

Kortikosteroidy a imunosupresiva v chronické léčbě

Kamil Rudolf^{1,2}, Josef Malý^{1,3}

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK Hradec Králové

²II. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Nemocniční lékárna FN Motol, Praha

Správná funkce imunitního systému je nezbytná pro udržení stálosti vnitřního prostředí organismu neboli homeostázy. V široké medicínské problematice nicméně existují situace, kdy je vlastní obranyschopnost ve svém důsledku nežádoucí. Potlačením imunity stabilizujeme průběh řady onemocnění autoimunitního, případně chronického zánětlivého původu a předcházíme rejekci transplantovaných orgánů a tkání (kostní dřeň, ledviny, játra, srdce). Nevýhodou imunosuprese je její dlouhodobost a neselektivní působení, kdy organismus není schopen dlouhodobě odolávat infekčním činitelům a dochází k časnému selhání protinádorového dohledu. Imunosupresivní léky se vyznačují mnohými nežádoucími účinky, nejčastěji sklonem k arteriální hypertenzi, poruchám metabolismu (obezita, dyslipidemie, hyperglykemie) a orgánovým poškozením (ledviny, játra) (1). Nejširšího uplatnění v klinické praxi dosáhly kortikosteroidy, největšího pokroku bylo v poslední době dosaženo v oblasti vývoje biologických preparátů.

Klíčová slova: kortikosteroidy, imunosuprese, biologická léčba.

Corticosteroids and immunosuppression in chronic treatment

Proper functioning of the immune system is necessary for the maintenance of homeostasis of the organism. In the medical context, however, there are situations in which self-defense may be unwanted in its consequences. By suppressing immunity we stabilize the course of several diseases of autoimmune or chronic inflammatory origin, thereby preventing rejection of transplanted organs and tissues (bone marrow, kidneys, liver and heart). The disadvantage of immunosuppression is its long term course and non-selective effects; the organism is not able to resist to infection agents for a long time, with resulting an early failure of antitumor surveillance. Immunosuppressive drugs are characterized by many unwanted effects including most often development of arterial hypertension, disturbances in metabolism (obesity, dyslipidemia or hyperglycemia) and organ damage (kidneys and liver). The most extensively used immunosuppressants in clinical medicine are corticosteroids while most extensive advancement in development of new drugs was achieved in the field of biological treatment.

Key words: corticosteroids, immunosuppression, biological treatment.

Prakt. lékáren. 2011; 7(5): 228–231

Imunosupresivní léčba ovlivňuje nespecificky obranyschopnost organismu ve smyslu negativním. V případě autoimunitních onemocnění a některých chronických zánětů je smyslem potlačení patologické aktivity imunitního systému, v případě předcházení rejekce transplantovaných orgánů a tkání potlačení přirozené aktivity imunitního systému (2, 6). V předloženém textu podáváme přehled imunosupresivních látek se zvláštním přihlédnutím k charakteristickým nežádoucím účinkům a jejich možnému řešení v lékařské praxi.

Kortikosteroidy jsou steroidní hormony syntetizované z cholesterolu v kůře nadledvin. Jejich syntetická analoga, kortikoidy, dosáhla širokého uplatnění v medicíně především pro svůj protizánětlivý, protialergický a imunosupresivní účinek, který je komplexní. Na molekulární úrovni zahrnuje regulaci transkripce nukleárního faktoru kappa B (NFkB) a následné potlačení produkce zánětlivých cytokinů. Negativně je ovlivněna proliferace a efektorové funkce lym-

focytů, stejně tak syntéza adhezivních molekul, prostaglandinů a proteáz (2, 7).

Dávkování a délka terapie kortikoidy reflektují charakter, intenzitu a průběh základní nemoci. Jednotlivé perorální přípravky se odlišují intenzitou a trváním léčebného účinku. Obsah účinné látky v perorální formě reflektuje u jednotlivých přípravků srovnatelný celkový glukokortikoidní efekt.

Hydrokortison je používán pro výrazný mineralokortikoidní efekt (retence sodíku, sklon ke vzniku otoků a arteriální hypertenze) pouze v substituční léčbě při adrenokortikální insuficienci (morbus Addison). Prednison a methylprednisolon se vyznačují minimálním mineralokortikoidním účinkem, a proto jsou v dlouhodobé imunosupresivní léčbě zastoupeny nejvíce (8). Poměr srovnatelné účinné dávky prednisonu

Tabulka 1. Přehled nejčastějších imunosupresivních léčiv (2)

Skupina	Příklady
kortikosteroidy	hydrokortison, prednison, methylprednisolon, triamcinolon, dexamethason
antiproliferační látky	methotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil, cyklofosfamid
kalcineurinové inhibitory	cyklosporin A, takrolimus
mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitory	sirolimus (rapamycin), everolimus
anti-T lymfocytární protilátky	antithymocytární globulin, monoklonální protilátka proti antigenům CD3, CD52
anti-B lymfocytární protilátky	monoklonální protilátka proti antigenu CD20
i.v. imunoglobuliny	polyvalentní humánní imunoglobuliny

k methylprednisolonu činí 5/4 neboli 5 mg prednisonu efektem odpovídají 4 mg methylprednisolonu. Methylprednisolon se navíc vyznačuje ze všech kortikoidů nejrychlejším průnikem do plicních sklípků, a je proto s výhodou používán v léčbě autoimunitních onemocnění postihujících plicní tkáň. Triamcinolon (v ČR již není dostupný) celkově nejméně ovlivňuje krevní tlak, nejméně stimuluje chuť k jídlu a má nejlepší psychotropní profil. Naopak riziko vyvolání steroidní myopatie je značné. Dexamethason je charakteristický svým výrazným antiedematózním účinkem (terapie edému mozku při metastatickém postižení centrálního nervového systému), na druhé straně má významné psychogenní účinky a zvyšuje chuť k jídlu.

Všechny kortikoidy se vyznačují významnými nežádoucími účinky, jejichž riziko stoupá s délkou terapie a výškou pravidelné denní dávky (1, 10). Specifickým problémem je mnohdy vyšší věk pacienta a přidružená interní onemocnění, která se podáváním kortikoidů zpravidla dekompenzují. Prevence nežádoucích účinků zahrnuje titraci nejnižší účinné dávky pro chronickou léčbu, náhradu kortikoidu jinými imunosupresivními léčivy, případně podávání kombinací léčby kortikoidu s imunosupresivními léčivy se vzájemným synergistickým účinkem, kdy lze postupně snižovat dávku kortikoidu, respektování cirkadiálního rytmu endogenní sekrece kortikosteroidů (podávání celkové denní dávky ráno, případně rozděleně 2/3 dávky ráno a 1/3 dávky v poledne) a převod kortikoidní terapie z celkové na lokální v indikovaných případech, pokud jsou k dispozici příslušné lokální formy steroidu (inhalační, rektální, intraartikulární instilace). Před zahájením léčby kortikoidy jsou nutná vyšetření k vyloučení aktivní přítomné infekce (rtg vyšetření hrudníku, moč chemicky + sediment, krevní obraz, zánětlivé markery), diabetu mellitu a poruch metabolismu glukózy, aktivní vředové gastroduodenální choroby a osteoporózy. Doporučené je především ve vyšším věku také oční vyšetření (glaukom, katarakta).

Vlastní nežádoucí účinky kortikoidní terapie monitoruje a předchází v jejím průběhu lékař-specialista, který dlouhodobou léčbu indikuje, dále praktický lékař a také farmaceut, který z pozice odborníka farmakologa spolupracuje s lékařem při racionalizaci farmakoterapie a intervenuje v případě zjištění léčebné komplikace nebo non-compliance.

Pravidelnou kontrolou krevního tlaku předcházíme vzniku iatrogenní arteriální hypertenze, případně zhoršení stávajícího vysokého tlaku. Zvýšení krevního tlaku je způsobeno vyšším

Tabulka 2. Přehled základních perorálních kortikosteroidních přípravků (8)

Nechráněný INN název	Název léčivého přípravku	Obsah účinné látky v 1 tbl (mg)	Délka účinku (hod)
hydrokortison	Hydrocortison	10	8–12
prednison	Prednison	5 nebo 20	12–24
methylprednisolon	Medrol	4 nebo 16 nebo 32	12–24
triamcinolon	Triamcinolon	4	24–48
dexamethason	Dexamethason, Fortecortin	0.5 4	24–36 24–36

Tabulka 3. Přehled nežádoucích účinků kortikoidní terapie (8)

	Nežádoucí účinky
kardiovaskulární systém	arteriální hypertenze, rozvoj aterosklerózy, trombogenní potenciál, arytmie při hypokalemii
metabolizmus	retence sodíku a vody s otoky, hyperlipidemie, obezita
imunitní systém	snížená rezistence k infekcím bakteriálního, virového, mykotického a parazitárního původu
kůže, podkoží	zpomalené hojení ran, atrofie podkoží a kůže, akné
endokrinní systém	steroidní diabetes, případně zhoršení stávajícího diabetu mellitu, útlum osy hypotalamus – hypofýza – kůra nadledvin, amenorea, pokles potence, zástava růstu u dětí
CNS	nespavost, cefalea, euforie, psychotické stavy (deprese, mánie)
gastrointestinální trakt	exacerbace vředové choroby, akutní pankreatitida
kosti, svaly	steroidní myopatie, osteoporóza
oko	glaukom, katarakta

zadržováním sodíku a vody v organizmu, opatrnosti je tudíž třeba u pacientů se souběžnou ischemickou chorobou srdeční, chlopenními vadami a srdečním selháváním. Riziková je v této souvislosti také hypokalemie, která má značný proarytmogenní potenciál. Metabolické efekty kortikoidů spolu s trombogenním působením představují zvýšené riziko nadváhy a tromboembolických komplikací. V indikovaných případech a dále při omezení hybnosti je důležitá nefarmakologická (opakované cvičení svalové pumpy dolních končetin, bandáže), případně farmakologická (nízkomolekulární heparin) prevence. S nadváhou stoupá hladina krevních tuků a cholesterolu, které ovlivňují rozvoj aterosklerózy, zvyšuje se hladina krevního cukru nalačno, stoupá tak riziko iatrogenního diabetu mellitu. Vedle laboratorních kontrol lipidů a glukózy je nezbytná opakovaná edukace pacienta o redukci váhy, správných dietních návyků a zdůraznění potřeby pravidelné fyzické aktivity. Pokud jsou uvedena opatření nedostačující, musí být časně přistoupeno k farmakoterapii a sekundární prevenci pozdních komplikací. Psychickým změnám v souvislosti s podáváním steroidní léčby věnujeme pozornost sledováním verbálního a emočního projevu pacienta, dotazem na kvalitu spánku, poruchy nálady a soustředěnost. Důležité informace o chování a psychic-

kém stavu získáváme od rodinných příslušníků nemocných. Typické signály počínající deprese zahrnují pocit vyčerpanosti a skleslost po probuzení, nedostatek energie, lítostivost, pesimismus, beznaděj, poruchy spánku a sexuální aktivity. Pacienti s anamnestickými údaji psychogenních problémů by měli být psychiatricky konzultováni po zahájení léčby steroidy. V lékařské praxi jsou poměrně časté konzultace nespecifických příznaků počínající infekce (nejčastěji dýchací, urologické, gynekologické a kožní problémy). Vzhledem k reálnému nebezpečí prolongovaného a těžkého průběhu infekčního onemocnění doporučujeme neodkladné laboratorní a klinické vyšetření lékařem s případným zahájením cílené antibiotické terapie. Stejně tak postupujeme při nachlazení a zvýšené teplotě, pacienti na kortikoidní léčbě jsou imunokompromitováni. Velmi častým problémem chronické kortikoterapie jsou zažívací obtíže, většina příznaků je ale nespecifických. Ovlivněním produkce žaludečních prostaglandinů je narušena rovnováha mezi protektivními a agresivními faktory působícími na žaludeční sliznici ve prospěch agresivních faktorů. Především v případě dalšího přidruženého rizikového faktoru, např. operačního výkonu, probíhající infekce, psychického stresu, může dojít ke vzniku vředu, který ohrožuje pacienta krvácením do zažívacího ústrojí a dalšími kom-

plikacemi. Preventivně doporučujeme blokátory protonové pumpy, v případě přetrvávajících obtíží endoskopické vyšetření. Z dlouhodobých nežádoucích účinků kortikoterapie je nejvýznamnější riziko osteoporózy, které lze předejít pravidelnou fyzickou aktivitou a racionální stravou s dostatkem minerálů. Pacienti přesto musí být preventivně zajištěni přípravky s vitamínem D a vápníkem. V případě prokázané osteoporózy je nutná terapie bisfosfonáty, případně raloxifemem. Oční postižení řeší specialista.

Antiproliferační látky methotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil a cyklofosfamid (4) jsou široce používané imunosupresivní látky v léčbě autoimunitních onemocnění a v transplantární medicíně.

Methotrexát jako analog kyseliny listové inhibuje buněčné dělení. Neonkologické indikace podání methotrexátu zahrnují vybraná autoimunitní onemocnění, především revmatoidní artritidu, juvenilní idiopatickou artritidu a psoriatickou artritidu. Nejčastější nežádoucí účinky methotrexátu představují pro pacienta různorodé gastrointestinální obtíže včetně toxického vlivu na sliznice dutiny ústní při perorálním podávání (mukozitida), která vede k bolestivému polykání a je tak prediktorem lékové non-compliance. Při jejím výskytu je nutné přerušení léčby do zhojení slizničních ulcerací, pomoci můžeme podáváním dezinficiencí s lokálně anestetickým účinkem. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem terapie methotrexátem je toxické poškození plic, tzv. methotrexátová pneumonitida, resp. hypersenzitivní pneumonitida. Projevuje se náhle vzniklými dechovými problémy, především pocitem nedostatku dechu (dušností), neproduktivním kašlem a horečkou. Zmíněné symptomy je nutno řešit nikoli antibiotickou terapií, ale okamžitým vysazením methotrexátu a dále dle klinického stavu podáváním kortikosteroidů nebo cyklofosfamidů (9). Největším problémem dlouhodobé terapie methotrexátem zůstává hepatotoxicita, kterou objektivizujeme laboratorním nárůstem jaterních enzymů a bohužel někdy i rozvojem jaterní fibrózy až cirhózy. Důležité jsou v tomto případě nejen pravidelné laboratorní kontroly jaterní funkce, ale také důsledná abstinence alkoholu. Methotrexát se také vyznačuje teratogenními účinky, a proto je u mladých žen požadována spolehlivá antikoncepce. Methotrexát se podává perorálně 1krát týdně, následující den po podání methotrexátu je pacient zajištěn jednorázovým podáním kyseliny listové. Uvedené schéma snižuje hepatotoxicitu methotrexátu. Interakční potenciál methotrexátu zahrnuje

Tabulka 4. Léčiva interagující s metabolismem cyklosporinu (5)

Léčiva snižující hladinu cyklosporinu	Léčiva zvyšující hladinu cyklosporinu
rifampicin trimetoprim karbamazepin antiepileptika typu fenytoinu	blokátory kalciových kanálů typu diltiazemu a verapamilu makrolidová antibiotika azolová antimykotika allopurinol amiodaron perorální kontraceptiva

souběžné podávání salicylátů a nesteroidních antirevmatik, které vytěsněním methotrexátu z vazby na plazmatické bílkoviny zvyšují podíl jeho volné frakce a tím i toxicitu. Navíc nesteroidní antirevmatika mohou negativně ovlivňovat funkci ledvin a uvedeným způsobem zvyšovat hladinu methotrexátu v krvi.

Azathioprin potlačuje proliferaci aktivovaných T- a B-lymfocytů a snižuje počty cirkulujících monocytů. Patří mezi purinová analoga. Indikace podání azathioprinu zahrnují autoimunitní onemocnění, především systémový lupus erytematodes, revmatoidní artritidu a polymyozitidu a prevenci rejekce transplantovaných orgánů. Hlavním nežádoucím účinkem azathioprinu je myelotoxicita vedoucí k leukopenii, trombocytopenii a anémii, vzácněji je popisován hepatotoxický účinek na játra (9). Všeobecně je tolerance azathioprinu při dlouhodobém podávání vysoká. Z lékových interakcí bychom se měli vyhnout kombinaci azathioprinu s allopurinolem, případně ACE inhibitory, které zvyšují toxické účinky azathioprinu. Nezbytné je pravidelné sledování krevního obrazu s odstupem 4–6 týdnů, jaterních enzymů v delším časovém období 4–6 měsíců. Podání azathioprinu je rizikové pro plod, v indikovaných případech ale potenciální prospěch matky převažuje nad riziky pro plod.

Mykofenolát mofetil se vyznačuje cytostatickým efektem na populaci lymfocytárních buněk. Indikace podání mykofenolát mofetilu zahrnují prevenci rejekce transplantovaných orgánů, zkušenosť jsou s jeho podáním u lupusové nefritidy. Nežádoucí účinky závislé na dávce představují gastrointestinální obtíže, především nauzeu, bolesti v nadbřišku a průjem. Méně časté jsou leukopenie a anémie, nezanedbatelné je naopak riziko oportunních infekcí a pozdní rozvoj malignit.

Cyklofosfamid ovlivňuje jak buněčnou, tak protilátkovou imunitu (12). Indikace podání cyklofosfamidů tvoří autoimunitní onemocnění, kde cyklofosfamid patří mezi léky, které jsou schopny zajistit vedle chronických stavů také akutní zhoršení. Nejčastěji se setkáváme s podáním cyklofosfamidů v případě systémového lupusu erytematodes, dále v případě sklero-

dermie, polymyozitidy a systémových vaskulitid. Cyklofosfamid patří mezi alkylační látky. Nežádoucí účinky perorální léčby představují gastrointestinální obtíže, alopecie, poruchy krvetvorby, zvýšená náchylnost k infekcím, poruchy gonadálních funkcí, hemoragický zánět močového měchýře a riziko vzniku maligního onemocnění. Známý je také teratogenní potenciál cyklofosfamidů (9).

Kalcineurinové inhibitory cyklosporin A a takrolimus (dříve známý jako FK506) představují základní stavební kameny imunosuprese po orgánových transplantacích, cyklosporin A je indikován také u vybraných autoimunitních onemocnění, především revmatoidní artritidy, systémového lupusu erytematodes a psoriatické artritidy. Cyklosporin A se vyznačuje specifickým účinkem na lymfocyty, inhibuje buňkami zprostředkované reakce a také tvorbu protilátek závislou na lymfocytech T. Nežádoucí účinky představují nejčastěji arteriální hypertenze a toxický vliv na ledviny. Méně často se setkáváme s hyperlipidemií, hyperurikemií, gastrointestinálními obtížemi, hepatotoxicitou a projevy neurotoxicity. Nápadné a charakteristické jsou kosmetické abnormality v podobě gingivální hyperplazie a hirsutizmu. Nežádoucí účinky obecně souvisí s věkem pacienta, celkovou denní dávkou cyklosporinu a funkcí ledvin na počátku terapie. Nezanedbatelný je interakční potenciál cyklosporinu (9).

Samozřejmostí je monitorace nežádoucích účinků, výše krevního tlaku a hladiny kreatininu. V případě závažných komplikací je možné zaměnit terapii cyklosporinem A za takrolimus. Terapie takrolimem je spojena s vyšším výskytem hyperglykemie, nově vzniklého diabetu mellitu a neurotoxických projevů (třes, parestezie, závratě, poruchy spánku, epileptické paroxysmy) (10).

mTOR inhibitory sirolimus (rapamycin) a everolimus představují alternativu kalcineurinových inhibitorů v imunosupresivní léčbě po orgánových transplantacích (7). Mechanismus účinku je založen na bloádě kinázy mTOR (mammalian target of rapamycin), která vede k inhibici aktivity lymfocytů. Z nežádoucích účinků jsou významné především hematologické komplikace,

leukopenie a trombocytopenie. V laboratorním obrazu je typická hyperlipidemie, především hypertriglyceridemie. Charakteristickou komplikací po orgánové transplantaci je opožděné hojení a dehiscence operační rány jako důsledek antiproliferačního účinku.

Anti-T a B lymfocytární protilátky představují nejrychleji se rozvíjející oblast imunosupresivní léčby, tzv. biologickou léčbu. Uplatnění biologické léčby je široké a zahrnuje oblast autoimunitních onemocnění, stejně jako oblast orgánových transplantací. Monoklonální protilátky jsou zaměřeny proti typickým membránovým znakům buněčné populace imunitního systému, a to CD3, CD52 (lymfocyty T) nebo CD20 (lymfocyty B). Nežádoucí účinky představují chřipkové příznaky (svalové bolesti, bolesti hlavy, třesavka, febrilie), lokální alergické reakce v místě parenterální aplikace (otok, exantém, případně zarudnutí), výjimečně těžká alergická reakce charakteru anafylaktického šoku. Zvýšené bývá rovněž riziko některých typů infekcí, především tuberkulózy. Primárními nespecifickými příznaky tuberkulózního onemocnění jsou únava, subfebrilie, noční poty a kašel. Vzácně jsou popisovány neurologické komplikace v podobě indukce demyelinizačních onemocnění typu progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) a kardiovaskulární komplikace typu městnavého srdečního selhání (9). V případě PML se jedná o virovou infekci (JC virus), která postihuje bílou hmotu mozku. Tato závažná komplikace byla v recentní minulosti příčinou stažení několika přípravků z trhu (např. efalizumabu). Polyklonální protilátky jsou v současné době upřednostňovaným biologickým preparátem v indukční a antirejekční imunosupresivní léčbě. Téměř výhradně se jedná o podávání antithymocytárního globulinu (ATG). Podání první dávky bývá doprovázeno podobně

jako v případě monoklonálních protilátek horečkou, zimnicí a třesavkou. Thymocytární deplece v periferní krvi zvyšuje riziko vzniku oportunních infekcí a malignit v delším odstupu od vlastní léčby. V průběhu terapie se často vyskytuje trombocytopenie a leukopenie.

Intravenózní imunoglobuliny (IVIg) ve vysokých dávkách mohou příznivě ovlivňovat nadměrnou aktivitu imunitního systému u autoimunitních onemocnění. Obvykle jsou dobře snášeny. Nežádoucí účinky představují alergické reakce, bolesti svalů a hlavy se vzestupem teploty v průběhu podání. Aseptické podráždění mozkových blan se může projevit bolestmi hlavy a zvracením s cca 24hodinovým odstupem od podání, které následně samovolně ustupuje bez následků.

Závěr

Podávání dlouhodobé imunosupresivní léčby je zatíženo řadou nežádoucích účinků, které negativně ovlivňují kvalitu života a prognózu pacientů. Prevence nežádoucích účinků terapie a jejich včasné řešení patří do rukou odborníků. Význam farmaceuta odborníka spočívá v podrobném informačním servisu k jednotlivým imunosupresivním léčivům se zdůrazněním možných nežádoucích účinků, dále trvale zvýšeného rizika infekčních onemocnění, nebezpečí podcenění non-compliance (účinnost léčby a četnost nežádoucích účinků je v mnoha případech v přímé souvislosti se sérovou koncentrací léčiva, kdy její rozkolísání vede k poddávkování nebo předávkování) a nutném dodržování pravidelných kontrol lékařem (11). V případě infekčních příznaků a intolerance terapie musí být vždy informován lékař. Poradenství v případě volně prodejných léčiv, které mohou být konzultovány v reakci na nežádoucí

účinky dlouhodobé imunosuprese (gastrointestinální obtíže, antipyretika), je lege artis pouze po lékařském vyšetření s jeho doporučením, jinak hrozí nebezpečí zastření toxicity jednotlivých přípravků a iatrogenního poškození, případně

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy v Praze (SVV 2011 263 005).

Literatura

1. Alušík Š, et al. Klinické projevy nežádoucích účinků léků. Praha: Triton 2001: 171.
2. Bureš J, Horáček J, et al. Základy vnitřního lékařství. Praha: Galén 2003: 870.
3. Češka R, et al. Interna. Praha: Triton 2010: 855.
4. Micromedex® Healthcare Series. 1974–2011. DRUGDEX® System. [navštíveno 19.6.2011].
5. Micromedex® Healthcare Series. 1974–2011. DRUG-REAX® System. [navštíveno 19.6.2011].
6. Klener P, et al. Vnitřní lékařství. Třetí, přepracované a doplněné vydání. Praha: Galén 2009: 1058.
7. Lincová D, Farghali H, et al. Základní a aplikovaná farmakologie. Druhé, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén 2007: 672.
8. Marek J. Léčba kortikoidy. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ČLS JEP, 2002.
9. Pavelka K, et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Praha: Grada 2005: 434.
10. Räkel A, Karelis AD. New-onset diabetes after transplantation: risk factors and clinical impact. Diabetes Metab. 2011; 37(1): 1–14.
11. Walker R, Whittlesea C, et al. Clinical Pharmacy and Therapeutics. Fourth edition. China: Elsevier 2007: 960.
12. Wang T, Weigt SS, Belperio JA, Lynch JP. Immunosuppressive and cytotoxic therapy: pharmacology, toxicities and monitoring. Semin Respir Crit Care Med. 2011; 32(3): 346–370.

Článek přijat redakcí: 21. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 17. 9. 2011

MUDr. PharmDr. Kamil Rudolf, Ph.D.

2. interní klinika, oddělení revmatologie
a klinické farmakologie FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
rudolkam@fnhk.cz
