



www.pediatric-rheumatology.printo.it

LÉKOVÁ TERAPIE

Nesteroidní protizánětlivé léky (nesteroidní antirevmatika, NSA, NSAID)

Nesteroidní antirevmatika mají protizánětlivý, antipyretický (snižující horečku) a analgetický (protibolestivý) účinek. Protizánětlivý účinek se projevuje až při déleodobějším pravidelném užívání. NSA se také označují jako symptomatické léky, to znamená, že působí hlavně na projevy zánětlivých onemocnění, neovlivňují však zásadně jejich dlouhodobý průběh. Účinkují na principu snížení činnosti enzymů (cyklooxygenázy, COX), které se účastní na tvorbě prozánětlivých látek. Tyto látky (prostaglandiny) však mají také řadu přirozených funkcí v těle, jako např. ochranu žaludku sliznice nebo regulaci průtoku krve ledvinami. Ovlivnění těchto fyziologických funkcí vysvětluje většinu vedlejších nežádoucích účinků těchto léků.

Vedlejší nežádoucí účinky (NÚ):

Postižení sliznice zažívacího ústrojí je nejastějším NÚ. Projevy kolísají od mírné nevolnosti po užití léku až po těžké bolesti břicha a krvácení ze žaludeční sliznice, projevující se krví ve zvracích a tmavou až černou stolicí. U dětí se objevují podstatně méně často než u dospělých, i když přesné srovnávací studie nejsou k dispozici. Zejména menší děti mohou při dlouhodobém užívání NSA ztrácet chuť k jídlu. Obecně se doporučuje užívat NSA s jídlem nebo těsně po jídle.

Jaterní NÚ působí vzestup jaterních enzymů v krevních testech. U dětí se objevují vzácně, s výjimkou vysokých dávek aspirinu.

Ledvinné NÚ jsou u dětí také vzácné, jejich pravděpodobnost se zvyšuje v případě předchozího onemocnění ledvin.

NSA mírně ovlivňují tvorbu krevní sraženiny, ale při normálně fungující krevní srážlivosti se tento NÚ prakticky neuplatňuje. Větší pozornost je třeba věnovat u dětí s koagulačními abnormalitami. Léčebně se tato vlastnost NSA využívá k ovlivnění srážlivosti u stavů s nadměrnou tendencí krve ke srážení (hyperkoagulační stavy). Uplatňuje se zde hlavně kyselina acetylosalicylová (aspirin) v malých dávkách.

Příklady NSA:

Na trhu je k dispozici řada NSA. U dětí se nejastěji používá ibuprofen a naproxen. Kombinace různých NSA nejsou vhodné hlavně kvůli možnému zvýšení rizika NÚ.

Účinnost jednotlivých NSA může být u různých jedinců různá. Obecně platí, že je třeba jeden lék užívat soustavně alespoň po dobu 4 týdnů, aby bylo možno posoudit jeho účinnost.

V nedávné době byla uvedena na trh nová skupina NSA, označovaná jako selektivní COX-2 inhibitory. Tyto léky jsou podobně účinné jako tradiční NSA, mají však méně gastrointestinálních NÚ. Jsou podstatně dražší než běžná NSA a výhody jejich podávání dětem nebyly dosud prověřeny.

Cyklosporin A (CyA)

Cyklosporin A je imunitu tlumící (imunosupresivní) lék, který je již delší dobu používán k předcházení odloučení transplantovaných orgánů. Velmi účinně tlumí funkci

lymfocytů, krevních buněk, hrajících ústřední roli v procesech zánětu. Může být podáván v tekuté nebo tabletové formě.

Vedlejší nežádoucí účinky jsou poměrně časté, zejména při vyšších dávkách. Jedná se hlavně o ovlivnění funkce ledvin, zvýšení krevního tlaku, postižení jater, zduření dásní, zvýšení celkového ochlupení kůže, nevolnost a zvracení.

Léba CyA proto vyžaduje pravidelné klinické kontroly s monitorováním krevního tlaku a laboratorních testů, aby se zachytil případný rozvoj NÚ.

Intravenózní imunoglobuliny

Imunoglobuliny jsou svou funkcí protilátkami. Protilátky mají velmi významnou úlohu v regulaci imunitních reakcí a zejména při obraně proti infekcím. Intravenózní imunoglobuliny (IVIG) se připravují z krevní plazmy velkého množství krevních dárců. Krevní plazma je tekutou složkou krve.

IVIG se u dětí používá hlavně k doplnění nedostatečné vlastní tvorby protilátek, nutných k obraně proti infekcím, u onemocnění označovaných jako imunodeficiencie. Tyto stavy mohou být někdy navozeny imunosupresivní léčbou, např. cyklofosfamidem. Vysoké dávky IVIG mohou příznivě ovlivňovat nadměrně aktivní imunitní systém u autoimunních onemocnění a pomoci tak kontrolovat zánětlivý proces.

IVIG jsou podávány pomalou nitrožilní infuzí a jsou obvykle dobře snášeny. Mezi nežádoucí účinky patří alergické reakce, bolesti svalů a hlavy se vzestupem teploty v průběhu infuze. Neinfekční (aseptické) podráždění mozkových blan se může projevit bolestmi hlavy a zvracením s asi 24 hodinovým odstupem od infuze, které pak samovolně ustupuje bez následků.

IVIG jsou vyráběny způsobem, který zaručuje inaktivaci případných virů včetně HIV, infekční žloutenky a většiny dalších známých virů.

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy (KS) jsou rozsáhlou skupinou látek (hormonů), které jsou normálně produkovány v lidském těle v nadledvinách. Chemicky shodné nebo podobné látky mohou být vyrobeny synteticky a podávány k léčbě řady zánětlivých onemocnění. Tyto protizánětlivé steroidy jsou látky jiné povahy než ty, které někdy užívají sportovci ke zvýšení tělesné výkonnosti.

KS jsou velmi účinnými a rychle působícími léky, tlumícími zánět velmi komplexními mechanismy. Obvykle se používají k ovlivnění akutních závažných stavů a k ovlivnění nemoci v období, než začnou plně působit další dlouhodobě podávané léky.

Kromě jejich protizánětlivého a imunosupresivního působení se KS účastní řady dalších fyziologických dějů, např. reakce na stres, funkce oběhového aparátu, metabolismu vody a živin, regulace krevního tlaku apod. Ovlivnění těchto funkcí farmakologickými dávkami KS je příčinou některých vedlejších nežádoucích účinků.

Nežádoucí účinky jsou přímo úměrně závislé na celkové dávce a době podávání KS. Je proto velmi důležité, aby o dítě pečoval odborník, který má zkušenosti s léčbou revmatických chorob včetně podávání KS.

Dávky a způsob podávání:

KS mohou být podávány celkově (polykány nebo vpraveny přímo do žíly) nebo místně (např. injekcí do kloubu nebo v podobě mastí na kůži). Dávka a způsob podání se volí

podle povahy léčené nemoci a závažnosti stavu pacienta. Vysoké dávky, zejména podány nitrožilně, mají rychlý a výrazný léčebný účinek. Tabletová forma KS je k dispozici v různé síle tablet. Nejčastěji se používá prednison nebo prednizolon.

Obecně platná pravidla pro dávkování KS neexistují. Podávání jedné denní (obvykle ranní) nebo obdenní dávky má méně vedlejších nežádoucích účinků, ale také menší léčebnou účinnost než rozdělené dávky několikrát denně. U závažných stavů se často přistupuje k podání metylprednisolonu v podobě nitrožilní infuze obvykle opakovaně po dobu několika po sobě následujících dnů. Někdy je třeba podávat menší denní dávky nitrožilně, zejména při problémech se vstřebáváním orálně podaných léků.

Injekce dlouhodobě působícího (depotního) KS do kloubu (intraartikulárně) je léčbou volby u zánětu kloubů (artritid). U depotních CS (obvykle triamcinolon acetonid nebo hexacetonid) je účinná složka navázána na drobné krystalky, které se usadí na kloubní výstelce a uvolňují CS po delší dobu. Tak může být dosaženo dlouhodobého protizánětlivého účinku. Přesto je jeho trvání velmi různorodé v řádu týdnů až měsíců. Intraartikulární injekcí může být ošetřen jeden nebo více kloubů za použití individuální kombinace místního umrtvení a tlumení pacienta (midazolam, entonox), případně celkové anestezie (narkózy).

Vedlejší nežádoucí účinky:

Nežádoucí účinky (NÚ) KS se dají rozdělit do dvou hlavních skupin: z dlouhodobého užívání vyšších dávek a z náhlého snížení či vysazení léčby. Pokud jsou CS užívány déle než 4-6 týdnů jejich náhlé vysazení může vést k vážným následkům v podobě selhání životně důležitých funkcí. Ty jsou způsobeny utlumením vlastní produkce těchto pro život nezbytných hormonů podáváním syntetického preparátu.

Četnost, typ a závažnost NÚ jsou individuální a je obtížné je předpovědět. Obvykle závisejí na dávce a režimu podávání, to znamená, že stejná celková dávka vyvolá více NÚ pokud je užívána rozděleně několikrát za den oproti jednomu rannímu podání.

Mezi hlavní dobře patrné NÚ patří: Nadměrný pocit hladu, který lze obtížně kontrolovat, vedoucí k tloušťce a vzniku strií (pajizévek) na kůži. Dodržování diety s pestrou stravou obsahující dostatek zeleniny, ovoce a vláknin s omezením cukrů a tuků pomůže regulovat přírůstek na váze.

Zvýšenou tvorbu akne lze obvykle zvládnout kosmetickými prostředky. Problémy se spaním a střídáním nálad se sklonem k depresi a pocitu nervozity a třesu jsou časté. Při dlouhodobém podávání CS dojde obvykle ke zpomalení až zástavě růstu.

Obrana proti infekcím je snížena, proto mohou být běžné nemoci častější nebo probíhat déle či závažněji. To se týká zejména některých virových infekcí, jako jsou např. plané neštovice. Proto je velmi důležité v případě kontaktu s neštovicemi nebo při jejich prvních projevech okamžitě kontaktovat svého ošetřujícího lékaře. Ten podle situace rozhodne, zda je vhodné podat specifickou protilátku nebo protivirové antibiotikum.

Mezi skrytě se rozvíjející NÚ patří zejména odvápnění kostí, osteoporóza. Kost s nedostatkem minerálu se stává křehčí a snadněji se láme. Osteoporózu lze identifikovat a monitorovat pomocí vyšetření kostní denzity (většinou metodou DXA). Předpokládá se, že zvýšený přísun vápníku (asi 1000 mg denně) a vitamínu D může pomoci zpomalit rozvoj osteoporózy.

Mezi oční NÚ patří šedý zákal (katarakta) a zvýšení nitroočního tlaku (glaukom, zelený zákal). V případě rozvoje zvýšeného krevního tlaku (hypertenze) je vhodné přejít na dietu s nízkým obsahem soli. Hladiny krevního cukru se mohou zvyšovat při rozvoji tzv. steroidy-indukované cukrovky, která vyžaduje dietu s omezením volných cukrů a tuků ve stravě.

Azathioprin

Azathioprin je imunosupresivní lék, který ovlivňuje procesy buněčného dělení a snižuje tím počet a funkci zánětlivých buněk v těle. Podává se v tabletách. Možnost rozvoje nežádoucích vedlejších účinků vyžaduje pravidelné monitorování.

Vzácně se objeví zažívací potíže charakteru nevolnosti, zvracení, průjmu, bolestí břicha a vznik aftů v ústech. Snížení počtu bílých krvinek (leukopenie) je závislé na podávané dávce. Postižení jater je vzácné.

Dlouhodobé užívání azathioprinu nese s sebou teoreticky zvýšené riziko rozvoje rakoviny v dospělosti. Tato domněnka je založena na pozorování souborů dospělých pacientů a u dětí nebyla prověřena. Podobně jako u jiných imunosupresivních léků i tady hrozí všší riziko infekcí, hlavně virem planých neštovic.

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid (CFM) je imunosupresivní lék, který tlumí zánětlivý proces působením na buňky imunitního systému, bílé krvinky označované jaké lymfocyty. Ovlivňuje syntézu součástí buněčného jádra (DNA) a tím zpomaluje množení zejména rychle se obnovujících buněk, jako jsou právě krvinky, ale i jiné buňky, např. vlasových váčků, sliznic a některých nádorů. CFM se proto užívá v léčbě některých druhů rakoviny a označuje se jako cytostatikum. U revmatických chorob se využívá právě jeho imunitu tlumící účinek. Celkově podané dávky jsou menší než u zhoubných onemocnění, proto i vedlejší účinky jsou méně výrazné.

CFM se podává nitrožilní infuzí většinou v několikátýdenních intervalech nebo jednou denně v tabletové podobě.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou nevolnost a zvracení, kterým se dá předcházet podáváním léků proti zvracení. Někdy dochází k přechodnému řídnutí vlasů. I když je určité snížení počtu krvinek součástí léčebného efektu CFM, v nadměrné míře může škodit a pak je nutné přizpůsobit dávkování léku. Při intermitentním nitrožilním podáváním dochází k největšímu útlumu kolem 10. dne po podání, kdy se doporučuje zkontrolovat krevní obraz. Akumulace CFM v močovém měchýři při jeho vylučování může výrazně podráždit jeho sliznici a způsobit bolestivý zánět s krvácením do moči, označovaný jako hemoragická cystitida. Proto se doporučuje po podání CFM zvýšit příjem tekutin. U tabletové formy je třeba užívat CFM ráno a dbát na dostatečné pití během dne. Nitrožilní podání je většinou následováno infuzí většího množství tekutin, tzv. hyperhydratací.

Dlouhodobá léčba může být zatížena zvýšeným rizikem poruch plodnosti a rakoviny. Dlouhodobé studie u dětí a mladistvých nejsou k dispozici, ale zdá se, že podáváním CFM v dětství a dospívání je zatíženo významně nižším rizikem těchto komplikací, než podáváním CFM starším dospělým. Hlavním obecným faktorem tohoto rizika je celková podaná (tzv. kumulativní) dávka CFM. Podáváním CFM je dále zatíženo vyšším rizikem infekčních komplikací, zejména pokud se podává v kombinaci s jinými imunitu tlumícími

léky (např. kortikosteroidy).

Metotrexát

Metotrexát (MTX) se používá v léčbě řady dětských onemocnění již řadu let. Původně byl vyvinut jako lék proti rakovině, díky své schopnosti tlumit dělení buněk (proliferaci). Tento jeho účinek je zejména patrný při podávání vysokých, tzv. antiproliferativních dávek. V nízkých, intermitentních dávkách, používaných u revmatických chorob, se uplatňují jiné, protizánětlivé mechanismy. Při tomto nízkém dávkování se většina vedlejších nežádoucích účinků, pozorovaných při protinádorovém dávkování, nevyskytuje nebo jsou mírné a snadněji zvládnutelné.

MTX je k dispozici v tabletové a injekční podobě. Podává se zásadně pouze jednou týdně, vždy ve stejný den. Cesta podání stejně jako dávka jsou voleny individuálně podle léčeného onemocnění. MTX v tabletách (velikosti 2.5 nebo 10 mg) je lépe vstřebáván, pokud se podá na lačno a zapije vodou. Injekce MTX jsou podávány nejčastěji podkožně, podobně jako inzulín u cukrovky, mohou se však dávat také do žíly nebo svalu. Injekce mají výhodu spolehlivého vstřebání a obvykle menšího výskytu žaludečních potíží.

Léčba MTX je obvykle dlouhodobá. Většinou se doporučuje pokračovat v podávání léku po dobu alespoň 6-12 měsíců po dosažení plného zklidnění (remise) onemocnění.

U většiny dětí je výskyt vedlejších nežádoucích účinků (NÚ) minimální. Mezi nejčastější patří žaludeční nevolnost v průběhu 24-48 hodin po podání léku. Někdy pomůže užít MTX před spaním. Vitamin ze skupiny B, kyselina listová, pomáhá těmto vedlejším účinkům předcházet. Někdy je třeba užívat léky proti zvracení, nejlépe několik hodin před a při podání dávky MTX. Mezi další NÚ patří afty v ústech a vzácněji kožní vyrážka.

Kašel a problémy s dýcháním jsou u dětí velmi vzácné, mohou však být projevem reakce přecitlivělosti na MTX. Mírné snížení počtu krvinek nemá obvykle klinický význam. Závažnější jaterní postižení (fibróza až cirhóza), někdy pozorované u dospělých, se u dětí téměř nevyskytuje. Jaterní testy jsou sledovány v pravidelných intervalech a v případě jejich vzestupu je léčba dočasně přerušena, případně je snížena dávka MTX. Spolu s jaterními testy se kontroluje krevní obraz a funkce ledvin.

I když riziko běžných infekcí nebývá u dětí užívajících MTX zvýšeno, některé mohou probíhat závažněji. Mezi takové patří např. plané neštovice či pásový opar. Pokud je vaše dítě dosud nemělo a přišlo do kontaktu s někým, kdo vzápětí onemocněl nebo v okamžiku prvních projevů neštovic kontaktujte neprodleně svého ošetřujícího lékaře. Ten podle situace rozhodne o podání protilátek proti neštovicím a/nebo protivirového antibiotika (acyklovir). Před zahájením podávání MTX je proto vhodné ověřit přítomnost vlastních protilátek proti neštovicím v krvi pacienta.

U dospívajících přibývají další možné problémy, spojené s užíváním MTX. Patří mezi ně konzumace alkoholu, který je třeba po dobu léčby vynechat vzhledem k jeho toxickému účinku na játra. MTX může poškodit vyvíjející se plod, proto je u pohlavně aktivních adolescentů nutné během léčby dodržovat přísná antikoncepční opatření.

Hydroxychlorochin

Hydroxychlorochin patří mezi tzv. antimalarika, léky používané k léčbě malárie. U revmatických onemocnění se využívá jeho protizánětlivý účinek.

Používá se v tabletové formě jednou denně. Obvykle je velmi dobře snášen. Mírná nevolnost se vyskytne velmi vzácně. Ukládání hydroxychlorochinu v oční sítnici může vzácně způsobit její poškození. Proto jsou doporučovány pravidelné oční kontroly před zahájením léčby a dále alespoň jednou ročně a vždy při rozvoji jakékoli změny ostrosti vidění. Při nízkých dávkách používaných pro léčbu revmatických onemocnění je tato komplikace nesmírně vzácná.

Sulfasalazin

Sulfasalazin (SLZ) vznikl kombinací protibakteriálního léku s protizánětlivým. Byl vyvinut v době, kdy byla dospělá revmatoidní artritida považována za infekční onemocnění. Přesto, že se tato domněnka následně nepotvrdila, SLZ se ukázal být účinným zejména u některých forem artritidy a u nemocí provázených chronickým zánětem střev.

Sulfasalazin se podává v tabletách. Vedlejší nežádoucí účinky nejsou vzácností a vyžadují pravidelné monitorování. Patří mezi ně zažívací potíže (nechutenství, nevolnost, zvracení, průjem), alergické kožní reakce, zvýšení jaterních testů, snížení počtu krvinek. SLZ by se neměl používat u systémové formy JIA a u SLE (viz příslušné kapitoly), kde může vyvolat závažné komplikace.

Kolchicin

Kolchicin obsahuje rostlinnou látku ze semen Ocúnu lékařského, používanou léčebně již po staletí. Ovlivňuje funkci a počet bílých krvinek, odpovědných za zánět a tím ho utlumuje.

Podává se v tabletové formě. Většina vedlejších nežádoucích účinků postihuje zažívací ústrojí. Průjem, nevolnost, zvracení a břišní křeče se mohou zlepšit po zavedení bezmléčné diety. Tyto potíže obvykle ustoupí po přechodném snížení dávky. Může dojít k poklesu počtu krvinek, proto je třeba pravidelně kontrolovat krevní obraz. U pacientů s postižením jater nebo ledvin se může objevit svalová slabost, která ustoupí po vysazení léku. Vzácným vedlejším účinkem je postižení periferních nervů (neuropatie). Vzácně se objevuje vyrážka a vypadávání vlasů.

Při náhodném jednorázovém požití vysoké dávky je kolchicin jedovatý a taková situace vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

V léčbě familiární středomořské horečky kolchicinem se pokračuje i v průběhu těhotenství. Pokud jsou přítomny další rizikové faktory je vhodné provedení amniocentézy (odběru plodové vody) a vyšetření chromozomů plodu.

Anti – TNF léky

Tumor-nekrotizující faktor (TNF) je molekula, která hraje ústřední roli v zánětlivém procesu. Její inaktivace má výrazný protizánětlivý a imunitní funkce tlumící účinek. Moderní biotechnologie umožnila vývoj různých druhů léků, které cíleně působí proti TNF. Jsou to jednak protilátky proti TNF (infliximab a adalimumab) a dále látky blokující receptory pro TNF (etanercept).

Etanercept je podáván v podobě podkožních injekcí dvakrát týdně; staří pacienti nebo rodinní příslušníci se obvykle snadno naučí technice injekcí, která je stejná jako při podávání inzulínu nebo podkožního metotrexátu. Někdy se objeví místní reakce v podobě zarudnutí, otoku a svědění v místě vpichu, která je obvykle mírná a trvá krátce.

Infliximab je podáván v nemocnici v podobě nitrožilní infuze. Během podání se může objevit alergická reakce, jejíž závažnost kolísá od mírné (svědivá kožní vyrážka, přechodné dechové potíže) až po vážnou alergickou reakci s poklesem krevního tlaku a rizikem šoku. Tyto jevy jsou důsledkem reakce organismu na přítomnost cizorodé bílkoviny v molekule infliximabu, která je geneticky myššího původu. Ve většině případů je lze zvládnout zpomalením infuze a podáním protialergických léků, případně kortikosteroidů. **Adalimumab** je podobný infliximabu s tím rozdílem, že je v něm myšší část molekuly nahrazena bílkovinou lidského původu. Podává se jako podkožní injekce. Protizánětlivý účinek anti-TNF léků trvá po dobu podávání. Vzhledem ke krátké době jejich používání není v současné době jasné, do jaké míry mohou ovlivnit dlouhodobý průběh nemoci. Jejich hlavním společným vedlejším nežádoucím účinkem je **zvýšení rizika infekcí**, zejména tuberkulózy. Při známkách infekce je třeba jejich podávání přerušit. Ve vzácných případech může v průběhu léčby dojít k tvorbě autoprotilátek a někdy i k projevům jiných autoimunitních onemocnění. O nebezpečí pozdních nežádoucích účinků, způsobených změnami v imunitním systému, se zatím mnoho neví. Tyto léky patří do širší skupiny tzv. biologických látek, protože jsou vyráběny pomocí technicky náročné a finančně nákladné biotechnologie (genetické inženýrství). Jejich cena je proto ve srovnání s jinými léky velmi vysoká. Rozhodnutí o zahájení anti-TNF léčby je v České republice omezeno na tým odborníků ve vysoce specializovaných vybraných pracovištích.

V současné době se klinicky zkouší řada dalších biologických léků, zaměřených proti jiným zánětlivým molekulám (např. anti-IL1, anti-IL6). Pokud se prokáže jejich účinnost a bezpečnost, budou v budoucnosti používány i u dětských pacientů.