in patients with rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 104-108.
25. Norgard B, Crezel AE, Rothenbauer M a spol. Population - based case controlled study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 483-486.
26. Jones E, Jones VJ, Woodbury J. Response to sulfasalazine in rheumatoid arthritis: Life table analysis of a 5-year follow up. *J Rheumatol* 1991; 18: 195-198.
27. Maetzel A, Wong A, Strand V a spol. Meta-analysis of treatment termination rates in rheumatoid arthritis patients receiving disease modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2000; 39: 975-981.
28. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999; 159:2542-2550.
29. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL a spol. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 1999;353:259-66.
30. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM a spol. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide a methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 655-665.
31. Sharp JT, Strand V, Leung H a spol. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active RA. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 495-505.
32. Cohen S, Cannon GW, Schutz M. Two year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1984-1992.
33. Dougados M, Combe B, van Riel P a spol. Efficacy and safety of leflunomide in combination with SSZ versus SSZ in patients with rheumatoid arthritis: results from RELIEF study. *EULAR* 2002; Abstrakt.
34. Kremen JM, Alarcon GS, Lightfoot RW a spol. Methotrexate for rheumatoid arthritis: suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1999; 37: 316-328.
35. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In, *The Cochrane Library*. Issue 4; 2001. Oxford: Update Software.
36. Walker AM, Funch D, Dreyer NA et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 329-335.
37. Weinblatt ME. Methotrexate. In, *Textbook of Rheumatology*. Forth edition. Edited by WN Kelley, ED Harris Jr, S Ruddy, CB Sledge. Philadelphia, WB Saunders, 1993.
38. Kremer JM, Petrillo GF, Hamilton RA. Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 month of therapy. *J Rheumatol* 1995; 22: 38-40.
39. Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology* 2002; 41: 262-267.
40. Shiroky JB, Neville C, Esdaile JM et al. Low-dose methotrexate with leucovorin (folic acid) in the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 795-803.
41. Tugwell P, Pincus T, Yocum D et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 137-141.
42. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factor for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *International Kidney Biopsy Register of cyclosporine in Autoimmune Diseases*. *N Engl J Med* 1992; 326: 1654-1660.
43. Cush JJ, Tugwell P, Weinblatt M, Yocum D. US consensus guidelines for the use of cyclosporine A in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1176-1186.
44. Gardner G, Furst DE. Disease-modifying antirheumatic drugs: potential effects in older patients *Drugs Aging* 1998; 7: 420-437.
45. Rahn KH, Barenbrock M, Fritschka E, et al. Effect of nitrendipine on renal function in renal-transplant patients treated with cyclosporin: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 1415-1420.
46. Schiff MH, Whelton A. Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 3: 196-208.
47. Hall CL. Gold nephropathy. *Nephron* 1988; 50: 265-272.
48. Clarkson RWE, Sanders PA, Grennan DM. Complement C4 null alleles as a marker of gold or D-penicillamine toxicity in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 53-54.
49. Hall CL, Jawad S, Harrison PR, et al. Natural course of penicillamine nephropathy: a long term study of 33 patients. *Br Med J* 1988; 296: 1083-1086.
50. Dodd MJ, Griffiths ID, Thompson M. Adverse reactions to D-penicillamine after gold toxicity. *Br Med J* 1980; 21: 1498-1499.
51. Fauci CS, Young KR. Immunoregulatory agents. In, *Textbook of Rheumatology*, Fourth edition. Edited by WN Kelley, ED Harris Jr, S Ruddy, CB Sledge. Philadelphia, WB Saunders 1993.
52. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *New Engl J Med* 1983; 309: 1118-1119.
53. Masala A, Faedda R, Alagna S, et al. Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 292-295.
54. Ortman RA, Klippel JH. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 363-375.
55. Dostál C. Užití cyklofosfamidů v intravenózní pulzní formě u systémových revmatických onemocnění, zvláště u systémového lupusu erythematoses. *Čes Revmatol* 2002; 10: 111-116.
56. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-745.

*prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
 Revmatologický ústav
 Na Šupí 4, 128 50 Praha 2
 e-mail: pavelka@revma.cz*