Poškození šlach vyvolané léky

Štefan Alušík¹, Zoltán Paluch²

¹Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Praha

²Ústav farmakologie 2. LF UK, Praha

Souhrn

Poškození šlach patří mezi méně známé nežádoucí účinky některých léčiv. Donedávna byly známy jen u glukokortikoidů a fluorochinolonů. Dnes známe i další léčiva, která mohou způsobit poškození šlach (statiny, inhibitory aromatáz, anabolické steroidy a další). Autoři pojednávají o nejčastější klinické manifestaci, diagnostice a léčbě i novinkách z experimentálních prací k této problematice. Nejčastěji postiženou bývá šlacha Achillova, ale postiženy mohou být kterékoli šlachy v organismu. Lékový původ tendinopatie bychom měli zvažovat vždy, pokud máme pacienta s onemocněním šlachy, který užívá nebo nedávno užíval uvedené léky.

Klíčová slova: anabolické steroidy – fluorochinolony – glukokortikoidy – inhibitory aromatáz – poškození šlach – statiny

Drug induced tendon injury

Summary

Tendon injury belongs to the less known side effects of some drugs, reported until recently only for glucocorticoids and fluoroquinolones. To date, some other classes of drugs such as statins, aromatase inhibitors, anabolic steroids, potentially causing tendon injury, have been added to the list. The authors discuss the most common clinical presentations, diagnosis, and management as well as latest experimental data regarding this issue. The most often, the Achilles tendon is affected, however, nearly every tendon of the entire body may be affected. Tendon rupture or drug induced tendinopathy should be strongly considered in those who have a tendon injury and have recently taken these drugs.

Key words: anabolic steroids – aromatase inhibitors – fluoroquinolones – glucocorticoids – statins – tendon injury

Úvod

Poškození šlach, které může vést až k ruptuře, patří k méně častým i méně známým nežádoucím účinkům některých léčiv. Nejdéle jsou známy v souvislosti s používáním glukokortikoidů, později zejména s používáním fluorochinolonů a dnes se spektrum léčiv, jejichž podávání může vést k poškození šlach, rozšířilo i na další lékové skupiny. Vzhledem k tomu, že následky v případech šlachové ruptury mohou být dlouhodobé, je třeba, aby lékaři o těchto nežádoucích účincích byli dostatečně informováni. Dnes navíc známe některé faktory, které představují pro pacienta zvýšené riziko poškození šlach. Mezi faktory zvyšující riziko poškození šlach obecně patří vyšší věk, renální insuficience, chronická dialýza, orgánové transplantace (ledviny srdce, plíce), obezita, hyperlipidemie, diabetes, revmatické choroby (revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, dna), současné užívání glukokortikoidů a sportovní aktivita. U pacientů se zvýšeným rizikem se použití takových léčiv, pokud je to možné, raději vyhneme. Právě pro muskuloskeletální a nervové nežádoucí účinky nedávno Americký úřad pro kontrolu

potravin a léčiv (U.S. Food and Drug Administration – FDA) nedoporučila používat fluorochinolony v léčbě akutní bakteriální sinusitidy, akutní bakteriální exacerbace chronické bronchitidy a nekomplikovaných infekcí močového traktu, pokud je u pacienta možná jiná alternativa [1].

Glukokortikoidy

Zanedlouho po zavedení glukokortikoidů do léčby se lékaři seznamovali s jejich nežádoucími účinky a kromě těch častých a závažných došlo i na poškození šlach. Už v roce 1957 popsal Lee [2] rupturu Achillovy šlachy u 33letého přespolečného běžce po 3 lokálních aplikacích hydrokortizonu pro bolesti v oblasti paty. Vzápětí byla popisována další kazuistická sdělení i malé soubory pacientů [3]. Řádná klinická studie však nebyla dosud provedena. Později se poznalo, že k poškození šlach dochází i po perorálním užívání steroidů, a to i po malých dávkách [4], dokonce i po inhalační, nazální nebo lokální kožní aplikaci [5–7].

Mezi nejčastěji postižené šlachy při léčbě glukokortikoidy patří Achillova a patelární šlachy, ale také

šlachy i v jiných lokalizacích, zvláště při lokální injekční aplikaci steroidů. Riziko poškození se zvyšuje s opakovanou aplikací. Mechanismus, kterým steroidy působí na šlachy, není celkem jasný. Již dříve se poznalo, že injekčně podané glukokortikoidy do šlachy vyvolávaly nekrózu kolagenu, na rozdíl od aplikace fyziologického roztoku v kontrolní skupině [8]. V experimentu Poulsen et al [9] prokázali, že glukokortikoidy snižují proliferaci šlachových buněk, syntézu kolagenu a proteoglykanů a zvyšují produkci reaktivních kyslíkových radikálů. V experimentu in vivo vyvolával dexametazon ireverzibilní stárnutí tenocytů, což může vést k dlouhodobým degenerativním změnám ve tkáni šlach [10]. Pomocí moderních laboratorních metod byl prokázán inhibiční vliv dexametazonu na diferenciaci šlachových kmenových buněk na tenocyty ovlivněním scleraxis genu [11]. Důležitou roli v poškození šlachy má i zátěž, která v oslabené šlaše může způsobit její částečnou nebo kompletní rupturu. Nedávno bylo zjištěno, že zahájení léčby bisfosfonáty u uživatelů glukokortikoidů (5–10 mg/den) zvyšuje riziko šlachových ruptur [12].

Fluorochinolony

Fluorochinolony se po uvedení do léčby staly oblíbenými a často používanými přípravky, především pro jejich široké spektrum účinků, výbornou absorpci, průnik do tkání a dobrý bezpečnostní profil. Nežádoucí účinky se vyskytují přibližně v 10 % a jsou většinou lehké, vysazení léčiva je nutné jen asi u 1,5 % pacientů. Poškození šlach patří mezi závažnější, především pro dlouhodobé následky. První případ tendinopatie při léčbě norfloxacinem byl popsán v roce 1983 [13] a první ruptura šlachy při léčbě ciprofloxacinem v roce 1988 [14]. Výskyt tendinopatie při léčbě fluorochinolony se odhaduje na 0,5–2 % léčených. Nejčastěji postižené šlachy jsou Achillovy, přičemž asi v 50 % jde o oboustranné postižení [15]. Asi 40 % postižených Achillových šlach progreduje do ruptury [15]. Z ostatních šlach mohou být postiženy šlachy rotátorové manžety, šlachy laterálního lokte, flexory prstů a palce rukou a šlachy kvadricepsu, ale i jiné [16]. Zajímavostí je postižení šlach při podávání očních a ušních kapek s ofloxacinem [17,18]. Při lokální oční aplikaci jsou popisovány tendinitidy extraokulárních svalů s klinickým projevem diplopie. Nejčastěji dochází k postižení šlachy horního šikmého svalu. Diagnosticky se prokazuje MRI vyšetřením. Při lokální ušní aplikaci jsou popisovány projevy jako u perorálního podávání, nejčastěji je popisována tendinopatie Achillovy šlachy včetně ruptury.

Nejčastějším klinickým projevem postižení šlachy je lokální bolest, zduření a palpační citlivost v její oblasti. Charakteristickým projevem pro fluorochinolonomovou tendinopatii je náhlý vznik a ostrá bolest, která omezí nebo znemožní chůzi. Může se projevit už 48 hod po zahájení léčby, ale také mnohem později, dokonce i po ukončení léčby. Rupturu Achillovy šlachy může předcházet bolest, ale až u poloviny případů dochází k ruptuře bez varování [15]. K polékovým rupturám dochází na stejných místech šlach jako u poškození šlach z jiných příčin,

např. u Achillovy šlachy je to 2–3 cm nad místem úponu. Z vyšetřovacích metod se v diagnostice šlachového postižení včetně ruptur úspěšně používají ultrasonografie a magnetická rezonance. Obě metody poskytují důležité informace o morfologii šlachy a jejím okolí, informace o různém stupni degenerace, přítomnosti výpotku (tenosynovitida), zda jde o parciální nebo kompletní rupturu atd. Neexistuje však žádná specifická známka svědčící pro lékové poškození šlach.

Normální šlacha je tvořena primárně extracelulární tkání, zejména lineárně uspořádanými vlákny kolagenu typu I s proteoglykany a jinými vmezeženými nekolagenními proteiny. Šlachové buňky (tenocyty) jsou specializované fibroblasty, které produkují kolagen [19]. Přesný mechanismus, kterým se uplatňuje toxický efekt fluorochinolonu na šlachy, zatím není znám. Fluorochinolony konvertují bakteriální DNA gyrázu a topoizomerázu IV na toxické enzymy, které fragmentují chromozomy bakterií [20]. V experimentu u zvířat fluorochinolony vyvolávaly degenerativní změny šlachových buněk, dezorganizaci extracelulární hmoty a změny v syntéze proteoglykanů [21–23]. V in vitro studiích bylo zjištěno, že ciprofloxacin inhibuje proliferaci šlachových buněk [24], což může výrazně negativně ovlivnit reparační procesy. Stejný autor později prokázal, že působení ciprofloxacinu vyvolává zvýšenou expresi matrixových metaloproteináz 2 tenocytů a zvýšenou degradaci kolagenu typu I [25]. Jiní autoři poukazují na silné chelatační účinky chinolonů na železo, čímž inhibují některé důležité enzymy a nepřímo blokují zrání kolagenu [26].

V současnosti nelze jednoznačně stanovit, který z fluorochinolonů je nejvíce a nejméně toxický. Literární údaje nejsou jednotné. Jako příčina tendinopatie se nejčastěji v literatuře uvádějí ciprofloxacin, pefloxacin a ofloxacin. Levofloxacin se považoval za méně toxický, i když i po něm byly popisovány ruptury šlach [27]. Nedávná analýza však označila levofloxacin a jeho mateřskou sloučeninu ofloxacin jako fluorochinolony s největším potenciálem pro vznik tendinopatie [28].

Prioritní je včasné stanovení diagnózy a okamžité vysazení, resp. nahrazení fluorochinolonomu jiným antibiotikem. Ve včasné fázi se stav spontánně upraví, jinak postupujeme standardně, jen rehabilitace u této tendinopatie je mnohem mírnější a prolongovanější, a i později se vyhýbáme nadměrné zátěži šlachy, protože k rupturám může dojít i několik měsíců po vysazení léčby (zpomalená reparace poškozené šlachy).

Statiny

Poškození šlach při léčbě statiny byla ojediněle publikována již dříve [29], nevěnovala se jim ale dostatečná pozornost. Ta byla soustředěna na závažnější problematiku svalových poškození. Ke změně došlo po publikaci Marie et al [30], kteří provedli analýzu souboru pacientů, u kterých byly statiny označeny za původce tendinopatie. Šlo o soubor pacientů hlášených farmakovigilačnímu centru ve Francii za období let 1990–2005. Soubor tvořilo 115 pacientů, z nichž bylo 19 vyloučeno z dalšího hod-

nocení (užívání i dalších léků). Analýze bylo podrobeno 96 pacientů, z nichž u 33 došlo k ruptuře šlachy. Věkový medián byl 56 let a u 59 % pacientů došlo k manifestaci tendinopatie už v 1. roce léčby. Medián intervalu od nasazení léčby k manifestaci tendinopatie byl 243 dnů. Nejčastěji postižené šlachy byly Achillovy šlachy – u 50 pacientů, šlachy kvadricepsu u 14, šlachy m. gluteus medius u 3 a zbytek postižených šlach po jednom výskytu byl v různých lokalizacích. Současné oboustranné postižení šlach bylo zaznamenáno u 26 pacientů. U 7 pacientů byla po odeznění tendinopatie znovu nasazena léčba statiny a u všech 7 opětovně došlo ke vzniku tendinopatie. Statiny indukovaná tendinopatie na rozdíl od chinolonů a glukokortikoidů se obvykle objevuje až po několika-měsíční léčbě (po 8–10 měsících).

Z hlediska mechanismu účinku statiny indukovaného poškození šlach se původně předpokládalo, že je způsobeno destabilizací buněčných membrán v důsledku snížení obsahu cholesterolu, vedoucí k apoptóze tenocytů jako i poruše remodelizačních procesů. Nedávné experimentální práce upřesnily působení statinů. Statiny v experimentu vyvolávaly výrazné změny v extracelulární matrix a narušovaly rovnováhu mezi syntézou a degradací některých molekul, zejména kolagenu I (hlavní extracelulární komponenta šlachy) [31]. Další práce prokázala, že vlivem statinu dochází v závislosti na dávce k výrazné změně tvaru tenocytů a narušení jejich migračních schopností, které mají důležitou roli v reparačních procesech [32].

Statinem vyvolané tendinopatie se vyskytují zřídka, ale vzhledem k častému podávání statinů nabývají na významu. Po vysazení léčby symptomy vymizí v průměru do 3 týdnů. Zvýšené riziko představují pacienti s hyperurikémií, diabetem, tendinopatií v anamnéze, současné užívání chinolonů nebo glukokortikoidů a sportující jedinci. Velké klinické studie, které sledovaly výskyt šlachových ruptur v populaci, ne zjistily rozdíl mezi uživateli statinů a kontrolními skupinami pacientů bez léčby statiny [33,34].

Inhibitory aromatáz

Inhibitory aromatáz (anastrozol, letrozol, exemestan a další) se používají v léčbě hormonálně senzitivních nádorů prsu u postmenopauzálních žen. Nepříjemnou komplikací léčby jsou různé obtíže pohybového aparátu, které mohou vést až k přerušení léčby [35]. Tento nepřesně

definovaný muskuloskeletální syndrom zahrnuje široké spektrum projevů: od artralgií a myalgií přes tendinopatie a syndromy karpálního tunelu až po zlomeniny kostí v důsledku osteoporózy. Přes pokusy o vypracování kritérií muskuloskeletálního syndromu [36] nejednotnost nadále přetrvává. Dominantním postižením je však fokální postižení šlach, charakteristicky jako tenosynovitida [37,38], zejména na horních končetinách. Často se manifestuje jako syndrom karpálního tunelu. Příčina je nejasná, pravděpodobně souvisí s poklesem estrogenů, imunologická vyšetření byla většinou negativní. Incidence všech projevů muskuloskeletálního syndromu je kolem 50 % a u většiny žen se symptomy objevují do 8 týdnů po zahájení léčby. Po přerušení léčby obtíže většinou vymizí, až u třetiny však mohou přetrvávat i po přerušení léčby. U některých pacientek se zjišťuje pozitivita různých protilátek (revmatoidní faktor, antinukleární protilátky, protilátky proti tyreoglobulinu atd) [39]. Stručný přehled nejčastějších iatrogenních tendinopatií uvádí tab [40].

Anabolické steroidy

Anabolické steroidy jsou deriváty testosteronu nebo 19-nortestosteronu. Staly se populární mezi sportovci ke zvyšování výkonnosti a mezi kulturisty ke zvyšování svalové hmoty. V medicínské literatuře se postupně objevovala kazuistická pozorování šlachových ruptur u sportovců užívajících anabolika. K rupturám šlach dochází u nejexponovanějších šlach při zátěži, tj. na dolních končetinách u Achillovy šlachy a šlachy kvadricepsu, na horní končetině u šlachy bicepsu a tricepsu. Už v roce 1987 byly publikovány změny ve šlachách v experimentu u myši vlivem anabolických steroidů [41], i když výsledky pozdějších prací byly kontroverzní. Od té doby kazuistických sdělení o rupturách šlach při užívání anabolických steroidů přibývalo, ale větší klinická studie byla provedena až nedávno [42]. Kulturisté užívající anabolika měli ruptury šlach častěji (22 %) než skupina kulturistů bez anabolik (6 %).

Retinoidy

Do skupiny retinoidů patří vitamin A (retinol), jeho přirozeně se vyskytující deriváty a zejména velká skupina syntetických derivátů. Po zavedení syntetických derivátů do léčby byly postupně poznávány jejich mnohé nežádoucí účinky včetně projevů postižení pohybo-

Tab. Charakteristika nejčastějších tendinopatií vyvolaných léky. Upraveno podle [40]

	glukokortikoidy	chinolony	statiny	inhibitory aromatáz
incidence	neznámá	0,14–0,4 %	2,1 %	neznámá
typ poškození	ruptura	tendinopatie, ruptura	ruptura	tenosynovitida
medián doby léčby	4 měsíce až několik let	9 dnů	8–10 měsíců	2 týdny až 19 měsíců
nejčastěji postižené šlachy	Achillovy šlachy, šlachy kvadricepsu, patelární šlachy	Achillovy šlachy (89,8 %) jiné (10,2 %): rotátorová manžeta, šlachy prstů rukou atd	Achillovy šlachy (55,8 %) jiné (44,2 %): rotátorová manžeta, šlachy prstů rukou atd.	šlachy rukou a zápěstí

vého aparátu, jako myalgie, artralgie, vzácně artritidy. Postižení šlach bylo zaznamenáno až později, je poměrně vzácné a dodnes jsou popisována ojediněle ka-
zuistická sdělení [43–45]. Mezi nežádoucími účinky se četnost tendinitidy uvádí méně než 1 %.

Leflunomid

Již ve III. fázi klinického zkoušení leflunomidu byla mezi nežádoucími účinky popisována tenosynovitida (9–12 %), v souboru Kaldena et al [46] z 214 pacientů ji zaznamenali jen u 8 (4 %) pacientů. Poslední SPC leflunomidu zařazuje tenosynovitidu mezi časté nežádoucí účinky (1–10 ze 100 léčených). Ruptury jsou popisovány méně často, přičemž se kauzalita obtížně prokazuje. Revmatoidní artritida samotná může poškozovat šlachy, obvykle ale také pacienti užívali i jiné léky (nejčastěji glukokortikoidy), které se na poškození šlach mohly spolupodílet.

Ostatní

Ojediněle jsou popsána šlachová poškození i u jiných léčiv, jako jsou fibráty, které se častěji podávají v kombinaci se statiny, u jiných jsou v popředí další muskuloskeletální projevy a pravděpodobně v rámci toho mohou být občasné postiženy i šlachy. Např. v roce 2015 vydala FDA varování, že DPP4 inhibitory pro léčbu diabetu 2. typu mohou způsobovat závažné bolesti kloubů [47]. Již dříve byla popsána tendinitida Achillových šlach po sitagliptinu [48]. Postižení šlach bylo zaznamenáno i během léčby HIV kombinací lopinavir/ritonavir [49]. Podobně také v tomto případě i v celé skupině anti-virotik (inhibitorů proteáz) je charakteristický výskyt širokého spektra revmatologických projevů.

Léčba – obecné zásady

Prvním a nejdůležitějším krokem je vysazení léku, který mohl poškození šlachy způsobit. Všechny ostatní léčebné postupy jsou stejné jako u jiných tendinopatií. Výjimkou je opatrnější postup v rehabilitaci u poškození některými léky (glukokortikoidy, fluorochinolony, statiny), u nichž reparace šlachy trvá déle, i několik měsíců.

Závěr

Poškození šlach patří k méně častým nežádoucím účinkům některých léčiv. Odborníci se domnívají, že jejich skutečný výskyt je podhodnocen. K tomu přispívá menší povědomí zdravotníků o této problematice i obtížné dávání faktů do souvislosti s dobou trvání léčby i cestou aplikace léčiva. Zatímco u chinolonu může dojít k poškození šlach už po několika dnech léčby, u statinů je to několik měsíců a u nízkých dávek glukokortikoidů může trvat i několik let, než dojde ke klinické manifestaci. Ta významně snižuje kvalitu života pacienta a její léčba je zdoluhavá. Proto se u pacientů se zvýšeným rizikem tendinopatie použití těchto léčiv, pokud možno, raději vyhneme.

Literatura

1. FDA Drug Safety Communicatio: FDA updates warnings for oral and injectable fluorochinolone antibiotics due to disabling side

effects. Dostupné z WWW: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>>.

- Lee HB. Avulsion and rupture of the tendo calcaneus after injection of hydrocortisone (letter). *Br Med J* 1957; 2(5041): 395.
- Unverferth LJ, Olix ML. The effect of local steroid injections on tendon. *J Sports Med* 1973; 1(4): 31–37.
- Newnham DM, Douglas JG, Legge JS et al. Achilles tendon rupture: an underrated complication of corticosteroid treatment. *Thorax* 1991; 46(11): 853–854.
- Blanco I, Krähenbühl S, Schlienger RG. Corticosteroid-associated tendinopathies: an analysis of the published literature and spontaneous pharmacovigilance data. *Drug Saf* 2005; 28(7): 633–643.
- Omar M, Haas P, Ettinger M et al. Simultaneous bilateral quadriceps tendon rupture following long-term low-dose nasal corticosteroid application. *Case Rep Orthop* 2013; 2013: 657845. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/657845>>.
- Aydingöz U, Aydingöz O. Spontaneous rupture of the tibialis anterior tendon in a patient with psoriasis. *Clin Imaging* 2002; 26(3): 209–211.
- Lee SK, Ling CM. The response of human tendon to hydrocortisone injection. *Singap Med J* 1975; 16(4): 259–262.
- Poulsen RC, Carr AJ, Hulley PA. Protection against glucocorticoid-induced damage in human tenocytes by modulation of ERK, Akt and forkhead signaling. *Endocrinology* 2011; 152(2): 503–514. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/en.2010-1087>>.
- Poulsen RC, Watts AC, Murphy RJ et al. Glucocorticoids induce senescence in primary human tenocytes by inhibition of sirtuin 1 and activation of the p53/p21 pathway: in vivo and in vitro evidence. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(7): 1405–1413. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203146>>.
- Chen W, Tang H, Zhou M et al. Dexamethasone inhibits the differentiation of rat tendon stem cells into tenocytes by targeting the scleraxis gene. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 152: 16–24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.04.010>>.
- Spoendlin J, Meier C, Jick SS et al. Bisphosphonate therapy start may transiently increase the risk of tendon rupture in patients with glucocorticoid co-medication: a population-based observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25(10): 1116–1123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/pds.4042>>.
- Bailey RR, Kirk JA, Peddie BA. Norfloxacin-induced rheumatic disease. *N Z Med J* 1983; 96(736): 590.
- McEwan SR, Davey PG. Ciprofloxacin and tenosynovitis. *Lancet* 1988; 2(8616): 900.
- Khalik Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis* 2003; 36(11): 1404–1410.
- Shimatsu K, Subramaniam S, Sim H et al. Ciprofloxacin-induced tendinopathy of the gluteal tendons. *J Gen Intern Med* 2014; 29(11): 1559–1562. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11606-014-2960-4>>.
- Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Diplopia and fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2009; 116(9): 1814–1817. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.06.027>>.
- Tendon disorders with ofloxacin ear drops. *Prescrire Int* 2016; 25(169): 72.
- Mafuli N, Sharma P, Luscombe KL. Achilles tendinopathy: aetiology and management. *J R Soc Med* 2004; 97(10): 472–476.
- Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry* 2014; 53(10): 1565–1574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1021/bi5000564>>.
- Kato M, Takada S, Kashida I et al. Histological examination on Achilles tendon lesions induced by quinolone antibacterial agents in juvenile rats. *Toxicol Pathol* 1995; 23(3): 385–392.
- Shakibaei M, Stahlmann R. Ultrastructure of Achilles tendon from rats after treatment with feroxacin. *Arch Toxicol* 2001; 75(2): 97–102.
- Simonin MA, Gegout-Pottie P, Minn A et al. Pefloxacin-induced Achilles tendon toxicity in rodents: biochemical changes in proteoglycan synthesis and oxidative damage to collagen. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(4): 867–872.

24. Tsai WC, Hsu CC, Chen HC et al. Ciprofloxacin-mediated inhibition of tenocyte migration and down-regulation of focal adhesion kinase phosphorylation. *Eur J Pharmacol* 2009; 607(1–3): 23–26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.02.006>>.
25. Tsai WC, Hsu CC, Chen CP et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res* 2011; 29(1): 67–73. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jor.21196>>.
26. Badal S, Her IF, Maher LJ. Nonantibiotic effects of fluorochinolones in mammalian cells. *J Biol Chem* 2015; 290(36): 22287–22297. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M115.671222>>.
27. Pamar C, Meda KP. Achilles tendon rupture associated with combination therapy of levofloxacin and steroid in four patients and a review of the literature. *Foot Ankle Int* 2007; 28(12): 1287–1289. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3113/FAI.2007.1287>>.
28. Bidell MR, Lodise TP. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: Does levofloxacin pose the greatest risk? *Pharmacotherapy* 2016; 36(6): 679–693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/phar.1761>>.
29. Chazeraín P, Hayem G, Hamza S et al. Four cases of tendinopathy in patients on statin therapy. *Joint Bone Spine* 2001; 68(5): 430–433.
30. Marie I, Delafenetre H, Massy N et al. Tendinous disorders attributed to statins: A study on ninety-six spontaneous reports in the period 1990–2005 and review of the literature. *Arthritis Rheum* 2008; 59(3): 367–372. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.23309>>.
31. De Oliveira LP, Vieira CP, Da Ré Guerra F et al. Statins induce biochemical changes in the Achilles tendon after chronic treatment. *Toxicology* 2013; 311(3): 162–168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2013.06.010>>.
32. Kuzma-Kuzniarska M, Cornell HR, Moneke MC et al. Lovastatin-mediated changes in human tendon cells. *J Cell Physiol* 2015; 230(10): 2543–2551. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcp.25010>>.
33. Teichtahl AJ, Brady SR, Uguhart DM et al. Statins and tendinopathy: a systematic review. *Med J Aust* 2016; 204(3): 115–121.
34. Contractor T, Beri A, Gardiner JC et al. Is statin use associated with tendon rupture? A population-based retrospective cohort analysis. *Am J Ther* 2015; 22(5): 337–381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0000000000000039>>.
35. Lombard JM, Zdenkowski N, Wells K et al. Aromatase inhibitor induced musculoskeletal syndrome: a significant problem with limited treatment options. *Support Care Cancer* 2016; 24(5): 2139–2146. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-015-3001-5>>.
36. Nirawath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol* 2013; 24(6): 1443–1449. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt037>>.
37. Singer O, Cigler T, Moore AB et al. Defining the aromatase inhibitor musculoskeletal syndrome: a prospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(12): 1910–1918. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/acr.21756>>.
38. Lintermans A, Laenen A, Van Calster B et al. Prospective study to assess fluid accumulation and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-induced musculoskeletal syndrome: 2-year follow-up data. *Ann Oncol* 2013; 24(2): 350–355. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds290>>.
39. Laroche M, Seniow M, Rahé H et al. Arthralgia associated with autoimmune abnormalities under aromatase inhibitor therapy: Outcome after cessation of treatment. *J Rheumatol* 2016; 43(10): 1945–1946.
40. Kirchgessner T, Larbi A, Omoumi P et al. Drug-induced tendinopathy: from physiology to clinical applications. *Joint Bone Spine* 2014; 81(6): 485–492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.03.022>>.
41. Michna H. Tendon injuries induced by exercise and anabolic steroids in experimental mice. *Int Orthop* 1987; 11(2): 157–162.
42. Kanayama G, DeLuca J, Meehan WP et al. Ruptured tendons in anabolic-androgenic steroid users: A cross sectional cohort study. *Am J Sport Med* 2015; 43(11): 2638–2644. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0363546515602010>>.
43. Bottomley J, Cunliffe WJ. Acute Achilles tendonitis following oral isotretinoid therapy for acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17(4): 250–251.
44. Rodrigues IH, Allegue F. Achilles and suprapatellar tendinitis due to isotretinoin. *J Rheumatol* 1995; 22(10): 2009–2010.
45. Semira F, Wafai ZA, Khan U et al. Achilles tendinopathy as a rare adverse effect of oral isotretinoid treatment: two cases. *IJGMP* 2014; 3(4): 11–14.
46. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sörensen H et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: A five-year followup study. *Arth Rheum* 2003; 48(6): 1513–1520.
47. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain. Dostupné z WWW: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm459579.htm>>.
48. Bussey MR, Emanuele MA, Lomasney LM et al. Sitagliptin-induced bilateral Achilles tendinitis. *Rheumatology* 2013; 53(4): 630. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket395>>.
49. Cresswell FV, Tomlins J, Churchill DR et al. Achilles tendinopathy following Kaletra (lopinavir/ritonavir) use. *Int J STD AIDS* 2014; 25(11): 833–835. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0956462414523403>>.

prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

✉ alusik@ipvz.cz

Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Praha

www.ipvz.cz

Doručeno do redakce 27. 6. 2017

Přijato po recenzi 1. 10. 2017