

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉKŮ POUŽÍVANÝCH V REVMATOLOGII A ZÁKLADNÍ PRINCIPY SLEDOVÁNÍ JEJICH BEZPEČNOSTI –

II. BIOLOGICKÉ LÉKY, KORTIKOSTEROIDY, ANTIPOROTIKA

Dana Tegzová, Jiří Vencovský, Jaroslav Hrba, Ctibor Dostál, Tomáš Zitko
Revmatologický ústav, Praha

Mezi nežádoucí účinky biologických léků užívaných při terapii revmatoidní artritidy, tedy převážně léků blokujících TNF alfa a interleukin 1, patří zejména infuzní reakce nebo reakce v místech vpichu, infekce, autoimunitní projevy, neurologické projevy typu demyelinizačních onemocnění, malignity, hematologické komplikace a městnavé srdeční selhání. Nejzávažnějším možným důsledkem terapie infliximabem je vzplanutí latentní infekce tuberkulózou, a proto byla v poslední době vypracována přesná schémata postupu k detekci a i k terapii této formy infekce při současné léčbě anti-TNF alfa. Pravděpodobnost vývoje nežádoucích účinků kortikosteroidů závisí na typu aplikovaného kortikosteroidu, jeho dávce, délce podávání a i individuální vnímavosti léčeného nemocného. Mezi hlavní nežádoucí účinky kortikosteroidů patří osteoporóza, infekce, funkční nedostatečnost kůry nadledvin, cushingoidní projevy a syndrom při náhlém vysazení léků. Léky užívané při terapii osteoporózy jsou relativně dobře tolerovány. Minimální nežádoucí účinky přináší terapie kalcitoninem. Při léčbě bisfosfonáty je v klinické praxi zvýšený výskyt nežádoucích účinků z hlediska horního gastrointestinálního traktu. Hormonální substituční terapie a léčba raloxifenem zvyšují četnost žilní tromboembolické nemoci a hormonální substituční terapie může být asociována s vyšším výskytem ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod a karcinomu prsu.

Klíčová slova: biologická terapie, kortikosteroidy, antiporotika, toxicita, tuberkulóza, osteoporóza.

ADVERSE DRUG REACTIONS OF THE ANTIRHEUMATIC THERAPY AND BASIC PRINCIPLES OF SAFETY MONITORING - BIOLOGICAL THERAPY, NON STEROIDAL ANTIRHEUMATIC DRUGS AND ANTIPOROTICAL THERAPY

The undesirable side effects of biological drugs used to treat rheumatoid arthritis, i. e. mainly drugs blocking NF alpha and interleukin 1, include primarily the infusion reaction or a reaction at the site of injection, infection, autoimmune reactions, neurological reactions of the demyelination disease type, malignities, haematological complications and congestive heart failure. The most serious potential consequence of therapy using infliximab is flare-up of latent tuberculosis infection, and thus an exact scheme has recently been prepared for detection and treatment of this kind of infection with simultaneous treatment with anti-TNF alpha. Drugs used to treat osteoporosis are tolerated relatively well. Treatment with calcitonin entails minimal undesirable side effects. In clinical practice, the occurrence of undesirable side effects from the standpoint of upper GIT occurs during treatment by bisphosphonates. Hormone replacement therapy and treatment by raloxiphen increase the frequency of venal thrombo-embolic diseases and hormone replacement therapy is also associated with higher occurrence of ischemic heart disease, vascular cerebral incidence and breast cancer.

Key words: biological therapy, corticosteroids, antiporotica, toxicity, tuberculosis, osteoporosis.

Nežádoucí účinky biologické terapie

K biologické léčbě, která je v současné době používána, patří zejména terapie blokující cytokin tumor necrosis faktor alfa (TNF alfa) a dále léčba inhibitory receptoru pro interleukin 1 (IL-1 Ra). Největší zkušenosti jsou doposud s terapií anti-TNF alfa, a to zejména s preparáty infliximabem (monoklonální chimérická protilátka anti-TNF alfa), etanerceptem (solubilní receptor pro TNF alfa) a nověji i adalimumabem (monoklonální plně humánní protilátka anti-TNF alfa).

Nejdůležitější potenciální rizika, která jsou asociována s biologickou terapií, zahrnují infuzní reakce nebo reakce v místech vpichu, infekce, autoimunitní projevy, neurologické projevy typu zejména demyelinizačních onemocnění, malignity,

hematologické komplikace s pancytopenií a městnavé srdeční selhání (tabulka 1). TNF alfa i IL-1 mají v organismu svou významnou fyziologickou roli a jejich blokáda může mít své důsledky. Ve světle důležitosti těchto cytokinů je však množství pozorovaných vedlejších nežádoucích účinků překvapivě malé (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Léčba anakinrou (inhibitor receptoru pro IL-1) je v zásadě velmi dobře tolerována. Fleischmann ve studii zaměřené na sledování bezpečnosti tohoto léku popisuje vyšší výskyt závažných infekcí u skupiny nemocných léčených anakinrou oproti skupině léčené placebem, přičemž ale výskyt ostatních závažných nežádoucích účinků byl u obou skupin stejný. Žádná z infekčních komplikací nevedla k úmrtí pacienta (7).

Infuzní reakce a reakce v místech vpichu jsou asociovány s imunogenicitou preparátů a jsou většinou jen mírné. Nicméně mohou se vzácně vyskytnout závažné reakce, především při intravenózní aplikaci infliximabu, které vyžadují intenzivní terapii a jsou absolutní kontraindikací dalšího podávání. V postmarketingových hlášeních nežádoucích účinků byla reakce po infuzi popsána u 22 % léčených pacientů, přičemž u 0,9 % se jednalo o závažné reakce. Tyto příhody jsou způsobeny hlavně alergickou reakcí na myší protein, jež je obsažený v imunoglobulinové molekule infliximabu, s čímž souvisí i tvorba protilátek proti infliximabu, jež vede ke snížení účinnosti léčby. Z toho důvodu je při léčbě infliximabem nutná současná apli-

Tabulka 1. Postmarketingové informace o bezpečnosti léčby infliximabem

nežádoucí účinky	Počet NÚ/1 000 léčených pacientů
tuberkulóza	0,67
všechny oportunní infekce	0,45
• <i>Pneumocystis carinii</i> – pneumonie	0,09
• atypická mykobakteria	0,06
• listerióza	0,07
• histoplazmóza	0,04
• aspergilóza	0,04
malignity	1,04
• lymfomy	0,24
neurologické komplikace	0,21
plicní komplikace	0,29
hematologické komplikace	0,72
autoimunitní choroby	0,45
městnavé srdeční selhání	0,30
úmrť	1,4

Údaje se týkají 271 000 pacientů léčených infliximabem od registrace do února 2002.

kace metotrexátu, který tvorbu protilátek proti infliximabu tlumí. U plně humánní monoklonální protilátky anti-TNF alfa adalimumabu se problém imunogenicity preparátu nevyskytuje (8, 9). Při terapii etanerceptem je nejčastěji udáván vznik lokální reakce v místě aplikace. Ve všech těchto případech byla popsána mírná lokální reakce, charakterizovaná vznikem erytému, v některých případech byla provázena svěděním, bolestí a otokem. Průměrná doba trvání tohoto nežádoucího účinku byla 3 dny. Vzácně byl popsán vývoj akutní difúzní erytematózní reakce kůže s vývojem papulárních lézí po podání několika dávek etanerceptu. Histologicky byly prokázány změny typické pro akutní diskoidní lupus. Tento nemocný neměl dosud žádné kožní problémy ani jiný příznak manifestace lupusu a nebyla u něj zjištěna přítomnost antinukleárních protilátek ani protilátek anti-ds DNA. Dále bylo popsáno několik případů leukocytoklastické nekrotizující vaskulitidy, která se objevila na kůži pacientů v místech, kde dosud nebyl etanercept aplikován. U všech těchto nemocných došlo po vysazení léčby etanerceptem a po zvýšení dávky kortikosteroidů k vymizení kožních lézí. V několika případech byl po podávání etanerceptu popsán výskyt urtikariální reakce na extenzorové ploše horních končetin (8).

Vznik positivity anti-ds DNA protilátek s vyvoláním lupus like syndromu je rovněž méně časté. V analýze Charlese při terapii infliximabem stoupla frekvence antinukleárních protilátek z 30 % na 53 % a u 14 % pacientů se objevily anti-dsDNA protilátky, většinou IgM izotypu. Pouze jeden pacient, který měl i IgG anti-dsDNA, vyvinul klinické známky systémového lupus erytematodes. Autoprotilátky se objevují i při terapii etanerceptem (9).

Mezi závažné neurologické komplikace terapie lze zařadit výskyt demyelinizačních

chorob typu roztroušené sklerózy a záchvatovitých onemocnění (10, 11). Je diskutována role některých cytokinů včetně TNF alfa v etiopatogenezi lézí typických pro roztroušenou sklerózu. Některé nové experimentální práce s využitím MRI mozku prokázaly zvýšení počtu těchto lézí a vzrůst jejich metabolické aktivity při anti-TNF alfa léčbě (11). Incidence onemocnění sclerosis multiplex je udávána 2–6 případů na 100 000 obyvatel za rok, přičemž při terapii etanerceptem byla incidence 8 suspektních případů na 100 000 léčených pacientů. Vzácně byla popsána i neuritida optiku, retrobulbární neuritida a periferní neuropatie (10, 12, 13, 14). Proto je doporučováno neaplikovat anti-TNF alfa terapii nemocným s anamnézou demyelinizačního onemocnění, zejména roztroušené sklerózy, a u rizikových pacientů je vhodné při léčbě průběžně sledovat MRI mozku (12).

Výskyt malignit, resp. maligních lymfomů nepřevýšil jejich četnost u všech nemocných s revmatoidní artritidou. Vzácněji byl rovněž popsán po jednom případě výskyt Hodgkinovy choroby, B-buněčného lymfomu a mnohočetného myelomu. Dosud nebyla zjištěna příčinná souvislost vzniku této choroby s podáváním anti-TNF alfa terapie, protože pacienti byli léčeni kromě etanerceptu i metotrexátem a v minulosti rovněž i azatioprinem, což jsou oba preparáty, které jsou spojovány se zvýšeným výskytem B-buněčných lymfoproliferativních onemocnění. Nebylo tudíž zatím potvrzeno, že by infliximab či etanercept přispíval k vývoji tohoto onemocnění. Výskyt malignit, resp. maligních lymfomů nepřevýšil jejich četnost u všech nemocných s revmatoidní artritidou. Obecně je výskyt lymfomů u RA asi 2–3 krát vyšší než v běžné populaci. Riziko je významně zvýšeno především u aktivních pacientů a se závažnější formou choroby (jedna studie udává dokonce až 24 krát). Důvodem může být jednak sama choroba postihující imunitní systém, jednak předcházející imunosupresivní terapie. Pacienti, kteří dostávali anti-TNF alfa terapii v klinických studiích měli 2,3–6,3 krát vyšší riziko lymfomů než běžná populace, což se přibližuje incidenci u pacientů s RA s aktivitou vyžadující takovouto léčbu. Přestože se tedy zatím neprokázal vliv blokady TNF na tato onemocnění, je stále na místě opatrnost a vedle patřičné anamnézy i pečlivé sledování pacientů nejen během terapie ale i dlouhodobě po jejím ukončení (11, 16).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky anti-TNF alfa terapie patří nekomplikované infekce zejména horních cest dýchacích (20 %). U infliximabu je dále častěji popisována urtika (28 %), cefalea (26 %), nauzea (21 %), artralgie (12 %), raš (13 %) a horečka (11 %). Vážným důsledkem anti-TNF alfa terapie je možnost výskytu vážných infekcí, a to bakteriálních, virových i mykotických

(10, 16). Nejzávažnější komplikací je pak možnost vzplanutí latentní TBC infekce (18). Mezi infekční komplikace se řadí hlavně infekce horních cest dýchacích a sinusitida. Jako méně častá infekční komplikace se objevuje pyelonefritida, pneumonie, celulitida a sepse. Vzácněji byla zjištěna histoplazmóza, listerióza, aspergilóza, kryptokoková infekce a kokcidioidomykóza. Mezi rizikové faktory pro vznik infekce patří pobyt v endemické oblasti, chronická terapie kortikosteroidy zejména při dávkách větších než 15 mg denně a terapie imunosupresivy, resp. hlavně cytotoxickými léky. Vyšší riziko vzniku infekce je i u nemocných s některou ze závažných chorob, které se případně vyskytují u nemocných souběžně a nezávisle s revmatickou chorobou, jako je diabetes mellitus, chronická renální insuficience, HIV pozitivita, silikóza plic a malignita. U pacientů, kteří trpí akutní nebo chronickou infekcí (sinusitida, pyelonefritida, bronchiektázie, recidivující septické stavy) se nedoporučuje anti-TNF alfa terapii zahajovat (10).

Nejzávažnější infekční komplikací, která je současně i nejzávažnějším nežádoucím účinkem anti-TNF alfa terapie, a to zejména terapie infliximabem, je výskyt tuberkulózy. Cytokin TNF alfa se u myších modelů podílí na normální protizánětlivé imunitní reakci na infekci TBC, což vede k aktivaci makrofágů a vzniku granulomu. Bloádou efektu TNF alfa při léčbě infliximabem dojde tudíž i k blokádě zmíněného fyziologického obranného účinku TNF alfa a tím i ke zvýšení rizika manifestace latentní infekce TBC (19, 20, 21, 22, 23, 24). Výskyt TBC je udáván 15 případů na 100 000 obyvatel, u nemocných léčených infliximabem 67 případů na 100 000 nemocných, podle posledních údajů 54 na 100 000. Údaje o výskytu TBC obecně i při léčbě infliximabem jsou odlišné a v ostatních zemích. V USA bylo zjištěno 30 % případů, 70 % případů TBC se doposud vyskytlo v Evropě, zejména v Norsku a ve Španělsku. Ve 44 % případech byla zjištěna plicní TBC, z toho ve 24 % miliární TBC a ve 56 % mimoplicní TBC. Většinou onemocněly ženy, průměrný věk pacientů byl 58 let. Z celkového počtu nemocných se vzniklou TBC zemřelo 13 %. Sedmdesát procent nemocných, u nichž se TBC při léčbě infliximabem objevila, bylo současně léčeno i jinou imunosupresivní terapií, jež je obecně známým významným rizikovým faktorem pro vznik infekcí. Většina případů TBC u infliximabu se objevila během prvních 3 infuzí, tedy během prvních dvou měsíců terapie (25).

Základní podmínkou pro užití terapie anti-TNF alfa je důsledná prevence TBC infekce s aktivním vyhledáváním jejích rizikových faktorů u jednotlivých pacientů. Provedení rtg plic a vyšetření tuberkulinového testu před zahájením

terapie je v současné době považováno za nutnost. Otázkou však je výtěžnost tuberkulinového testu u nemocných s dlouhodobou imunosupresivní léčbou. V případě negativního výsledku tuberkulinového testu a negativního výsledku rtg plic je doporučeno biologickou terapii aplikovat. V případě pozitivitu tuberkulinového testu je nutno rozlišit přítomnost aktivní nebo latentní TBC a tyto pak adekvátně léčit, přičemž termín latentní TBC je přesně definován. Za latentní TBC infekci je považován stav při pozitivním výsledku tuberkulinového testu u rizikového nemocného. Za rizikového pacienta je nutno považovat pacienta s anamnézou HIV infekce nebo anamnézou kontaktu s TBC infekcí, se současnou imunosupresivní léčbou, s přítomností některých chorob, např. diabetu mellitu, silikózy, alkoholizmu a cirhózy jater, a dále při nález rtg změn suspektních z možné TBC plic. Mezi ně patří např. fibrotické změny plicního parenchymu, kalcifikace, infiltráty zejména v podklíčkové oblasti, tuberkulom a ložiskové stíny. Aplikaci anti-TNF alfa terapie je možno zahájit u nemocných s aktivní TBC nejdříve až po jejím plném vyléčení, ale u latentní TBC již měsíc po zahájení profylaktické terapie dle doporučených, přesně

rozpracovaných schémat, která se v jednotlivých doporučeních mírně odlišují, a to zejména v dávkování a délce terapie (26, 27, 28). Obvykle je doporučována profylaktická terapie rifampicinem v kombinaci s pyrazinamidem po dobu 2 měsíců nebo kombinace rifampicinu s izoniazidem po dobu 3 měsíců nebo monoterapie izoniazidem po dobu 9 měsíců nebo rifampicinem po dobu 4 měsíců. Je však vždy nutno zvážit nutnost podávání anti-TNF alfa terapie a její eventuelní přínos ve vztahu k riziku aktivace latentní TBC infekce, dále i k riziku možných nežádoucích účinků antituberkulotické terapie. Diskutovanou otázkou je postup u nemocných s negativním tuberkulinovým testem, ale suspektním nálezem na rtg plic (26, 28).

K důsledné prevenci nežádoucích projevů anti-TNF alfa terapie a zejména eventuelní TBC infekce, resp. aktivace latentní TBC infekce, byly vypracovány mezinárodní návody, na jejichž základě jsou vytvořena doporučení jednotlivých států, jež biologickou léčbu užívají (26, 27, 28). Jednotlivá schémata pro postup při sledování možných nežádoucích projevů terapie včetně průběžného sledování vybraných laboratorních parametrů a pro vyšetření možné TBC infekce

a její terapii jsou obdobná a jsou velice přesně rozpracována. Doporučení pro volbu typu, dávkování a délky eventuelní terapie jednotlivými antituberkulotiky je velmi podrobně rozvedeno (26, 28). Aplikováním těchto schémat se podařilo např. ve Španělsku snížit frekvenci tuberkulózy v roce 2001 proti roku 2000 o 50 % a za první pololetí 2002 byl identifikován pouze jeden případ.

K prevenci nežádoucích projevů biologické terapie je nutno respektovat obecné zásady a rizika imunosupresivní terapie. Léčba nesmí být započata při závažné chronické nebo akutní infekci a při jejím vzniku by měla být ukončena. Je nutno pečlivě vyloučit eventuelní TBC infekci. Léčba by neměla být podávána nemocným s demyelinizačním onemocněním, velké opatrnosti je třeba při léčbě nemocných se závažnou městnavou srdeční slabostí. Vznik pancytopenie nebo lupus like syndromu je sice vzácný, ale je rovněž důvodem pro okamžité končení terapie. Ne zcela jasná je otázka výskytu malignit a rovněž zatím nejsou k dispozici dostatečné údaje o bezpečnosti terapie v graviditě nebo laktaci a v případě vakcinace, resp. primovakcinace nebo vakcinace živou vakcínou (26).

Nežádoucí účinky kortikosteroidů

Farmakologické vedlejší projevy kortikosteroidů (KS) spočívají zákonitě na jejich fyziologických účincích. Pravděpodobnost jejich vývoje závisí na typu aplikovaného KS, dávce, délce podávání, jakož i mnohotvárnosti osobnosti nemocného a variabilitě jeho tkání a buněk.

Je nezbytné také zdůraznit, že KS nejsou jen mocným protizánětlivým prostředkem, ale též základní hormony, jež spolupůsobí při udržování homeostázy četných fyziologických funkcí. Není proto nijak překvapivé, že jak jejich fyziologická nedostatečnost, tak jejich nadbytek vede k projevům patofyziologických důsledků.

Pokud léčebné užití pouze nahrazuje endogenní nedostatečnost, nevede nikdy k nežádoucím vedlejším účinkům. Proti tomu podávání léčebných dávek KS, které přesahují fyziologickou potřebu, vyvolá klinický syndrom, jehož příznaky připomínají Cushingův syndrom, i když vlastní tvorba KS a androgenů je iatrogeně potlačena. Četné vedlejší účinky při léčebném podávání, zvláště dlouhodobém, jsou uvedeny v tabulce 2.

Nicméně ty hlavní, jež vyžadují mimořádnou pozornost, jsou osteoporóza, infekce, funkční nedostatečnosti kory nadledvin a syndrom při vysazení KS.

Osteoporóza

Pravidelným důsledkem dlouhodobého užívání kortikosteroidů je osteoporóza. Označuje se jako osteoporóza indukovaná kortikostero-

idy – CIO nebo GIO. Jako každá osteoporóza (dále OP) je charakterizována úbytkem kostní hmoty, změnou mikroarchitektury kosti a snížením mechanické odolnosti kosti se zvýšením rizika fraktur (29). Na rozdíl od postmenopauzální OP je zde primárním procesem útlum kostní novotvorby a teprve sekundárně zvýšení kostní rezorpce. Kortikosteroidy (dále KS) uplatňují svůj negativní vliv na skelet ještě dalšími cestami – snížením střevní absorpce a zvýšením renální exkrece kalcia, snížením hypofyzární stimulace pohlavních žláz a tím snížením sekrece sexagenů (schéma 1).

CIO může postihnout jedince jakéhokoliv věku, samozřejmě rychlejší ztráta kostní hmoty nastává u starších jedinců, u nichž „nasedá“ na přirozený věkem podmíněný proces porotizace. Kromě věku však existují i další vlivy, které činí jedince více náchylným ke vzniku OP. Jsou to: ženské pohlaví, hypoestrinismus (klimakterium, amenorea, oligomenorea, pozdní menarché, výskyt osteoporotických fraktur u matky, již jednou prodělaná osteoporotická fraktura, nízká tělesná hmotnost (BMI pod 19), nedostatečný dietní přívod kalcia, abusu nikotinu nebo alkoholu, chronická zánětlivá revmatická nemoc, pády.

Chronické zánětlivé revmatické nemoci jsou jednou z nejčastějších příčin dlouhodobého podávání KS. Rychlost a intenzita vývoje OP u revmatických nemocí závisí i na charakteru revmatické nemoci. Riziko OP zvyšuje vysoká zánětlivá aktivita nemoci, délka jejího trvání,

snížení motility pacienta a dlouhodobá léčba KS.

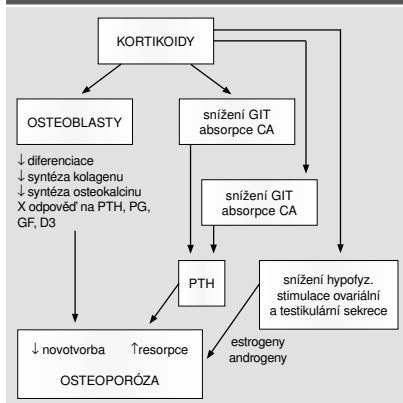
Za dlouhodobou léčbu KS považují někteří autoři dobu delší 6 měsíců, jiní již 3 měsíce. Vzhledem k tomu, že ztráta kostní hmoty začíná téměř okamžitě po zahájení léčby LS a v prvních měsících je nejrychlejší, je doba 3 měsíců plně odůvodněna.

Rychlost vývoje CIO závisí také na velikosti dávky KS. Obecně se za „malou“ dávku považuje denní dávka 7,5 mg prednisonu nebo ekvivalent jiného steroidu. Většina doporučení, jak postupovat při léčbě KS však pracuje s dávkou 5 mg/d. Jiným významným parametrem je kumulativní dávka KS. Ukázalo se, že kumulativní dávka KS koreluje těsně s hodnotou BMD, zatímco velikost jednotlivé denní dávky koreluje s rizikem fraktur (30, 31).

Podobně rychlý vývoj CIO bývá značný, v prvním půlroce může ztráta kostní hmoty dosáhnout 10 i více %, zatímco přirozený úbytek kostní hmoty po 50. roce činí 1–2 %. Již v této době se mohou vyskytnout osteoporotické fraktury ze snížené odolnosti kosti. Typickými místy jsou hrudní a bederní obratle, krček stehenní kosti a distální část předloktí.

Diagnostika a monitorování stavu skeletu pacienta – revmatika dlouhodobě léčeného kortikoidy spočívá v denzitometrickém vyšetření obsahu kostního minerálu (BMD) ve standardních místech skeletu nebo v celém skeletu a případně ve vyšetření markerů kostního obratu.

Schéma 1. Vliv kortikosteroidů na kostní metabolismus



Denzitometrické vyšetření je indikované u každého pacienta, u kterého je zahajována léčba dávkou 5 a více mg prednisonu nebo ekvivalentu a u něhož je předpoklad, že tuto dávku bude užívat nejméně 6 měsíců (resp. 3 měsíce). Stejně je indikováno denzitometrické vyšetření u pacienta, u něhož již léčba KS probíhá a dosud nebyl tímto způsobem vyšetřen.

O vypracování směrnic, jak postupovat v diagnostice, monitorování, prevenci a léčbě CIO se pokusilo více autorů. Nejvýznamnější je směrnice ACR z r. 1996 novelizovaná v r. 2001 (29). Z těchto směrnic lze vyvodit základní zásady:

- u pacienta na počátku terapie KS denní dávkou nejméně 5 mg prednisonu plánovanou na dobu více než 3 měsíců:
 - odstranit nebo zredukovat rizikové faktory OP
 - zavést pravidelné vydatné tělesné cvičení
 - zavést adekvátní režim příjmu kalcia a vitamínu D (1 000 mg Ca+800 j. D3)
 - vyšetřit BMD
 - vyšetřit hormonální status (estradiol, testosteron) a event. jej upravit
 - vyšetřovat BMD v 6–12 měsíčních intervalech podle rychlosti změn
- u pacienta již dlouhodobě léčeného KS denní dávkou nejméně 5 mg prednisonu:
 - odstranit nebo zredukovat rizikové faktory OP
 - zavést pravidelné vydatné tělesné cvičení
 - zavést adekvátní příjem kalcia a vit. D
 - vyšetřit hormonální status a event. upravit
 - vyšetřit BMD: při normálním BMD dále sledovat
 - při BMD nižším než –1 SD zahájit léčbu bisfosfonáty
 - event. kalcitoninem (jako lékem druhé linie)
- u pacienta zahajujícího nebo již léčeného vysokými dávkami KS (nad 30 mg prednisonu):
 - vyšetřit BMD

Tabulka 2. Nežádoucí projevy chronické kortikoidní léčby

orgán/systém	obvyklé	neobvyklé
KŮŽE		
• tvorba krevních podlitin	+	–
• ztenčení – fragilita	+	–
• striae	+	–
• tvářový erytém	+	–
• akné	+	–
• hirsutismus	+	–
• atrofie (po ins.)	–	+
• zhoršené hojení ran	+	–
OČI		
• zadní subkapsulární atarakta	+	–
• zvýšení nitroočního tlaku/glaukom	–	+
• exoftalmus	–	+
KARDIOVASKULÁRNÍ		
• hypertenze	+	–
• hyperlipoproteinémie/akceler. ateroskleróza	+	–
• městnavé srdeční selhání (při srdeč. dysfunkci)	–	+
METABOLICKÝ		
• diabetes/hyperglykémie	+	–
• diabetická ketoacidóza	–	+
• negativní dusíková bilance	+	–
• obezita/trup	+	–
• retence Na/edém	+	–
• druhotná nedostatečnost kory nadledvin (> 5 mg prednisonu, > 1 týden)	+	–
• potlačení růstu dětí	+	–
GASTROINTESTINÁLNÍ		
• peptický vřed žaludeční/krvácení	+	–
• divertikulitida/cholecystitida	–	+
• steatóza jater s hepatomegálií	–	+
• pankreatitida	–	+
• „skrytá“ perforace střeva	–	+
NEUROLOGICKÝ/PSYCHIATRICKÝ		
• benigní mozková hypertenze/pseudotumor mozku	–	+
• změny nálady/deprese/nespavost/euforie zvýš. chuť k jídlu	+	–
• psychóza	–	+
HEMATOLOGICKÝ/IMUNITNÍ		
• neutrofilie/monocytopenie/lymfopenie	+	–
• potlačení „opozděné“ hypersenzitivity	+	–
KOSTNÍ/SVALOVÝ		
• myopatie	+	–
• osteoporóza / patol. zlomeniny	+	–
• osteonekróza	+	–
• bolesti kloubů spojené se snížením dávky (pseudo–revmat.)	–	+
INFEKCE		
zvýšené riziko pro všechny bakteriální, virové, mykobakteriální, plísňové, protozoární/zvl. při vysokých dávkách dlouhodobě	+	–

- zahájit léčbu bisfosfonáty bez ohledu na BMD
- zavést opatření týkající se rizikových faktorů, příjmu kalcia a vitamínu D, cvičení a úpravy hormonálního statutu jako sub 1. a 2.

V prevenci a léčbě CIO nacházejí uplatnění tatož farmaka jako v léčbě postmenopauzální nebo involuční osteoporózy. Uvádíme jejich základní charakteristiky:

Kalcium a vitamin D

V denních dávkách 1–1,5 g kalcia a 800 j. vitamínu D nebo ekvivalent aktivního metabolitu. Výsledky studií jsou rozporné. Kalcium

a vitamin D mohou u pacienta léčeného malými dávkami KS udržet normální hodnotu BMD. Samotné kalcium bez vitamínu D tuto schopnost nemá. Léčba kalciumem a vitamínem D je v každém případě podmínkou úspěšné léčby antirezorpcními léky. Léčbu kalciumem a zejména spolu s aktivními metabolity vitamínu D nutno monitorovat na přítomnost hyperkalcemie a hyperkalciurie (30, 31).

HRT

Estrogeny nebo kombinace estrogeny + progestiny jsou účinné v indikovaných situacích tj. u postklimakterických pacientek léčených KS. Léčbu nutno provádět v úzké spolupráci s gynekologem a respektovat kontraindikace

(karcinom prsu, karcinom endometria, tromboembolickou chorobu). U premenopauzálních žen, u nichž je prokázán hypoestrinismus, je žádoucí tento stav léčit odpovídající hormonální léčbou. Monitorování účinku na skelet spočívá v periodickém vyšetřování BMD v intervalech 1 roku, monitorování event. vedlejších účinků HRT je absolutně nutné (gynekologické klinické vyšetření, mamografie v ročních intervalech) (32).

SERM (Selektivní modulátory estrogenních receptorů)

Teoreticky lze očekávat protektivní vliv léčby těmito léky u pacientek užívajících KS, ale dosud nebyly publikovány studie o této otázce.

Bisfosfonáty

Jsou univerzálními antirezorpčními léky, lze je použít bez ohledu na věk, pohlaví, hormonální status i typ osteoporózy. Dobře dokumentované studie prokázaly výrazný efekt na BMD a riziko nových fraktur. Nejčastěji je používán alendronát a risedronát. Vedlejší účinky nejsou časté a závažné zejména při použití dlouhopůsobících forem (ezofagitis, gastrointestinální potíže) (33, 34).

Kalcitonin

Tlumí osteorezorpci, zvyšuje BMD, rozporné jsou zprávy o redukcí fraktur. Analgetického účinku kalcitoninu se využívá u bolestivých komplikací OP. Je referován jako „lék druhé linie“ (35, 36).

Fluor

Působí výrazné zvýšení BMD, které však není sledováno zvýšením mechanické odolnosti kosti, nesnižuje riziko vzniku nových fraktur, podle některých studií je dokonce zvyšuje (!) (37).

Infekce

Iatrogeně podmíněná sekundární kortikosteroidní nadledvinová nedostatečnost uvádí nemocné do stavu, kdy jsou zvýšeně vnímaví vůči závažným, život ohrožujícím infekcím. Důvodem je na jedné straně nepotlačovaná zánětlivá odpověď, zatímco na opačné straně přívod suprafyziologických dávek KS vyvolává omezenou zánětlivou i imunitní odpověď ve tkáních. To má za následek zvýšený výskyt závažných místních i celkových infekcí, jež jsou podmíněny obecně sníženou obranyschopností celého organismu. Jak lze očekávat, je pravděpodobnost vývoje takové infekce závislá na výši podávané dávky a době podávání.

Dávky Prednisonu od 5–10 mg (4–8 mg Medrolu) denně jsou jen řídky spojovány se závažnými infekčními komplikacemi.

Tabulka 3. Účinnost a další vlastnosti jednotlivých kortikosteroidních látek (přírodních a syntetických derivátů)

preparát	protizánětlivý účinek	odpovídající dávka (mg)	retence sodíku	biologický poločas (hod)	odpovídající poločas (min)
Hydrokortizon	1	20	2 +	8–12	90
Kortizon	0,8	25	2 +	8–12	30
Prednizon	3,5	5	1 +	12–36	60
Prednizolon	4	5	1 +	12–36	200
Metyprednizon	5	4	0	12–36	180
Triamcinolon	6	4	0	24–48	300
Parametazon	10	2	0	36–54	—
Dexametazon	30	0,75	0	36–54	100–300
Betametazon	25	0,80	0	36–54	100–300
Beclometazon	40	0,50	0	—	—

Proti tomu dávky v rozpětí 20–60 mg Prednisonu (16–48 mg Medrolu) denně, mají už významný, obecně potlačující účinek na obraný mechanismus proti infekci. Někteří autoři pokládají za rizikovou dobu podávání těchto dávek už 2 týdny; všeobecně se však uvádí až doba překračující 6 týdnů kontinuálního perorálního podávání. Dále se udává, že kumulativní dávka přesahující 700 mg Prednisonu (560 mg Medrolu) už významně zvyšuje riziko infekce. Jedná se hlavně o tzv. fakultativní nitrobuněčné mikroby, jako jsou mykobakterie, *Pneumocystis carinii* a plísň. Tito nemocní však též mívají závažné akutní pyogenní infekce zvl. kůže.

Jako významná je též nutné pokládat pozorování, že vysoké dávky KS mohou zkreslovat či spíše maskovat příznaky přítomných aktuálních infekcí, či jiných procesů, jako jsou např. vnitřní abscesy nebo perforace střev.

Pokud jde o virové infekce, pak s výjimkou herpetických virů, nevyvolávají ostatní druhy vážné problémy (38).

Funkční nedostatečnost kory nadledvin

Podávání suprafyziologických dávek KS potlačuje zákonitě endogenní sekreci kortizolu zpětnovazebním mechanismem přes regulaci osu hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin (schéma 2).

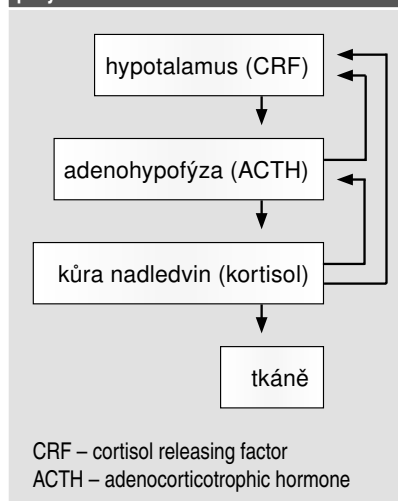
Tímto mechanismem dojde k funkční nedostatečnosti, jež se projeví ve „stresovém okamžiku“. Tato situace může být jen přechodná nebo trvalá tj. nenávratná. Tento nežádoucí vedlejší důsledek podávání KS se může objevit podle některých autorů už po 5denním léčebném užití Prednisonu v dávce 20–30 mg denně. V tomto uspořádání se však vrací funkce poměrně rychle do normálních podmínek po ukončení tohoto krátkodobého léčení. Proti tomu u nemocných, kteří jsou na dlouhodobé léčbě (alespoň 6 týdnů a déle) se udává, že po jejím ukončení může trvat úplný návrat k normálnímu stavu až po 6–12

měsících. Jednoznačně je prokázáno, že vývoj tohoto zpětnovazebního efektu je závislý na typu podávaného syntetického derivátu kortizolu/kortizonu. Pokud mají dlouhodobý biologický poločas (déle než 36 hodin), jako jsou fluorované deriváty typu dexametazonu, vyvolávají útlum osy daleko rychleji a účinněji. V tomto smyslu by měla platit zásada, že pro dlouhodobé léčení KS jsou nejvhodnější preparáty s krátkým biologickým poločasem jako je Prednizon, či ještě lépe Medrol (metyprednizolon) (tabulka 3). Je též zásadou, že ukončení dlouhodobé léčby KS by nemělo být prováděno, pokud nemocný byl léčen Dexametazonem. V tomto případě je nezbytné ho převést nejprve na lék s krátkým poločasem.

Základním opatřením proti rychlému vývoji sekundární nedostatečnosti osy H-H-A je nezbytné uspořádání v časovém rozvrhu dlouhodobého perorálního podávání, a to v přísném dodržování následujících zásad:

1. celodenní dávku KS podávat převážně v ranních hodinách tj. po probuzení, kdy je koncentrace vlastního endogenního kortizolu nejvyšší; menší část celodenní dávky je též možno podat nejpozději ve druhé tj. polední dávce

Schéma 2. Osa hypotalamus – adenohipofýza – kůra nadledvin



Tabulka 4. Předoperační příprava

den před operaci	Hydrokortizon 100 mg v i. v. infuzi – Hydrokortizon v množství ekvivalentním aktuální terapii
v den operace	Hydrokortizon 100–300 mg v i. v. infuzi – Hydrokortizon v množství ekvivalentním aktuální terapii
následující dny	Hydrokortizon ubírat na 25–50 mg denně

- podávání večerní dávky, při dlouhodobé léčbě, není vhodné, neboť plazmatická koncentrace endogenního kortizolu je už nízká a lze tak zablokovat přípravnou fázi pro její ranní vysokou hladinu
- pokud je onemocnění pod kontrolou, lze ještě upravit dlouhodobé podávání KS na tzv. „alternativní režim“, kdy se podává dvojitá denní dávka ob den; 24 hod. pauza se pokládá za vhodnou stimulaci pro vlastní sekreci; tato úprava může též snížit riziko výskytu ostatních nežádoucích projevů léčení.

Je důležité sledovat nemocného při postupném snižování dlouhodobě podávané dávky, zda se neobjeví klinické příznaky nadledvinové nedostatečnosti.

Podobně je nemocný vystaven možnému funkčnímu selhání při závažných stresových situacích jako jsou úrazy, celková anestezie a operace či akutní infekční onemocnění. Je-li znám termín plánované nezbytné operace, pak je nutné nemocného na tuto situaci připravit, jak je uvedeno na tabulce 4.

Syndrom provázející vysazení KS léčby

Kortikosteroidní nedostatečnost je klinicky vyjádřena klasickými příznaky „Addisonské krize“ tj. horečkou, nauzeou, zvracením, hypotenzí, hypoglykemií, hyperkalemií a hyponatremií. Mohou se však projevit i další příznaky. Nejčastěji se u nemocného objeví exacerbace klinických obtíží základního systémového zánětlivého onemocnění. Současně stav doprovázejí difúzní bolesti ve svalech a kloubech, postupná ztráta hmotnosti a bolesti hlavy. Za této situace obvykle nekoreluje „plazmatická hladina volného kortizolu“, jež bývá dočasně vyšší než normální.

Léčení tohoto stavu vyžaduje předně zvýšení stávající dávky KS a její opatrné následné

snižování. Určitým návodem jak postupovat ve snižování zavedené dávky je:

- jsou-li podávány dávky vyšší než 40 mg Prednisonu/den (32 mg Medrolu/den), je možno snižovat přibližně 10mg/týden u Prednisonu (8 mg /týden u Medrolu)
- při dávce 20–40 mg Prednisonu (16–32 Medrolu) pak snižujeme 5 mg/týden (4mg/týden)
- níže i rychlé snížení Prednisonu z dávky 5 mg na 2,5mg/den (4 mg na 2 mg Medrolu) znamená 50 % redukci denní dávky a může dojít k projevům shora uvedeného syndromu.

Z povědění vyplývá, že nemocný v této situaci musí být podle své možné individuální reakce pečlivě ošetřujícím lékařem sledován; příp. je lépe nejprve zavést shora vzpomenuť, tzv. „alternativní typ“ podávání.

Tato strategie se osvědčuje podle zkušenosti u nemocných se systémovými chorobami jako je SLE nebo PM, zatímco nemocní s RA někdy reagují nepříznivě, pocitů zvýšených bolestí v postižených kloubech.

Z mnoha dalších nežádoucích projevů dlouhodobé léčby KS, jejichž počet je větší než 30 (tabulka 2), by měl lékař většinu z nich brát stále v úvahu a v tomto smyslu též klinický stav nemocného monitorovat (39). Rádi bychom z nich ještě stručně připomněli dvě formy. Na prvním místě je to krvácení ze zažívacího traktu a vyvolání peptického vředu žaludku, či duodenálního vředu.

Podle stávajících názorů je podávání i vysokých dávek KS sice rizikovým faktorem vyvolání vředu žaludku, či krvácení ze zažívacího traktu, avšak míra tohoto rizika zdaleka nedosahuje rizik NSA. Přesto je nezbytné při podávání dlouhodobé KS léčby, vybavit nemocného doplňujícími léky, které snižují za-

lučební sekreci. Za nejúčinnější se pokládají inhibitory protonové pumpy (omeprazol – preparát Helicid); méně už antagonisté H₂-receptorů nebo analoga prostaglandinů – mizoprostol (preparát Cytotec), který se doporučuje při podávání Cox nespecifických NSA.

Pokud jde o tzv. akcelerovanou aterosklerózu, jde o nový fenomén, který zvláště negativně ovlivňuje prognózu nemocných se systémovými revmatickými autoimunitními chorobami dlouhodobě léčenými KS; nejčastěji se to týká tzv. „udržovacích“, relativně nízkých dávek, které následují po různých dlouho podávaných dávkách vysokých. U těchto nemocných dochází daleko častěji ke klinickým projevům aterosklerózy v rizikových oblastech kardiovaskulárního aparátu se všemi důsledky, včetně hypertenze, jež pak zkracují délku přežívání těchto pacientů.

Klinické zkušenosti z více než 50letého podávání syntetických derivátů kortizolu/kortizonu též ukazují, že prevence nežádoucích projevů těchto léků je možná již v okamžiku rozhodování o jejím použití. Stále platí zásady, které je nutno respektovat při jejím zahájení, a to, zda:

- jde skutečně o vážné onemocnění, jež vyžaduje tuto léčbu?
- jak dlouho bude léčení trvat?
- jaký typ kortikosteroidu předpokládáme použít?
- není-li nemocný už predisponovaný pro určitý typ nežádoucích projevů:
 - osteoporóza?
 - tuberkulóza, jiné chronické infekce?
 - hypertenze, kardiovaskulární onemocnění?
 - peptický vřed, gastritida, ezofagitida?
 - diabetes mellitus?
 - psychické problémy?

Závěrem lze jen uvést, že s ohledem na velké spektrum systémových revmatických onemocnění a rozdílnost reaktivity jednotlivých nemocných, je nezbytné vždy léčení KS zvl. dlouhodobé, přísně individualizovat, nemocného sledovat a použít všechny známé způsoby, jak předejít objevení se nežádoucích projevů.

Nežádoucí účinky léků užívaných při terapii osteoporózy

V následujícím textu jsou popsány nežádoucí účinky hlavních antiresorpčních léků, které jsou v současnosti běžně dostupné v ČR. Informace jsou čerpány z výsledků publikovaných klinických studií a z publikovaných doporučení pro diagnostiku a léčbu osteoporózy vypracovaných SMOS ČLS JEP (40), Kanadskou společností pro osteoporózu (41) a Americkou asociací pro klinickou endokrinologii (42).

Hormonální substituční terapie (HST, HRT = Hormone replacement therapy)

V celém světě způsobila v loňském roce velký rozruch studie WHI (43).

Jednalo se o první velkou, prospektivní, dvojité slepou a placebem kontrolovanou studii, která byla designována na průkaz účinku HRT na redukci rizika fraktur proximálního femuru. Větev kombinované estrogen-gesta-

genní substituce byla ukončena předčasně pro nepříznivý poměr přínosu a rizika. Rameno se samotnou estrogenovou substitucí ukončeno nebylo. Ve skupině léčené kombinovanou HRT bylo signifikantně zvýšené relativní riziko ischemické choroby srdeční (o 29%), invazivního karcinomu prsu (o 26 %), cévní mozkové příhody (o 41 %) a žilního tromboembolismu (o 111 %). Absolutní rizika byla malá, i když stále signifikantní.

Na druhé straně byl s konečnou platností prokázán vliv kombinované estrogen-gestagenové substituce na snížení rizika fraktur ve kterékoliv lokalizaci, včetně fraktur kyčle (o 34 %). Léčba také signifikantně snižovala riziko koloarektálního karcinomu (o 37 %). Také je nutno si uvědomit, že byly sledovány pacientky v průměrném věkovém rozmezí 63–68 let. V této věkové skupině je v našich zeměpisných šířkách HRT indikována vzácně a věkově specifická rizika pro sledovaná onemocnění jsou vyšší, než ve věkové skupině 50–60letých. Pro konečné závěry je nutno vyčkat výsledků rozdělených podle jednotlivých věkových skupin, které by měly být oznámeny v roce 2004.

Významná rizika pro podávání estrogenové a progestin/progesteronové substituce zahrnují žilní tromboembolismus (43, 44) a karcinom mammy a endometria (45, 46, 47, 48, 49). Pacientky, které v současnosti tuto léčbu užívají déle jak 5 let, mají zvýšené riziko karcinomu prsu. Nepravidelné vaginální krvácení a riziko karcinomu endometria je zvýšeno u pacientek užívajících estrogen bez progestin/progesteronové substituce nebo s progestin/progesteronovou substitucí v nedostatečné dávce. Absolutní riziko plicní embolie asociované s HRT je oproti placebu zvýšeno o 8 na 10 000 pacientek a rok léčby, riziko žilní trombózy je ve srovnání s placebem zvýšeno o 18 na 10 000 pacientek a rok (43).

Raloxifen

Užívání raloxifenu je poměrně bezpečné a dobře tolerované. Ve srovnání s placebem jsou u pacientů užívajících raloxifen častější návaly horka a křeče dolních končetin (44, 45), jejich závažnost je ale relativně malá a nevede k přerušení terapie. Nebyla nalezena korelace mezi křečemi DK a žilní tromboembolickou nemocí. Oproti estrogenům a tamoxifenu, raloxifen ve srovnání s placebem nevedl k častějšímu vaginálnímu krvácení nebo karcinomu endometria (46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54).

Žilní tromboembolismus je závažným nežádoucím účinkem spojeným s terapií raloxifenem, i když nepříliš často hlášeným: 1,44 z 1 000 osob za rok na placebu a 3,22 z 1 000 osob za rok na terapii 60 mg raloxifenu (47). Riziko je obdobné jako pro HRT (43, 44, 45) a tamoxifen. Raloxifen je kontraindikován u pacientů s tromboembolickou nemocí v anamnéze. Je vhodné raloxifen vysadit 3 dny před plánovanou delší imobilizací.

Kalcitonin

Jedinou absolutní kontraindikací lososího kalcitoninu podávaného intranasálně nebo v injekční formě je známá hypersenzitivita na kalcitonin nebo použité vehikulum. V testech na zvířatech způsoboval kalcitonin podávaný v tě-

hotenství nižší porodní hmotnost a v době laktace snižoval produkci mléka. Údaje u člověka nejsou k dispozici, proto by kalcitonin neměl být v době těhotenství a kojení podáván. Anafylaktické a jiné závažné alergické reakce jsou také možné, ale vzácné u obou aplikačních forem. Před nasazením plné dávky se může provést skin test, není ale standardem v klinické praxi.

Až 30 % pacientů léčených intranasálním lososím kalcitoninem po dobu 5 let prodělá iritaci nosní sliznice, u méně jak 15 % pacientů jsou přítomny menší epistaxe, různé druhy nosních symptomů jsou přítomny také u méně jak 15 % pacientů, ulcerace nosní sliznice jsou přítomny u méně jak 5 % léčených (55, 56, 57, 58, 59). Většina těchto nežádoucích účinků je mírné až střední intenzity a nevede k přerušení léby. Závažné nežádoucí účinky se dostávají u méně jak 1 % pacientů (67 %).

Nežádoucí účinky jsou mnohem častější u injekční formy kalcitoninu. Nejčastější z nich jsou nauzea a zvracení (< 40 %), zarudnutí (< 35 %) a vyrážka v místě vpichu (< 10 %) (17, 18). I když nejsou příliš závažné, mohou tyto komplikace vést k přerušení léčby. Závažné nežádoucí účinky se vyskytují u méně jak 1 % pacientů (59).

Protilátky proti kalcitoninu vznikají u obou aplikačních forem, a to v závislosti na dávce. Nezdá se ale, že by měly vliv na účinnost léku nebo na vznik nežádoucích účinků a není potřebné jejich sledování.

Bisfosfonáty: alendronát

Nežádoucí účinky terapie alendronátem jsou mírné a postihují především horní část GIT. Ve velkých klinických studiích nebyl zjištěn zjevný rozdíl mezi tolerancí alendronátu a placeba (60, 61, 62). V jedné menší studii byly zaznamenány nečetné případy esofagitidy. V klinické praxi byly zaznamenány dyspeptické příznaky jako pyróza, pocit dyskomfortu v nadbřišku, pocit špatného trávení, odynofagie, vzácně jícnové eroze, ulcerace nebo krvácení z jícnu. Závažné nežádoucí účinky se vyskytují

u jednoho pacienta z 10 000 léčených a dají se často vysvětlit chybou při výběru pacienta nebo chybou v dávkování. Pokud se vyskytnou, jsou důvodem k přerušení léčby. Po odeznění potíží se musí znovu řádně posoudit indikace a kontraindikace terapie. Údaje o bezpečnosti léčby delší než 7 let nejsou k dispozici (62, 63, 64, 65). Podávání v dávkovacím režimu 1 × týdně bylo lépe tolerováno než podávání 1 × denně.

Kontraindikací léčby alendronátem jsou hypersenzitivita na alendronát nebo kteroukoliv pomocnou složku přípravku, hypokalcemie, neschopnost vydržet ve vzprámené poloze 30 minut po požití léku, patologie jícnu, které mohou zpomalovat pasáž tablety jícnem (např. achalázie nebo striktura jícnu), těhotenství a kojení. Relativními kontraindikacemi jsou aktivní onemocnění horní části GIT (jako např. flordní vředová choroba žaludku a duodena a refluxní esofagitida) a pokročilá renální insuficience (clearance kreatininu pod 60 ml/s) (1, 3). Hypokalcemie a jiné iontové dysbalance musí být před zahájením léčby zkorigovány.

Bisfosfonáty: risedronát

Nežádoucí účinky léčby risedronátem se ve velkých klinických studiích nelišily od placeba (66, 67, 68). Zda se liší gastrointestinální tolerance risedronátu a alendronátu není známo. Údaje o bezpečnosti léčby delší než 3 roky nejsou k dispozici. Kontraindikacemi terapie risedronátem jsou hypersenzitivita na risedronát nebo kteroukoliv pomocnou složku přípravku, hypokalcemie, pokročilá renální insuficience (clearance kreatininu nižší než 30 ml/s), těhotenství a kojení. Hypokalcemie a jiné iontové dysbalance musí být před zahájením léčby zkorigovány. U pacientů, u kterých se v minulosti vyskytly choroby jícnu, které zpozžují průchod jícnem nebo jeho vyprazdňování (např. zúžení nebo achalázie), nebo u pacientů, kteří nejsou schopni setrvat ve vzprámené poloze po dobu alespoň 30 minut od požití tablety, by měl být risedronát podáván se zvláštní opatřeními, protože klinické zkušenosti u těchto skupin pacientů jsou omezené.

Literatura

1. Furst DE, Keystone E, Maini RN et al: Recapitulation of the round-table discussion-assessing the role of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 (Suppl 2): 50–53.
2. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552–1563.
3. Lipsky PE, van der Heide DMF, StClair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis With Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med* 2000; 343: 1594–1602.
4. Blumenauer B, Judd M, Wells G et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis (Cochrane Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD 003785.
5. Cohen S, Nakelsky S, Mulani P, et al. The impact of Anakinra therapy on patient centered outcomes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: S 77 abs 149.
6. Dayer JM, Breshnahan B. Targeting interleukin-1 in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 574–578.
7. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 4: 927–934.
8. Harriman G, Harper LK, SchaibleTF. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF alpha treatment *Ann Rheum Dis* 1999; 58:(Suppl): 61–64.

9. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to TNF alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 238–990.
10. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. The clinical guidelines: developing guidelines BMJ 1999; 318: 593–596.
11. Cush JJ, Matteson EL. Anti TNF alpha therapy- FDA analysis, ACR Hotline, Sept 2002.
12. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody. *Neurology* 1996; 47: 1531–1534.
13. Wiendl H, Neuhaus O, Kappos L, et al. Multiple sclerosis. Current review of failed and discontinued trials of drug treatment. *Nervenarzt* 2000; 71: 597–610.
14. Wiendl H, Hohlfeld R. Therapeutic approaches in multiple sclerosis. Lessons from failed and interrupted treatment trials. *Bio Drugs* 2002; 16: 183–200.
15. Mohan N, Edwards T, Cupps TR et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862–2869.
16. Cohen RB, Fitzrich KA: anti-TNF therapy and malignancy – a critical review. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 376–384.
17. Kashyap AS, Kashyap S. Infliximab-induced aseptic meningitis. *Lancet* 2001; 24: 1784–1786.
18. Nunez Martinez O, Ripoll Noiseux C, Carneros Martin JA, et al: Reactivation tuberculosis in a patient with anti-TNF alpha treatment. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1665–1666.
19. Criscione LG, St Lair EW. Tumor necrosis factor alpha antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 204–211.
20. Rith S, Delmont E, Heudier P, et al. Anti-TNF alpha monoclonal antibodies (infliximab) and tuberculosis: 3 cases. *Rev Med Interne* 2002; 23: 312–316.
21. Mayordomo L, Marenco J, Gomez-Mateos, et al. Pulmonary miliary tuberculosis in patient with anti-TNF alpha treatment. *Scand J Rheumatol* 2002; 32: 44–45.
22. Rovere Querini, Vecellio M, Sabbadini MG, et al. Miliary tuberculosis after biological therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 231–234.
23. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Infliximab therapy associated with reactivation tuberculosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098–1104.
24. De Rosa FG, Bonora S, Di Pierri G. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med* 2002; 246: 623–626.
25. Highlights from American Thoracic Society International Conference, May 2001. *Hopkins HIV Rep* 2001; 13: 14–16.
26. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 2–7.
27. Vencovsky J, Tegzová D, Pavelka K. Doplněk ke standardním postupům u revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2002; 1: 31–34.
28. Salmon D, et al. Recommendations about the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 170–172.
29. 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.
30. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner. Res* 2000.
31. Sambrook PM, Birmingham J, Kelly P, Kempster S, Pocock NA, Eisman JA. Prevention of corticosteroids osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *A Engl J Med* 1993; 328: 1747–1752.
32. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1499–1505.
33. Eastell R, Devogelear JP, Peel NF, et al. Prevention of bone loss with risendronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000; 11: 331–337.
34. Miller PD. Bisphosphonates for the Prevention and Treatment of Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; Suppl. 3: S3–S10.
35. Ringe JD, Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticosteroid-induced osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 35–39.
36. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis Cochrane review. In: The Cochrane Library. Issue 2. Oxford (UK) Update Software, 2000.
37. Lems WF, Jacobs WG, Bijlsma JW, Croone A, Haanen HC, Houben HH, et al. Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7: 575–582.
38. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1198–1120.
39. Paget SA Clinical use of corticosteroids: an overview. In: Principles of corticosteroids therapy (Eds. Lin AN, Paget SA) Arnold, London 2002: 6–18).
40. Bayer M, Blahoš J, Broulík P, Doleček R, Donát J, Havelka S, Kasalický P, Kutlík Š, Palička V, Štěpán J, Trnávský K, Wilczek H Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporosy. Accessed February 2003. URL: (<http://www.smos.cz>).
41. Brown JP, Josse RG, Canada TSA CotOSO. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 12 (Suppl 10): S1–S33.
42. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris D W, Johnston CC, Kleerekoper M, Lindsay R, Luckey MM, McClung MR, Nankin HR, Petak SM, Recker RR. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract* 2001; 7 (4): 293–312.
43. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
44. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689–696.
45. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergstrom R, Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 253–260.
46. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989; 298: 147–151.
47. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Endometrial cancer and patterns of use of oestrogen replacement therapy: a cohort study. *Br J Cancer* 1989; 59: 445–447.
48. Persson IR, Adami HO, Eklund G, Johansson ED, Lindberg BS, Lindgren A. The risk of endometrial neoplasia and treatment with estrogens and estrogen-progestogen combinations. First results of a cohort study after one to four completed years of observation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 211–217.
49. Gambrell RD Jr. Hormones in the etiology and prevention of breast and endometrial cancer. *South Med J* 1984; 77: 1509–1515.
50. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2189–2197.
51. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558–565.
52. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641–1647.
53. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 1445–1451.
54. Cauley J, Norton L, Lippman M, Eckert S, Krueger K, Purdie D, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125–134.
55. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371–1388.
56. Repchinsky C (editor). Compendium of pharmaceuticals and specialties. 36. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2001: 236–237.
57. Repchinsky C (editor). Compendium of pharmaceuticals and specialties. 36. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2001: 244–245.
58. Repchinsky C (editor). Compendium of pharmaceuticals and specialties. 36. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2001: 924–926.
59. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant HK, Gimona A, Harris S. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000; 109: 267–276.
60. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. (Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group). Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437–1443.
61. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. (Fosamax International Trial Study Group) Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 461–468.
62. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. (FIT Research Group). Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118–4124.
63. Liberman UI, Hirsch LJ. Esophagitis and alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335: 1069–1070.
64. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. (Phase III Osteoporosis Treatment Study Group). Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109–3115.
65. Schnitzler T, Bone HG, Crepaldi G, et al. (Alendronate Once-Weekly Study Group). Therapeutic equivalence of alendronate 70mg once-weekly and alendronate 10mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging* 2000; 12: 1–12.
66. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group). Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344–1352.
67. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group). Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83–91.
68. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344 (5): 333–340.