



www.pediatric-rheumatology.printo.it

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

NLPZ – Niesterydowe Leki Przeciwzapalne

Są to objawowe leki przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe; objawowe – to znaczy, że nie wpływają na przebieg choroby, ale działają na objawy wywołane zapaleniem.

Działają one głównie poprzez blokowanie enzymu – cyklooxygenazy biorącego udział w powstawaniu substancji wpływających na powstawanie zapalenia. Jednak substancje te – prostoglandyny – mają również działanie korzystne np. ochronne w obrębie żołądka, regulują przepływ krwi przez nerki itp. Hamowanie tego działania fizjologicznego tłumaczy większość objawów ubocznych związanych z NLPZ.

Najczęstszymi objawami ubocznymi są:

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego spowodowane uszkodzeniem śluzówki żołądka, objawy dyskomfortu w jamie brzusznej po przyjęciu leku aż do znacznych bólów brzucha i krwawienia z żołądka objawiające się wolnymi i czarnymi stolcami.

Toksyczne objawy ze strony przewodu pokarmowego spowodowane NLPZ u dzieci nie są często opisywane i uważa się, że występują rzadziej niż u dorosłych, jednak NLPZ powinny być przyjmowane podczas jedzenia.

Objawy uboczne ze strony wątroby, będące przyczyną podwyższenia enzymów wątrobowych, rzadko są znaczące poza występującymi po leczeniu aspiryną.

Uszkodzenie nerek jest rzadkie i zdarza się jedynie u dzieci, u których poprzednio obserwowano zaburzenia ze strony serca, wątroby lub nerek.

NLPZ mogą wpływać na zaburzenia układu krzepnięcia, ale nie mają one klinicznego znaczenia, poza dziećmi, u których obserwowano je wcześniej. Największe zaburzenia krzepnięcia powoduje aspiryna i to jej działanie jest wykorzystane w leczeniu chorób związanych z ryzykiem zakrzepów (wytwarzanie patologicznych skrzepów krwi wewnątrz naczyń); w tych przypadkach małe dawki aspiryny są leczeniem z wyboru

Spośród różnych NLPZ szeroko stosowane są Naproxen i Ibuprofen. Aspiryna przeciwnie, chociaż tania i skuteczna jest obecnie rzadziej używana z powodu jej działań ubocznych. Jednoczesne stosowanie kilku NLPZ jest przeciwwskazane.

Skuteczność działania różnych NLPZ u dzieci jest różna: odpowiedź na jeden lek może być bardzo dobra, a inny – może być całkowicie nieskuteczny.

Od niedawna wprowadzono nowy rodzaj NLPZ – leki hamujące cyklooxygenazę 2 (inhibitory COX-2). Wywołują one mniej objawów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego przy zachowanej zdolności terapeutycznej.

Inhibitory COX-2 (Celecoxib, Rofecoxib) są znacznie droższe od innych NLPZ i ocena ich większego bezpieczeństwa i efektywności niż tradycyjnych NLPZ nie jest jeszcze całkowicie udowodniona. Brak oceny działania tych leków u dzieci.

Cyklosporyna A

Cyklosporyna A jest lekiem immunosupresyjnym początkowo stosowanym w zapobieganiu odrzucenia przeszczepu u pacjentów z przeszczepami narządowymi. Ma ona silne działanie na krwinki białe, przez co gra podstawową rolę w odpowiedzi immunologicznej.

Może być podawana w płynie lub w tabletkach.

Działanie uboczne jest dość częste, szczególnie przy stosowaniu większych dawek i ogranicza to użycie leku. Może powodować uszkodzenie nerek, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, uszkodzenie wątroby, przerost dziąseł, nadmierne owłosienie, nudności i wymioty. Leczenie cyklosporyną wymaga regularnych kontroli klinicznych i laboratoryjnych celem oceny objawów ubocznych.

Dożylnie stosowanie immunoglobulin

Immunoglobuliny są przeciwciałami. Immunoglobuliny do stosowania dożylnego (IVIG) są wytwarzane z plazmy pochodzącej od zdrowych dawców krwi. Plazma jest płynnym składnikiem krwi ludzkiej. IVIG jest stosowana u dzieci z brakiem przeciwciał w wyniku defektu ich układu odpornościowego. Jakkolwiek mechanizm działania pozostaje niejasny i może zmieniać się w różnych okolicznościach, IVIG są skuteczne także w pewnych autoimmunizacyjnych i reumatycznych chorobach.

Stosuje się je we wlewach dożylnych i na ogół jest to bezpieczne leczenie. Objawy uboczne są rzadkie i mogą występować jako reakcje anafilaktyczne (alergiczne), bóle mięśni, gorączki i bóle głowy podczas kroplówki, bóle głowy i wymioty (związane z nieinfekcyjnym – aseptycznym podrażnieniem opon mózgowych) w około 24 godzin po infuzji i ustępują spontanicznie.

IVIG nie zawierają HIV, wirusów zapalenia wątroby i większości innych znanych wirusów.

Kortykosteroidy

Kortykosteroidy są hormonami wytwarzanymi przez organizm ludzki. Są one lub bardzo podobne substancje, syntetyzowane fabrycznie i używane w leczeniu wielu chorób. Hormony stosowane u waszego dziecka nie są takie same jak używane przez sportowców dla zwiększenia wydajności fizycznej. Pełna nazwa hormonów stosowanych w stanach zapalnych brzmi – glikokortykosteroidy (GK). GK mają bardzo silne i szybkie działanie przeciwzapalne biorąc udział w kompleksowej regulacji reakcji immunologicznych. Są one często stosowane dla osiągnięcia szybkiej poprawy klinicznej zanim zaczną działać inne leki stosowane jednocześnie z GK.

Poza działaniem immunosupresyjnym i przeciwzapalnym GK biorą również udział w wielu funkcjach życiowych np. w reakcjach sercowo-naczyniowych, stresie, metabolizmie wody, węglowodanów i tłuszczów, regulacji ciśnienia tętniczego i innych. Jednak obok ich efektów terapeutycznych GK wywołują poważne objawy uboczne, przede wszystkim związane z długotrwałym leczeniem. Jest więc bardzo ważnym aby dziecko leczone GK pozostawało pod opieką lekarza, który będzie umiejętnie zmniejszał niekorzystne działanie tych leków.

Dawkowanie i drogi podawania.

GK mogą być stosowane ogólnie (doustnie lub dożylnie) lub miejscowo (iniekcje dostawowe lub zewnętrznie na skórę).

Dawka i droga podania jest zależna od choroby i stanu pacjenta. Wyższe dawki, szczególnie stosowane w zastrzykach, działają silnie i szybko.

Tabletki doustne są różnej wielkości i zawierają różne dawki leku.

Najczęściej są używane prednison i prednisolon. Nie ma ogólnie przyjętych reguł dawkowania i częstotliwości podawania leku.

Dawka jednorazowa (zazwyczaj ranna) lub stosowanie co drugi dzień powodują mniejsze objawy uboczne. Mogą one być jednak mniej skuteczne, niż dawki podzielone w ciągu dnia, co często jest konieczne dla utrzymania kontroli choroby.

W ciężkiej postaci choroby wielu lekarzy stosuje wysokie dawki metylprednisolonu, który jest podawany w kroplówce dożylniej zazwyczaj podawanej jeden raz dziennie przez kilka kolejnych dni. U chorych z trudnościami doustnego przyjmowania leku można podawać dożylnie mniejsze dawki.

Zastrzyki GK o przedłużonym działaniu (depot) podawane dostawowo, są leczeniem z wyboru w zapaleniu stawów. GK o przedłużonym działaniu (zazwyczaj acetonid triamcinalonu lub hexacetonid) zawierają aktywny hormon w postaci małych kryształków, z których wewnątrz stawu wolno uwalniają się GK; ta metoda leczenia często daje długotrwały efekt przeciwzapalny.

Jednak czas utrzymywania się dobrych wyników jest bardzo różny, od kilku tygodni do kilku miesięcy u większości pacjentów.

Jednocześnie można GK podawać do kilku stawów stosując miejscowo leki przeciwbólowe (np. przezskórne kremy lub spraye), miejscowe znieczulanie, leki uspakajające lub nawet znieczulenie ogólne zależne od liczby stawów i wieku pacjenta.

Objawy uboczne

Podstawowe objawy uboczne są związane z długotrwałym stosowaniem wysokich dawek GK oraz z przerwaniem leczenia. Jeżeli GK są stosowane dłużej niż jeden miesiąc, niemożliwe jest nagłe przerwanie leczenia. Występują objawy niedostatecznej produkcji własnych hormonów przez organizm, w wyniku jej zahamowania podawaniem hormonów syntetycznych.

Tak skuteczność leczenia GK jak i ciężkość objawów ubocznych są indywidualne i trudne do przewidzenia.

Objawy uboczne są często związane z dawką i sposobem podawania leku np. ta sama dawka podana jednorazowo rano daje mniejsze objawy uboczne niż podzielona w ciągu dnia.

Najbardziej widoczne objawy uboczne to nadmierne łaknienie dające przyrost wagi i rozstępy skórne. Stosowanie zrównoważonej diety bogatej w błonnik, z ograniczeniem tłuszczu i cukrów, pomaga kontrolować wagę ciała.

Trądzik na twarzy wymaga miejscowego leczenia skóry. Mogą występować problemy ze snem, złe samopoczucie, obniżenie nastroju, dreszcze lub drżenie. Długotrwałe leczenie GK wpływa na zahamowanie wzrostu.

Obserwuje się również zmniejszenie odporności na infekcje, które mogą być częstsze i cięższe zależnie od stopnia immunosupresji. Szczególnie ospa wietrzna u dzieci leczonych immunosupresyjnie może mieć ciężki przebieg. Jest więc bardzo ważnym powiadomić lekarza natychmiast po wystąpieniu pierwszych objawów lub po skontaktowaniu się dziecka z osobą chorą.

Zależnie od sytuacji należy podać przeciwciała przeciwko ospie wietrznej i/lub zastosować antybiotyki przeciwwirusowe.

Wiele skrytych objawów ubocznych można uniknąć monitorując przebieg leczenia. Przede wszystkim istnieje możliwość osteoporozy – zmniejszenie gęstości mineralnej kości powodującej możliwość złamań.

Osteoporoza może być rozpoznana i oceniana przy zastosowaniu densytometrii. Uważa się, że podanie około 1000 mg dziennie wapnia i witaminy D może opóźnić rozwój osteoporozy.

Działanie GK na narząd wzroku może prowadzić do rozwoju katarakty i zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego (jaskra).

Przy zwyżce ciśnienia tętniczego (nadciśnienie) należy stosować dietę niskosolną. Może dochodzić do podwyższenia poziomu cukru we krwi – cukrzyca posterydowa ; wówczas konieczna jest dieta niskocukrowa i niskotłuszczowa.

Azatioprina

Azatioprina jest lekiem obniżającym odporność.

Działa ona poprzez utrudnienie syntezy DNA, proces niezbędny przy podziale komórkowym. Hamowanie funkcji odpornościowej objawia się wpływem leku na wzrost niektórych białych komórek krwi – limfocytów.

Lek jest podawany doustnie. Zazwyczaj jest lepiej tolerowany niż cyklofosfamid, ale może powodować objawy uboczne, także wymaga monitorowania.

Nieczęsto stwierdza się objawy ze strony przewodu pokarmowego (owrzodzenie jamy ustnej, nudności, wymioty, biegunka, bóle w nadbrzuszu). Rzadko obserwuje się uszkodzenie wątroby. Obniżenie liczby krążących krwinek białych (leukopenia) zazwyczaj jest związana z dawką leku. Rzadko stwierdza się zmniejszenie liczby płytek lub krwinek czerwonych.

Długotrwałe leczenie azatioproną teoretycznie może kojarzyć się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu ale nie ma na to dostatecznych dowodów.

Jak i inne leki immunosupresyjne również leczenie azatioproną zwiększa ryzyko infekcji. U pacjentów leczonych szczególnie często obserwuje się infekcje wirusem opryszczki.

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid jest lekiem immunosupresyjnym zmniejszającym zapalenie i działającym hamująco na układ odpornościowy. Działa on na procesy namnożenia komórek, zaburzając syntezę DNA i dlatego jest szczególnie aktywny wobec krwinek białych, włosów i komórek okładzinowych przewodu pokarmowego, które namnażają się bardzo aktywnie (komórki niezbędne do pobudzenia DNA do reprodukcji).

Spośród krwinek białych limfocyty są głównie uszkodzane przez cyklofosfamid i zmiana ich funkcji i liczby tłumaczy hamowanie odpowiedzi immunologicznej.

Cyklofosfamid został wprowadzony do leczenia niektórych postaci raka. W chorobach reumatycznych, kiedy jest stosowany w leczeniu przerywanym (podawany co miesiąc we wlewie dożylnym), daje on mniej objawów ubocznych niż w chorobach nowotworowych. Cyklofosfamid jest podawany doustnie lub dożylnie. Zazwyczaj duże dawki są podawane co 4 tygodnie.

Cyklofosfamid jest lekiem silnie obniżającym odporność i powodującym objawy uboczne co wymaga ścisłej kontroli laboratoryjnej. Najczęściej występują nudności i wymioty. Niekiedy obserwuje się odwracalne ścieńczenie włosów.

Wystąpienie znacznego zmniejszenia liczby krążących krwinek białych i płytek wymaga zmniejszenia dawki lub czasowego zaprzestania leczenia.

Uszkodzenie pęcherza moczowego (krew w moczu) występuje najczęściej przy codziennym stosowaniu dawki doustnej. Ryzyko tego objawu zmniejsza picie dużej ilości wody.

Długotrwałe leczenie może spowodować zmniejszenie płodności i wystąpienie raka; ryzyko tych dwóch objawów jest związane z kumulacją dawki leku przyjmowanego przez wiele lat.

Cyklofosfamid obniża odporność, co wiąże się z ryzykiem infekcji szczególnie gdy lek jest podawany razem z innymi preparatami obniżającymi odporność jak np. duże dawki GK.

MTX

Metotreksat (MTX) jest lekiem, który jest stosowany od lat u dzieci z wieloma różnymi chorobami. Początkowo był stosowany jako lek przeciw nowotworowy ponieważ ma on zdolność spowolnienia podziału komórek (prolifracji). Jednak to działanie jest wyraźne jedynie przy stosowaniu dużych dawek. W chorobach reumatycznych stosuje się MTX w małych dawkach, w sposób przerywany; wówczas efekt przeciwzapalny jest wynikiem innych mechanizmów. W tym sposobie leczenia, większość objawów ubocznych obserwowanych przy stosowaniu wysokich dawek, nie występuje lub są one łatwiejsze do kontrolowania.

MTX jest produkowany w postaci tabletek i płynu do iniekcji. Jest podawany raz w tygodniu zawsze w określony dzień.

Droga podania oraz dawka jest zlecona przez lekarza zgodnie ze stanem pacjenta.

Tabletki wchłaniają się lepiej gdy są podawane przed posiłkiem, popijane wodą. Iniekcja są podawane podskórnie podobnie jak iniekcje insuliny w cukrzycy, ale mogą też być stosowane domięśniowo lub dożylnie.

Iniekcje nie przedstawiają trudności z wchłanianiem oraz pozwalają na uniknięcie zaburzeń żołądkowych. Leczenie MTX jest długotrwałe. Większość lekarzy stosuje leczenie przez co najmniej 6 – 12 miesięcy po uzyskaniu poprawy.

Większość dzieci leczonych MTX nie ma poważnych objawów ubocznych. Należą do nich nudności i zaburzenia żołądkowe. Można ich uniknąć podając lek na noc. Również podawanie kwasu foliowego często zapobiega tym objawom ubocznym.

Niekiedy podanie leków przeciwwymiotnych przed i po podaniu MTX i/lub zmiana drogi podawania (iniekcja) mogą być pomocne. Inne objawy uboczne jak owrzodzenie jamy ustnej i wysypka są rzadsze.

Kaszel i problemy z oddychaniem występują u dzieci rzadko. Wpływ na liczbę krwinek białych jeżeli występuje jest zazwyczaj niewielki. Późne uszkodzenie wątroby (zwłóknienie wątroby) występuje u dzieci bardzo rzadko, gdyż inne czynniki ją uszkadzające (np. alkohol) nie są obecne w wieku rozwojowym. Leczenie MTX jest zazwyczaj przerywane gdy poziom enzymów wątrobowych ulegnie wzrostowi; ponowne podanie MTX ma miejsce gdy wyniki badań ulegną normalizacji.

Podczas leczenia MTX konieczna jest regularna kontrola obrazu krwi.

Chociaż ryzyko infekcji zazwyczaj nie jest wyższe u dzieci leczonych MTX, ale w niektórych przypadkach mogą mieć one cięższy przebieg. Największe znaczenie ma ospa wietrzna i półpasiec. Jeżeli twoje dziecko nie chorowało na ospę wietrzną, a skontaktowało się z osobą chorą lub jeżeli ma początkowe objawy ospy wietrznej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem celem podjęcia koniecznego leczenia. Jeżeli nie ma pewności czy dziecko chorowało na ospę wietrzną, można to sprawdzić prostym testem.

Jeżeli twoje dziecko jest nastolatkiem, duże znaczenie ma całkowity zakaz spożywania alkoholu ze względu na możliwość uszkodzenia wątroby przez MTX. MTX może uszkodzić nienarodzone dziecko więc konieczna jest antykoncepcja u młodzieży aktywnej seksualnie.

Hydroxychloroquina

Hydroxychloroquina początkowo była używana w leczeniu malarii . Wykazano, że bierze ona udział w pewnych reakcjach związanych z zapaleniem.

Jest podawana jeden raz dziennie jedna tabletką. Zazwyczaj jest dobrze tolerowana. Objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, głównie nudności, występują rzadko i nie są poważne. Największe znaczenie ma jej toksyczność w stosunku do narządu wzroku. Hydroxychloroquina odkłada się w siatkówce oka i utrzymuje się długi czas po zakończeniu leczenia. To uszkodzenie jest rzadkie, ale może być przyczyną ślepoty nawet po przerwaniu leczenia. Jednak te problemy okulistyczne są wyjątkowo rzadkie przy stosowanych niskich dawkach. Wczesne wykrycie tego powikłania umożliwia okresową kontrolę okulistyczną narządu wzroku, nawet po przerwaniu leczenia, jakkolwiek nadal dyskutuje się potrzebę i częstość tych kontroli przy niskich dawkach hydroxychloroquiny.

Sulfasalazyna

Sulfasalazyna jest połączeniem leku przeciwbakteryjnego i przeciwzapalnego. W przeszłości uważano, że reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych jest chorobą infekcyjną. Mimo, że poglądy te okazały się mylne sulfasalazyna okazała się skuteczna w niektórych postaciach zapalenia stawów, jak również w przewlekłych zapaleniach przewodu pokarmowego.

Sulfasalazynę stosuje się doustnie. Dość częste objawy uboczne wymagają okresowej kontroli obrazu krwi.

Należą do nich zaburzenia żołądkowo-jelitowe (brak łaknienia, nudności, wymioty, biegunka) alergiczne wysypki skórne, uszkodzenie wątroby (podwyższenie transamina) zmniejszenie liczby krążących krwinek, obniżenie stężenia surowiczych immunoglobulin . Lek nigdy nie powinien być stosowany w uogólnionej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów jak również w toczniu rumieniowatym uogólnionym gdyż może on spowodować ciężkie zaostrzenie choroby.

Kolchicyna

Kolchicyna jest znana od wielu stuleci. Jest wytwarzana z suchych nasion colchicum – kwitnącej rośliny z rodziny Liliacee. Na drodze hamowania funkcji krwinek białych zmniejsza procesy zapalne.

Stosuje się ją doustnie. Większość objawów ubocznych dotyczy przewodu pokarmowego. Biegunka, nudności, wymioty i rzadko występujące kurczowe bóle brzucha mogą być złagodzone dietą nisko-laktozową. Wymienione objawy zazwyczaj ustępują przy zmniejszeniu dawki; po ich ustąpieniu ponownie stopniowo można zwiększyć dawkę do początkowego poziomu.

Ze względu na możliwość obniżenia liczby krwinek, konieczna jest okresowa kontrola obrazu krwi.

U pacjentów z uszkodzeniem nerek i/lub wątroby może wystąpić osłabienie mięśni (miopatia), które szybko ustępuje po przerwaniu leczenia. Innym rzadkim objawem ubocznym może być uszkodzenie nerwów obwodowych (neuropatia), które wolno ustępuje. Sporadycznie występuje wysypka i wyłysienie. Poważne objawy zatrucia mogą wystąpić po przyjęciu znacznej dawki leku; wymagają one interwencji lekarskiej. Zazwyczaj obserwuje się stopniową poprawę, ale niekiedy skutek może być tragiczny. Rodzice powinni być ostrzeżeni, że lek nie może być dostępny dla małych dzieci. Leczenie kolchicyną rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej kontynuuje się w czasie ciąży. W tych przypadkach w 3-4 miesiącu ciąży należy wykonać amniocentezę celem wykrycia nieprawidłowych chromosomów u dziecka.

Czynniki blokujące TNF

Tumor necrosis factor (czynnik martwicy guza – TNF) jest cząsteczką grającą główną rolę w procesach zapalnych.

Dzięki nowoczesnej biotechnologii są produkowane różne rodzaje leków wybiórczo hamujących TNF. Należą do nich przeciwciała przeciw TNF (influximab i adalimumab) i receptor blokujący TNF (etanercept).

Etanercept jest podawany w zastrzyku podskórnym; podobnie jak w przypadkach cukrzycy, zastrzyki mogą być wykonywane przez samego pacjenta lub członka rodziny. Może wystąpić odczyn miejscowy (zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk), ale zwykle jest on miernie nasilony i szybko samoistnie ustępuje.

Influximab podawany jest dożylnie w warunkach szpitalnych. Podczas wlewu mogą wystąpić reakcje alergiczne od łagodnych, szybko ustępujących po leczeniu (wysypka, swędzenie, przyspieszenie oddechu), do ciężkich odczynów ze spadkiem ciśnienia tętniczego z ryzykiem szoku. Reakcje te częściej występują po pierwszym wlewie i są wynikiem uczulenia na obce białko (pochodzące od myszy) zawarte w leku. W wypadku wystąpienia reakcji alergicznych leczenie należy przerwać.

Adalimumab jest podobny do influximabu, ale nie zawiera cząsteczki pochodzenia mysiego. Jest podawany w iniekcji podskórnej.

Wszystkie leki mają silne działanie przeciwzapalne utrzymujące się tak długo jak lek jest podawany.

Głównym objawem ubocznym jest zmniejszona odporność na infekcje, szczególnie zakażenie gruźlicą. Wystąpienie poważnej infekcji wymaga natychmiastowego przerwania leczenia. W rzadkich przypadkach, w czasie leczenia może dojść do rozwoju innej choroby autoimmunizacyjnej. Nie udowodniono aby leczenie usposabiało do częstszego rozwoju nowotworu.

Doświadczenia z leczeniem blokerami TNF są niedawne i trudno jeszcze ocenić odległe bezpieczeństwo ich stosowania. W/w leki często ocenia się jako „leki biologiczne”

ponieważ są produkowane w procesach biotechnologicznych (podobnie jak inżynieria genetyczna).

Istnieją różne czynniki jak przeciwciała przeciw IL 1ra i IL 6, które są stosowane w leczeniu niektórych chorób reumatycznych u dorosłych i eksperymentalnie u dzieci.

Leki biologiczne są bardzo kosztowne.