



www.pediatric-rheumatology.printo.it

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

Είναι συμπτωματικά, αντιφλεγμονώδη, αντιπυρετικά και αναλγητικά φάρμακα. Συμπτωματικά σημαίνει ότι δεν επηρεάζουν την πορεία της νόσου, αλλά συμβάλλουν στον έλεγχο των συμπτωμάτων που οφείλονται στη φλεγμονή.

Δρουν κυρίως αποκλείοντας ένα ένζυμο (την κυκλοοξυγενάση) που είναι σημαντικό για το σχηματισμό ουσιών, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονή.

Από την άλλη πλευρά αυτές οι ουσίες (που ονομάζονται προσταγλανδίνες) παίζουν επίσης ρόλο στη φυσιολογία του σώματος που περιλαμβάνει και την προστασία του στομάχου, τη ρύθμιση της ροής του αίματος στα νεφρά κλπ. Η αναστολή αυτών των φυσιολογικών δράσεων των προσταγλανδινών δικαιολογεί τις περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Γαστρεντερικές διαταραχές που είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια προκαλώντας διαβρώσεις στο εσωτερικό τοίχωμα του στομάχου.

Τα συμπτώματα ποικίλλουν από ήπια πεπτική δυσφορία μετά τη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής μέχρι έντονο πόνο και αιμορραγία από το στομάχι, που μπορεί να παρουσιασθεί ως μαύρα και μαλακά κόπρανα.

Τα δεδομένα για τη γαστρεντερική τοξικότητα των ΜΣΑΦ στα παιδιά είναι πολύ λίγα, αλλά γενικά πιστεύεται ότι είναι πολύ λιγότερη από αυτήν που παρατηρείται σε ενήλικες. Σε κάθε περίπτωση πάντως, τα ΜΣΑΦ πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή.

Τοξικότητα στο ήπαρ που προκαλεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων, αλλά αυτό είναι σχεδόν άνευ σημασίας, εκτός αν πρόκειται για την ασπιρίνη.

Νεφρικά προβλήματα που είναι σπάνια και εμφανίζονται μόνο στα παιδιά που είχαν προηγούμενες δυσλειτουργίες της καρδιάς, του ήπατος ή των νεφρών. Τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν θρόμβωση του αίματος, αλλά αυτό δεν είναι κλινικά σημαντικό εκτός αν πρόκειται για παιδιά που είχαν ήδη μία διαταραχή της πήξης του αίματος. Η ασπιρίνη είναι το κυριότερο αντιθρομβωτικό φάρμακο και τη δράση αυτή την εκμεταλλευόμαστε για τη θεραπεία νόσων στις οποίες υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης (σχηματισμός παθολογικών θρόμβων αίματος μέσα στα αγγεία). Στην περίπτωση αυτή το φάρμακο εκλογής είναι η ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις.

Στο εμπόριο κυκλοφορούν διάφορα ΜΣΑΦ. Από αυτά, η ναπροξένη και η ιμπουπροφένη χρησιμοποιούνται ευρέως στα παιδιά. Αντίθετα η ασπιρίνη, παρόλο που είναι φτηνή και αποτελεσματική, χρησιμοποιείται λιγότερο σήμερα εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών της. Ο συνδυασμός μεταξύ διαφόρων ΜΣΑΦ δεν συνιστάται.

Υπάρχουν διαφορές στην ανταπόκριση των παιδιών στα διάφορα ΜΣΑΦ, έτσι ώστε ένα ΜΣΑΦ μπορεί να είναι αποτελεσματικό ενώ ένα άλλο έχει αποτύχει.

Πρόσφατα έχουν κυκλοφορήσει μία άλλη κατηγορία ΜΣΑΦ (αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης II ή COX-2). Τα φάρμακα αυτά φαίνεται να έχουν πολύ λιγότερες

ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σε σχέση με τα άλλα ΜΣΑΦ διατηρώντας το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Οι αναστολείς της COX-2 (Celecoxib, Rofecoxib) είναι πολύ πιο ακριβά από τα άλλα ΜΣΑΦ και η διαφωνία για τη σχετική ασφάλεια και αποτελεσματικότητά τους συγκριτικά με τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ δεν έχει ακόμα λήξει. Η εμπειρία με τα φάρμακα αυτά σε παιδιά είναι πολύ περιορισμένη.

Κυκλοσπορίνη Α

Η κυκλοσπορίνη Α είναι ένα ανοσοκατασταλτικό φάρμακο, που χρησιμοποιήθηκε αρχικά για την πρόληψη της απόρριψης των οργάνων σε ασθενείς που έκαναν μεταμόσχευση οργάνων. Είναι ένας ισχυρός ανασταλτικός παράγοντας της λειτουργίας των λεμφοκυττάρων (μιας ομάδας λευκών αιμοσφαιρίων) που παίζουν βασικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος.

Μπορεί να χορηγηθεί σε υγρή μορφή ή σε μορφή χαπιού.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αρκετά συχνές, ειδικά σε υψηλές δόσεις και μπορεί να περιορίσουν τη χρήση του φαρμάκου. Περιλαμβάνουν τοξικότητα στα νεφρά, υψηλή πίεση του αίματος, τοξικότητα στο ήπαρ, διόγκωση των ούλων, αύξηση της τριχοφυΐας στο σώμα, ναυτία και εμέτους.

Επομένως, η θεραπεία με κυκλοσπορίνη απαιτεί τακτικούς κλινικούς και εργαστηριακούς ελέγχους για την αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

Ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες

Η ανοσοσφαιρίνη είναι συνώνυμο του αντισώματος. Οι ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες (IVIg) παρασκευάζονται από μεγάλες ποσότητες πλάσματος, που προέρχεται από υγιείς αιμοδότες. Το πλάσμα είναι το υγρό συστατικό του ανθρώπινου αίματος. Οι IVIg χορηγούνται πρωταρχικά στα παιδιά, τα οποία παρουσιάζουν έλλειψη αντισωμάτων επειδή υπάρχει κάποια διαταραχή στο ανοσιακό τους σύστημα και δεν παράγει επαρκείς ποσότητες αντισωμάτων (ή καθόλου). Εκτός, όμως από τις περιπτώσεις αυτές, η IVIg έχει αποδειχθεί ότι δρουν θεραπευτικά και σε μερικές αυτοάνοσες και ρευματικές νόσους, άγνωστο με ποιους ακριβείς μηχανισμούς.

Χορηγούνται με ενδοφλέβιες εγχύσεις και αντιπροσωπεύουν γενικά μία ασφαλή θεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες και περιλαμβάνουν αναφυλακτοειδείς (αλλεργικές) αντιδράσεις, μυικούς πόνους, πυρετό και πονοκέφαλο κατά τη διάρκεια της έγχυσης, καθώς και πονοκέφαλο και εμέτους (εξαιτίας άσηπτου ερεθισμού των μηνίγγων), περίπου 24 ώρες μετά την έγχυση. Τα φαινόμενα αυτά υποχωρούν αυτόματα. Οι IVIg δεν περιέχουν ιούς, κανέναν από τους γνωστούς ιούς που μπορεί να προκαλέσουν νόσο (όπως ηπατίτιδα, σύνδρομο επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας (AIDS) κ.α.)

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή είναι μία μεγάλη ομάδα χημικών ουσιών (ορμονών) που παράγονται από τον ανθρώπινο οργανισμό. Οι ίδιες ή πολύ παρόμοιες ουσίες μπορούν να παρασκευαστούν συνθετικά και να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία διαφόρων καταστάσεων.

Τα στεροειδή που συνταγογραφούνται στα παιδιά δεν είναι ίδια με αυτά που μπορεί να έχετε ακούσει να χρησιμοποιούνται από αθλητές για την αύξηση των επιδόσεών τους.

Το πλήρες όνομα των στεροειδών που χρησιμοποιούνται κυρίως σε συστηματικές φλεγμονώδεις νόσους είναι «γλυκοκορτικοστεροειδή» ή και πιο εν συντομία «κορτικοστεροειδή» (ΚΣ) ή ακόμη πιο σύντομα «στεροειδή» (γνωστό ως κορτιζόνη). Τα ΚΣ είναι πολύ αποτελεσματικά και ταχείας δράσης φάρμακα που καταστέλλουν τη φλεγμονή και παρεμβαίνουν κατασταλτικά στις ανοσιακές αντιδράσεις με πολύπλοκο μηχανισμό δράσης. Χρησιμοποιούνται κυρίως για να την επιτευχθεί ταχύτερη βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς μέχρι να αρχίσει η δράση των άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τα ΚΣ.

Εκτός από τα ανοσοκατασταλτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματά τους εμπλέκονται επίσης σε πολλές άλλες διαδικασίες μέσα στον οργανισμό, π.χ. στην καρδιαγγειακή λειτουργία, στην αντίδρασή στο στρες, στο μεταβολισμό του νερού, των σακχάρων και του λίπους, στη ρύθμιση της πίεσης του αίματος και σε άλλες.

Παράλληλα με τα θεραπευτικά αποτελέσματα των ΚΣ υπάρχουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται κυρίως με τη μακροχρόνια χορήγησή τους και είναι πολύ σημαντικό το παιδί να βρίσκεται υπό την παρακολούθηση ενός γιατρού που έχει πείρα τόσο στην αντιμετώπιση της νόσου όσο και στη χρήση των ΚΣ για να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων.

Δοσολογία/Τρόποι χορήγησης.

Τα ΚΣ μπορεί να χρησιμοποιηθούν συστηματικά (με κατάποση ή ενδοφλέβια έγχυση) ή να χορηγηθούν τοπικά (με έγχυση σε μία άρθρωση, σταγόνες στο μάτι, ή επάλειψη ή τοπικά στο δέρμα).

Η δόση και ο τρόπος χορήγησης επιλέγονται σύμφωνα με τη νόσο στην οποία πρόκειται να χρησιμοποιηθούν καθώς και με τη βαρύτητα της κατάστασης του ασθενούς. Οι υψηλότερες δόσεις, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται με έγχυση, είναι δραστικές και ενεργούν πολύ γρήγορα. Οι ταμπλέτες από το στόματος είναι διαθέσιμες σε διάφορες δόσεις (περιέχουν διαφορετικές ποσότητες φαρμάκου). Πιο συχνά χρησιμοποιούνται η πρεδνιζόνη και/ή η πρεδνιζολόνη.

Δεν υπάρχει κάποιος γενικά αποδεκτός κανόνας για τη φαρμακευτική δόση και τη συχνότητα χορήγησης.

Μία δόση την ημέρα (συνήθως το πρωί) ή κάθε δύο ημέρες (μέρα παρά μέρα) έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά είναι πιθανόν λιγότερο αποτελεσματική από τη διασπασμένη ημερήσια δόση, που είναι μερικές φορές απαραίτητη στο να διατηρήσει τη νόσο υπό έλεγχο. Σε βαριές μορφές της νόσου πολλοί γιατροί θα προτιμήσουν να επιλέξουν υψηλή δόση μεθυλπρεδνιζολόνης, που χορηγείται με τη μορφή ενδοφλέβιας εγχύσης συνήθως μία φορά την ημέρα για τρεις συνεχόμενες ημέρες.

Μερικές φορές, όταν η απορρόφηση του φαρμάκου που δίνεται από το στόμα είναι προβληματική, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ενδομυϊκή ή/και η ενδοφλέβια χορήγηση μικρότερων δόσεων.

Στην αρθρίτιδα, η θεραπεία που επιλέγεται είναι η ενδοαρθρική έγχυση ΚΣ με δράση μακράς διάρκειας (depot). Τα ΚΣ αυτά (συνήθως ακετονική ή εξακετονική τριαμσινολόνη) έχει την ενεργό στεροειδή ουσία προσκολλημένη πάνω σε μικρούς κρυστάλλους, που, μετά την είσοδό τους στην αρθρική κοιλότητα, διασπείρονται στην εσωτερική επιφάνεια της άρθρωσης και απελευθερώνουν τα ΚΣ για παρατεταμένο χρονικό διάστημα ώστε να έχουμε συχνά μακροχρόνιο αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα. Ωστόσο, η διάρκεια αυτού του αποτελέσματος ποικίλλει ευρέως από εβδομάδες έως μήνες στους περισσότερους ασθενείς. Οι εγχύσεις γίνονται σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις σε μία συνεδρία αφού χρησιμοποιηθούν τοπική αναλγησία (π.χ. με κρέμα ή σπρέι δερματικής αναισθησίας), τοπική αναισθησία, καταστολή με φάρμακα (ύπνος) (με midazolam ή entonox) ή γενική αναισθησία, ανάλογα με τον αριθμό των αρθρώσεων στις οποίες πρόκειται να γίνει έγχυση και την ηλικία του ασθενούς.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δύο κύριες μορφές ανεπιθύμητων ενεργειών των ΚΣ είναι αυτές που εμφανίζονται μετά από παρατεταμένη χρήση μεγάλων δόσεων και αυτές που προκύπτουν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Αν τα ΚΣ λαμβάνονται συνεχώς για πάνω από ένα μήνα δεν μπορεί να διακοπούν ξαφνικά επειδή αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα. Αυτά αναπτύσσονται εξαιτίας της ανεπαρκούς ποσότητας στεροειδών στον οργανισμό, γιατί η χορήγηση των συνθετικών σκευασμάτων που χορηγούνται με τη μορφή φαρμάκου καταστέλλουν την παραγωγή τους από τον ίδιο τον οργανισμό.

Η αποτελεσματικότητα καθώς και ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών των ΚΣ διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή και είναι δύσκολο να προβλεφθούν. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως σχετίζονται με τη δόση και το σχήμα χορήγησης των ΚΣ π.χ. η ίδια συνολική δόση θα είχε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αν χορηγούνταν σε διασπασμένες ημερήσιες δόσεις παρά σε μία πρωινή δόση.

Οι κύριες ορατές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: αύξηση της όρεξης, που είναι δύσκολο να ελεγχθεί και οδηγεί σε αύξηση βάρους και ανάπτυξη επιμήκων ραγάδων στο δέρμα. Η τήρηση μιας καλά ισορροπημένης διατροφής, χαμηλής σε λιπαρά και σάκχαρα και πλούσιας σε χορταρικά θα βοηθήσει στον έλεγχο της αύξησης του βάρους.

Η ακμή στο πρόσωπο μπορεί να αντιμετωπισθεί με τοπική δερματική θεραπεία. Τα προβλήματα ύπνου και οι εναλλαγές στη διάθεση με αυξημένη νευρική ή αίσθημα φόβου είναι συχνά. Η μακροχρόνια θεραπεία με ΚΣ αναστέλλει συνήθως την ανάπτυξη σε ύψος.

Η άμυνα κατά των λοιμώξεων μπορεί επίσης να ελαττωθεί, οδηγώντας σε πιο συχνές ή πιο σοβαρές λοιμώξεις ανάλογα με την ένταση της καταστολής του ανοσιακού συστήματος. Κυρίως η ανεμευλογία μπορεί να εμφανισθεί σε βαριά μορφή σε παιδιά που είναι σε μακροχρόνια αγωγή με ΚΣ, οπότε είναι πολύ σημαντικό να ειδοποιείται αμέσως ο γιατρός, όταν το παιδί αναπτύσσει τα πρώτα σημάδια (σπυράκια) ή όταν έρθει σε στενή επαφή με κάποιο άλλο παιδί που θα εμφανίσει μετά την ανεμευλογία.

Ανάλογα με την κατάσταση του κάθε ασθενή, μπορεί να χορηγηθούν έτοιμα αντισώματα κατά του ιού της ανεμοευλογιάς με ένεση και/ή αντι-ικά φάρμακα.

Οι περισσότερες από τις μη ορατές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αποκαλυφθούν με στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Περιλαμβάνουν κυρίως: απώλεια των μετάλλων των οστών που οδηγεί στην αραίωση των οστών, τα οποία τότε γίνονται περισσότερο επιρρεπή σε κάταγμα (οστεοπόρωση).

Η οστεοπόρωση μπορεί να αναγνωρισθεί και να παρακολουθείται με μία ειδική τεχνική που ονομάζεται μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Πιστεύεται ότι η επαρκής λήψη ασβεστίου (περίπου 1000 mg ημερησίως) και βιταμίνης D μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της οστεοπόρωσης.

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τον καταρράκτη και την αυξημένη ενδο-οφθαλμική πίεση (γλαύκωμα). Αν εμφανίζεται αυξημένη πίεση του αίματος (υπέρταση) είναι απαραίτητη η χαμηλή σε αλάτι διαίτα. Τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα μπορεί να αυξηθούν προκαλώντας «διαβήτη από στεροειδή», οπότε απαιτείται διαίτα χαμηλή σε ελεύθερα σάκχαρα και λίπος.

Αζαθειοπρίνη

Η αζαθειοπρίνη είναι ένα φάρμακο που καταστέλλει το ανοσιακό σύστημα.

Δρα με το να παρεμβαίνει στην παραγωγή του DNA, μία διαδικασία, που είναι απαραίτητη για τη διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η καταστολή του ανοσιακού συστήματος οφείλεται στην πραγματικότητα στην επίδραση του φαρμάκου στην ανάπτυξη ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων, των λεμφοκυττάρων, που είναι βασικά κύτταρα του ανοσιακού συστήματος.

Χορηγείται από το στόμα και μπορεί να έχει κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούν στενή παρακολούθηση.

Η τοξικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα (στοματικά έλκη, ναυτία, έμετοι, διάρροια, πόνος στο στομάχι) δεν είναι συνηθισμένη. Η τοξικότητα του ήπατος επίσης είναι σπάνια. Η ελάττωση του αριθμού των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία) που μπορεί να εμφανισθεί σχετίζεται συνήθως με τη δόση. Λιγότερο συχνή είναι η ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Η μακροχρόνια χρήση αζαθειοπρίνης θεωρητικά μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, αλλά οι μέχρι τώρα ενδείξεις δεν ενισχύουν οριστικά την άποψη αυτή.

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, έτσι και η θεραπεία με αζαθειοπρίνη εκθέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Συγκεκριμένα η λοίμωξη με τον ιό του έρπητα ζωστήρα παρατηρείται σε μεγαλύτερη συχνότητα στους ασθενείς που θεραπεύονται με αζαθειοπρίνη.

Κυκλοφωσφαμίδη

Η κυκλοφωσφαμίδη είναι ένα φάρμακο που μειώνει τη φλεγμονή και καταστέλλει το ανοσιακό σύστημα. Δρα παρεμβαίνοντας στη σύνθεση του DNA και επομένως στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, και γι' αυτό είναι ιδιαίτερα δραστική σ' αυτά τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται πολύ έντονα όπως τα αιμοσφαίρια, οι τρίχες και τα κύτταρα του εντερικού τοιχώματος (κύτταρα που χρειάζονται νέο DNA για την αναπαραγωγή τους).

Ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, που ονομάζονται λεμφοκύτταρα, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στη δράση της κυκλοφωσφαμίδης και η διαταραχή στη λειτουργία τους και στον αριθμό τους δικαιολογεί την καταστολή της ανοσιακής απάντησης. Η κυκλοφωσφαμίδη σε μεγάλες δόσεις χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συγκεκριμένων μορφών καρκίνου. Στις ρευματικές νόσους, στις δόσεις που χρησιμοποιείται (είτε από το στόμα είτε ως μηνιαίες ενδοφλέβιες εγχύσεις) έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από ότι όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καρκίνο.

Η κυκλοφωσφαμίδη χορηγείται από του στόματος ή ενδοφλέβια. Στην τελευταία περίπτωση συνήθως χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις ανά διαστήματα 4 εβδομάδων. Η κυκλοφωσφαμίδη είναι ένα ισχυρό ανοσοκατασταλτικό φάρμακο και έχει αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούν στενή παρακολούθηση. Οι πιο συνηθισμένες είναι η ναυτία και οι έμετοι. Μπορεί επίσης να παρουσιασθεί αναστρέψιμη λέπτυνση των μαλλιών, υπερβολική μείωση στον αριθμό των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων οπότε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης ή προσωρινή διακοπή του φαρμάκου.

Μπορεί ακόμη να προκαλέσει φλεγμονή στην ουροδόχο κύστη (αίμα στα ούρα), αλλά είναι πολύ πιο συχνή στην καθημερινή χορήγηση από του στόματος από ότι στη μηνιαία ενδοφλέβια έγχυση. Για να αποφύγουμε το πρόβλημα αυτό πρέπει να πίνουμε άφθονα υγρά.

Η μακροχρόνια χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης έχει τον κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας και αυξημένη συχνότητα καρκίνου. Ο κίνδυνος αυτών των δύο τελευταίων επιπλοκών εξαρτάται από τη συνολική δόση του φαρμάκου που έχει λάβει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της θεραπείας του.

Τέλος, η κυκλοφωσφαμίδη επειδή μειώνει την άμυνα του οργανισμού αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων, ιδιαίτερα αν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που παρεμβαίνουν στην άμυνα, όπως με κορτικοστεροειδή σε υψηλές δόσεις.

Μεθοτρεξάτη (MTX)

Η μεθοτρεξάτη (MTX) είναι ένα φάρμακο που έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές παιδικές ασθένειες εδώ και πολλά χρόνια. Αρχικά είχε χρησιμοποιηθεί ως αντικαρκινικό φάρμακο εξαιτίας της ικανότητάς της να επιβραδύνει το ρυθμό της κυτταρικής διαίρεσης (πολλαπλασιασμού).

Ωστόσο, η δράση αυτή ασκείται μόνο όταν το φάρμακο χορηγείται σε υψηλές δόσεις. Στις χαμηλές δόσεις ανά εβδομάδα που χρησιμοποιούνται στις ρευματικές νόσους, η MTX επιτυγχάνει το αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμά της με άλλους μηχανισμούς. Σ' αυτές τις μικρές δόσεις, η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών της είτε δεν εμφανίζονται ή είναι εύκολο να τις εντοπίσουμε και να τις αντιμετωπίσουμε.

Η MTX διατίθεται κυρίως σε δύο μορφές: χάπια και ενέσιμο υγρό. Χορηγείται μόνο μία φορά κάθε εβδομάδα, την ίδια πάντα ημέρα.

Ο τρόπος χορήγησης καθώς και η δόση επιλέγονται από το γιατρό σύμφωνα με την ατομική κατάσταση του ασθενούς. Τα χάπια απορροφούνται καλύτερα όταν λαμβάνονται πριν το γεύμα κατά προτίμηση με νερό. Οι ενέσεις μπορούν να χορηγηθούν υποδόρια (όπως και οι ενέσεις ινσουλίνης στο διαβήτη), ενδομυικά ή/και ενδοφλέβια.

Οι ενέσεις έχουν το πλεονέκτημα καλύτερης απορρόφησης και συνήθως προκαλούν λιγότερες στομαχικές ενοχλήσεις. Η θεραπεία με MTX είναι συνήθως μακροχρόνια. Οι περισσότεροι γιατροί συνιστούν να συνεχίζεται η θεραπεία τουλάχιστον για 6-12 εβδομάδες αφού επιτευχθεί ο έλεγχος (ύφεση) της νόσου.

Τα περισσότερα παιδιά που ακολουθούν αγωγή με MTX παρουσιάζουν πολύ λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες, και κυρίως ναυτία και στομαχικές ενοχλήσεις. Αυτές μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη λήψη της δόσης το βράδυ πριν τον ύπνο. Συχνά συνταγογραφείται μία βιταμίνη που ονομάζεται φολικό οξύ για την πρόληψη αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Μερικές φορές μπορεί να βοηθήσει η λήψη φαρμάκων κατά της ναυτίας πριν και μετά τη χορήγηση της MTX και/ή η αλλαγή σε ενέσιμη μορφή. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν στοματικά έλκη και λιγότερο συχνά δερματικό εξάνθημα.

Ο βήχας και τα αναπνευστικά προβλήματα είναι σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά. Η επίδραση στον αριθμό των αιμοσφαιρίων, αν υπάρχει, είναι συνήθως πολύ ήπια. Η ηπατοξικότητα (και ιδιαίτερα ηπατική ίνωση) φαίνεται να είναι πολύ σπάνιες στα παιδιά, επειδή άλλοι ηπατοτοξικοί παράγοντες, όπως η κατανάλωση αλκοόλης δεν υπάρχουν.

Συνήθως η θεραπεία με MTX διακόπτεται, όταν αυξάνονται τα ηπατικά ένζυμα και ξαναρχίζει όταν πέφτουν στο φυσιολογικό.

Επομένως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MTX απαιτούνται τακτικές εξετάσεις αίματος.

Παρόλο που δεν υπάρχει αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις στα παιδιά που θεραπεύονται με MTX, στις δόσεις που χορηγούνται για ρευματικές νόσους μερικοί ασθενείς, μπορεί να έχουν μία πιο βαριά πορεία.

Η λοίμωξη με τον ιό της ανεμοευλογιάς ή ο έρπης ζωστήρ είναι οι πιο σημαντικές. Αν το παιδί δεν έχει περάσει ανεμοευλογία και έρθει σε επαφή με κάποιο άλλο που έχει ανεμοευλογία ή την εκδηλώσει αμέσως μετά ή αν το παιδί που παίρνει MTX εμφανίσει ανεμοευλογία πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό του επειδή μπορεί να χρειάζεται ειδική φαρμακευτική αγωγή. Αν δεν είστε σίγουροι για το αν το παιδί σας

πέρασε ανεμευλογία πριν ξεκινήσει την MTX, αυτό μπορεί να ελεγχθεί με μία εξέταση αίματος για αντισώματα κατά της ανεμευλογιάς.

Αν το παιδί σας είναι έφηβος μπορεί να έχουν σημασία άλλα ζητήματα, όπως π.χ. η πρόσληψη αλκοόλ το οποίο θα πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά επειδή μπορεί να αυξήσει την ηπατική τοξικότητα της MTX. Η MTX μπορεί να βλάψει ένα αγέννητο παιδί, επομένως είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνονται αντισυλληπτικές προφυλάξεις, όταν ένα νεαρό άτομο γίνεται σεξουαλικά ενεργό.

Υδροξυχλωροκίνη

Η υδροξυχλωροκίνη χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τη θεραπεία της ελονοσίας. Έχει αποδειχθεί ότι παρεμβαίνει σε αρκετές διαδικασίες που σχετίζονται με τη φλεγμονή.

Χορηγείται μία φορά την ημέρα σε χάπι (ταμπλέτα). Είναι συνήθως καλά ανεκτή. Μπορεί να παρουσιασθεί γαστρεντερική δυσανοχή, κυρίως ναυτία, που δεν είναι σοβαρή. Η μεγαλύτερη ανησυχία είναι η τοξικότητα στα μάτια. Η υδροξυχλωροκίνη συσσωρεύεται σε ένα μέρος του ματιού που ονομάζεται αμφιβληστροειδής και παραμένει εκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα και μετά τη διακοπή της χορήγησής της.

Αυτή η επιπλοκή είναι εξαιρετικά σπάνια, αλλά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διαταραχή της όρασης, ακόμα και μετά τη διακοπή της. Σήμερα, στις χαμηλές δόσεις που χρησιμοποιούνται, δεν εμφανίζεται σχεδόν ποτέ.

Ο έγκαιρος εντοπισμός της επιπλοκής αυτής προλαμβάνει την απώλεια της όρασης, με τη διακοπή της θεραπείας. Επομένως, τα παιδιά που παίρνουν υδροξυχλωροκίνη πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδική οφθαλμολογική εξέταση (παρόλο που υπάρχει μία διαφωνία σχετικά με την αναγκαιότητα και τη συχνότητα αυτών των ελέγχων, όταν η υδροξυχλωροκίνη χορηγείται σε χαμηλές δόσεις, όπως στις ρευματικές νόσους).

Σουλφασαλαζίνη

Η σουλφασαλαζίνη προέρχεται από το συνδυασμό ενός αντιβακτηριακού και ενός αντιφλεγμονώδους φαρμάκου. Χρησιμοποιήθηκε πριν πολλά χρόνια, όταν η ρευματοειδής αρθρίτιδα των ενηλίκων θεωρούνταν ότι είναι μία λοιμώδης νόσος. Η λογική αυτή για τη χρήση της, στη συνέχεια αποδείχθηκε λανθασμένη. Ωστόσο, η σουλφασαλαζίνη είναι πράγματι αποτελεσματική σε ορισμένες μορφές αρθρίτιδας καθώς και σε μία ομάδα νόσων που χαρακτηρίζονται από χρόνια εντερική φλεγμονή.

Η σουλφασαλαζίνη χορηγείται από του στόματος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι συχνές και απαιτούν περιοδικές εξετάσεις αίματος. Οι κυριότερες είναι τα γαστρεντερικά προβλήματα (ανορεξία, ναυτία, έμετοι, διάρροια), η αλλεργία με δερματικά εξανθήματα, η ηπατική τοξικότητα (αυξημένες τρανσαμινάσες), ο μειωμένος αριθμός κυκλοφορούντων αιμοσφαιρίων, η μείωση στον ορό της συγκέντρωσης ανοσοσφαιρίνης. Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται ποτέ σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ ή ΣΕΛ επειδή μπορεί να επιφέρει σοβαρή έξαρση της νόσου.

Κολχικίνη

Η κολχικίνη είναι γνωστή εδώ και αιώνες. Προέρχεται από αποξηραμένους σπόρους κολχικού, ένα είδος ανθοφόρων φυτών της οικογένειας των Λειριοειδών. Καταστέλει τη λειτουργία και τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων εμποδίζοντας έτσι την εξέλιξη και παραμονή της φλεγμονής.

Χορηγείται από του στόματος. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με το γαστρεντερικό σύστημα. Η διάρροια, η ναυτία, οι έμετοι και οι περιστασιακές κοιλιακές κράμπες μπορεί να βελτιωθούν με δίαιτα που δεν περιέχει λακτόζη. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες απαντούν συνήθως όταν ελαττωθεί παροδικά η δόση.

Μετά την εξάλειψη αυτών των συμπτωμάτων, γίνεται προσπάθεια να αυξηθεί σιγά σιγά η δόση στο αρχικό επίπεδο. Μπορεί να παρουσιασθεί ελάττωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, επομένως απαιτούνται περιοδικοί έλεγχοι του αίματος.

Σε ασθενείς με νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα μπορεί να παρατηρηθεί μυϊκή αδυναμία (μυοπάθεια). Άμεση ανάρρωση επιτυγχάνεται μετά από διακοπή του φαρμάκου.

Μία άλλη σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η προσβολή των περιφερικών νεύρων (νευροπάθεια), και στις σπάνιες αυτές περιπτώσεις η ανάρρωση μπορεί να είναι πιο αργή. Επίσης σπάνια μπορεί να παρατηρηθούν περιστασιακό εξάνθημα και αλωπεκία (φαλάκρα). Τέλος, σοβαρή δηλητηρίαση μπορεί να εμφανισθεί μετά από λήψη τεράστιων ποσοτήτων του φαρμάκου. Η θεραπεία της δηλητηρίασης από κολχικίνη απαιτεί ιατρική παρέμβαση που αν δεν γίνει έγκαιρα μερικές φορές μπορεί να απειλήσει τη ζωή του παιδιού. Οι γονείς πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί ώστε να μη μπορούν τα μικρά παιδιά να φθάσουν το φάρμακο. Η θεραπεία με κολχικίνη στον Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό συνεχίζεται και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αν υπάρχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου της εγκυμοσύνης πρέπει να γίνεται αμνιοκέντηση κατά τον 3^ο – 4^ο μήνα της εγκυμοσύνης (εξέταση για παθολογικά χρωμοσώματα στο δείγμα που λαμβάνεται από το υγρό που περιβάλλει το μωρό).

Παράγοντες Αντι-TNF

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF) είναι μια ουσία που εκκρίνεται κυρίως από τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος και παίζει κεντρικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία. Χάρη στη μοντέρνα βιοτεχνολογία έχουν παραχθεί διάφοροι τύποι σκευασμάτων που αναστέλλουν επιλεκτικά τη δράση του TNF.

Αυτά τα σκευάσματα περιλαμβάνουν αντισώματα κατά του TNF (infliximab και adalimumab) ή παράγοντες που αποκλείουν τον υποδοχέα του TNF (etanercept), δηλαδή την ουσία με την οποία πρέπει να συνδεθεί ο TNF για να ασκήσει τη δράση του.

Το etanercept χορηγείται με μία υποδόρια ένεση. Οι ασθενείς καθώς και τα μέλη της οικογένειας μπορούν να διδαχθούν πώς να κάνουν την ένεση (όπως οι ασθενείς με διαβήτη). Στο σημείο της ένεσης μπορεί να παρουσιασθούν τοπικές αντιδράσεις (κόκκινο στίγμα, φαγούρα, διόγκωση), αλλά είναι συνήθως μικρής διάρκειας και ήπιας έντασης. Το infliximab χορηγείται ενδοφλέβια σε νοσοκομείο. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης μπορεί να παρουσιασθεί αλλεργική αντίδραση που ξεκινά από ήπιες αντιδράσεις (δύσπνοια, κόκκινο δερματικό εξάνθημα, φαγούρα) που αντιμετωπίζονται εύκολα, μέχρι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με υπόταση (απότομη πτώση της πίεσης) και κίνδυνο για σοκ (πολύ βαριά κατάσταση).

Αυτές οι αλλεργικές αντιδράσεις παρουσιάζονται πιο συχνά μετά τις πρώτες εγχύσεις και οφείλονται σε δημιουργία αντισωμάτων κατά ενός τμήματος του μορίου του TNF του σκευάσματος. Αν παρουσιασθεί σοβαρή αλλεργική αντίδραση το φάρμακο διακόπτεται.

Το adalimumab είναι ίδιο με το infliximab, αλλά το πρώτο είναι τελείως εξανθρωποιημένο και χορηγείται με υποδόρια ένεση ενώ το δεύτερο χορηγείται ενδοφλέβια.

Όλα τα σκευάσματα έχουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση που επιμένει για όσο διάστημα χορηγούνται. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κυρίως αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις και ιδιαίτερα στη φυματίωση.

Οι ενδείξεις σοβαρής λοίμωξης επιβάλλουν τη διακοπή του φαρμάκου. Σε ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις η θεραπεία σχετίστηκε με την ανάπτυξη και άλλων αυτοάνοσων νόσων εκτός της αρθρίτιδας αλλά μόνο στους ενήλικες. Δεν υπάρχουν ενδείξεις μέχρι στιγμής ότι η θεραπεία μπορεί να προδιαθέτει σε συχνότερη εμφάνιση καρκίνου.

Επειδή η χρήση των αντι-TNF παραγόντων είναι σχετικά πρόσφατη, λείπει ακόμη η εμπειρία για τη μακροχρόνια ασφάλειά τους.

Οι θεραπείες με τέτοιου είδους σκευάσματα αναφέρονται συχνά ως «βιολογικοί παράγοντες» επειδή παρασκευάζονται με τη σύγχρονη βιοτεχνολογία (όπως η γενετική μηχανική).

Υπάρχουν και άλλοι τέτοιοι παράγοντες, όπως, τα αντισώματα κατά του υποδοχέα της ιντερλευκίνης I και κατά της ιντερλευκίνης 6 που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία μερικών ρευματικών νόσων των ενηλίκων και πειραματικά σε παιδιά.

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι όλοι πολύ ακριβοί.