



www.printo.it/pediatric-rheumatology/BG/intro

ЮВЕНИЛЕН ИДИОПАТИЧЕН АРТРИТ

Версия на 2016

3. ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Какви лабораторни изследвания са необходими?

По време на диагностицирането се използват някои лабораторни тестове, в комбинация с преглед на ставите и изследване на очите, с цел по-добро определяне вида на ЮИА и идентифициране на пациентите с риск от развитие на специфични усложнения като хроничен иридоциклит.

Ревматоидният фактор (РФ) е лабораторен тест за откриване на автоантитела, които, ако са положителни и персистиращи във висока концентрация, показва определен подтип ЮИА.

Антинуклеарните антитела (ANA) често са положителни при пациенти с олигоартритна форма на ЮИА с ранно начало. Тази група пациенти с ЮИА са изложени на висок риск от развитие на хроничен иридоциклит и следователно подлежат на редовни очни прегледи с шлиц-лампа (на всеки три месеца).

HLA-B27 е клетъчен маркер, който е положителен при до 80% от пациентите с ентезит- свързан артрит. Той е положително само при 5-8% от здравите индивиди.

Други изследвания, като скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) или С-реактивен протеин (CRP), които определят степента на общото възпаление са от полза; но диагнозата, както и решенията за лечението са базирани много повече на клиничните прояви, отколкото на лабораторни изследвания.

В зависимост от лечението, пациентите може да се нуждаят от периодични тестове (като кръвна картина, функционални тестове за черния дроб, уринни тестове), за да се провери за странични ефекти от лечението и да се оцени потенциалната безсимптомна

токсичност на лекарствата. Възпалението на ставата се оценява главно от клиничен преглед, а понякога и с образни изследвания като ултразвук. Периодичните ренгенографии или магнитен резонанс (ЯМР) могат да бъдат полезни за оценка на костите и костния растеж и адаптиране на терапията.

3.2. Как се лекува?

Няма специфично лечение за излекуване на ЮИА. Целта на лечението е да се облекчи болката, умората и сковаността, да се предотврати ставното и костно увреждане, да се минимизират деформациите, да се подобрят движенията и да се запази растежа и развитието при всички видове артрит. През последните десет години има огромни постижения в лечението на ЮИА с въвеждане на лекарства, известни като биологични средства. Въпреки това, някои деца може да бъдат "резистентни на лечение", което означава, че заболяването остава активно и ставите - възпалени въпреки лечението. Има някои насоки за лечение, въпреки че лечението трябва да се индивидуализира за всяко дете. Участието на родителите в решението за лечение е много важно.

Лечението се основава главно на използването на лекарства, които подтискат системното и /или ставното възпаление и на рехабилитационни процедури, които запазват ставната функция и допринасят за предотвратяване на деформации.

Терапията е доста комплексна и изисква сътрудничеството на различни специалисти (детски ревматолог, ортопед, физиотерапевт, ерготерапевт, офталмолог).

Следващият раздел описва настоящите стратегии за лечение на ЮИА. Повече информация за специфични лекарства може да бъде намерена в раздела за лекарствена терапия. Имайте предвид, че всяка държава има списък на одобрените лекарства; следователно, не всички изброени лекарствата са достъпни във всички страни.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) са традиционно основното лечение за всички форми на ЮИА и други детски ревматични заболявания. Те са симптоматични противовъзпалителни и антипиретични (температуро-

понижаващи) лекарства. Симптоматични означава, че те не могат да постигнат ремисия на заболяването, но служат за контролиране на симптомите свързани с възпаление. Най-широко използвани са напроксен и ибупрофен. Аспиринът, въпреки че ефективен и евтин, се използва много по-малко днес, най-вече поради риска от токсичност (системни ефекти при високи нива в кръвта, чернодробна токсичност, особено при системен ЮИА). НСПВС обикновено се понасят добре: стомашният дискомфорт, най-честата нежелана реакция при възрастни, е необичаен при деца. Понякога едно НСПВС може да бъде ефективно там, където друго не е успяло. Комбинацията между различни НСПВС не е желателна. Оптималният ефект върху ставното възпаление се наблюдава след няколко седмици лечение.

Ставни инжекции

Ставните инжекции се използват, при една или повече стави с изразена активност, ограничаваща нормалното движение на ставата и / или причиняваща силна болка на детето.

Инжектираното лекарство е дългодействащ кортикостероиден препарат. Триамцинолон хексацетонид е предпочитан поради неговото продължително действие (често много месеци): абсорбцията в системната циркулация е минимална. Това е лечение на избор при олигоартрит и допълнение при други форми. Тази форма на терапия може да се повтаря много пъти в същата става. Ставната инжекция може да се извършва с местна упойка или обща анестезия (обикновено в по-млада възраст) в зависимост от възрастта на детето, вида и броя на ставите. Повече от 3-4 инжекции годишно в една и съща става не се препоръчват. Обикновено ставните инжекции се съчетават с друго лечение, за да се постигне бързо подобряване на болката и сковаността, ако е необходимо, или докато другите лекарства започнат да действат.

Втора линия лекарства

Лекарствата от втора линия са показани при деца, които имат прогресивен полиартрит, въпреки адекватната терапия с НСПВС и кортикостероидни инжекции. Лекарствата от втора линия обикновено се добавят към предхождащо лечение с НСПВС, което обикновено се продължава. Ефектът на повечето лекарства от втора линия се проявява, едва след няколко седмици или месеци

от лечението.

Метотрексат

Няма съмнение, че в целия свят метотрексатът е лекарството на първи избор между медикаментите от втора линия при деца с ЮИА. Няколко проучвания са доказали неговата ефективност, както и профила му на безопасност при прилагане на лекарството повече от няколко години. В медицинската литература вече е установена максималната ефективна доза (15 мг на кв. метър, перорално или парентерално чрез подкожни инжекции). Ето защо, седмичният метотрексат е лекарството на първи избор, особено при деца с полиартикуларен ЮИА. Той е ефективен при повечето пациенти. Има противовъзпалително действие, но също така, при някои пациенти чрез неизвестни механизми, подтиска развитието на болестта или дори постига ремисия на заболяването. Обикновено се понася добре; най-честите нежелани реакции са стомашните прояви и повишаване на чернодробните трансаминази. По време на лечението се изисква наблюдение за потенциална токсичност с периодични лабораторни изследвания. Метотрексатът е одобрен за използване при ЮИА в много страни по целия свят. Комбинирането на метотрексат с фолиева или фолинова киселина (витамин намаляващ риска от странични ефекти, особено върху чернодробната функцията), също се препоръчва.

Лефлуномид

Лефлуномидът е алтернатива на метотрексат, особено за деца, които не понасят последния. Прилага се под формата на таблетки; това лечение е проучено при ЮИА и неговата ефикасност е доказана, но това лечение е по-скъпо от метотрексат.

Салазопирин и циклоспорин

Други не-биологични лекарства като салазопирин, също са показали, че са ефективни при ЮИА, но обикновено се понасят по-зле от метотрексат. Опитът със салазопирин е много по-ограничен в сравнение с метотрексат. До момента няма подходящи проучвания при ЮИА за оценка на ефикасността на други потенциално полезни лекарства като циклоспорин. Салазопиринът и циклоспоринът в момента са по-малко употребявани, особено в

страни, в които биологичните средства са по-разпространени. Циклоспоринът е ценно лекарство, в комбинация с кортикостероид, за лечение на синдрома на активираните макрофаги при системен ЮИА. Това е тежко и потенциално животозастрашаващо усложнение на системен ЮИА, който е вследствие на масивно общо активиране на възпалителния процес.

Кортикостероиди

Кортикостероидите са най-ефективните налични противовъзпалителни средства, но употребата им е ограничена, защото в дългосрочен план те са свързани с някои съществени нежелани реакции, включително остеопороза и забавяне на растежа. Независимо от това, кортикостероидите са важни за лечението на системните симптоми, които са резистентни на друга терапия, за животозастрашаващи системни усложнения и като лекарство "bridge (мост)" за контролиране на острата фаза на болестта, докато лекарствата от втора линия действат. Локални кортикостероиди (капки за очи) се използват за лечение на иридоциклит. В по-тежки случаи може да се наложат перибулбарни (в очната ябълка) кортикостероидни инжекции или системни кортикостероиди.

Биологични агенти

Нови възможности предлагат въведените през последните няколко години лекарства, известни като биологични агенти. Този термин се използва за лекарствени средства, произведени с биологично инженерство, които за разлика от метотрексат или лефлуномид са насочени към специфични молекули (тумор некрозис фактор- TNF, интерлевкин 1, интерлевкин 6 или една T-клетъчна стимулаторна молекула). Биологичните агенти са важни средства за блокиране на възпалителния процес, типичен за ЮИА. В момента има няколко биологични агента, като почти всички са специално одобрени за употреба в ЮИА (вж. по- долу педиатричната употреба)

Анти- TNF лекарства

Анти-TNF лекарствата са средства, които селективно блокират TNF, основен медиатор на възпалителния процес. Те се използват самостоятелно или в комбинация с метотрексат и са ефективни

при повечето пациенти. Ефектът им е доста бърз и тяхната безопасност засега се оказва добра за няколко години откакто са в употреба (виж раздела за безопасност по-долу). Все пак е необходимо по-дълго проследяване за установяване на потенциални дългосрочни странични ефекти. Биологичните агенти за ЮИА, в т.ч. няколко вида TNF блокери, са най-широко използвани и се различават до голяма степен по отношение на метода и честотата на прилагане. Например, etanercept се прилага подкожно два пъти или веднъж седмично, adalimumab - подкожно на всеки 2 седмици и infliximab - чрез месечна интравенозна инфузия. Други са все още в процес на изследване (например, golimumab и certolizumab pegol) при деца, а има и други молекули, които се изследват при възрастни и в бъдеще може да са налични за деца.

Обикновено анти-TNF терапията се използва за повечето от формите на ЮИА, с изключение на персистиращия олигоартрит, който обикновено не се лекува с биологични агенти. Тези средства имат по-ограничени индикации при системен ЮИА, където по-често се използват други биологични средства, като например анти-IL-1 (anakinra и canakinumab)) или анти-IL-6 (tocilizumab). Анти-TNF се използват самостоятелно или в комбинация с метотрексат. Подобно на всички останали лекарства от втора линия, те трябва да се прилагат под строг медицински контрол.

Анти CTL4Ig (abatcept)

Abatcept е лекарство с различен механизъм на действие, насочен срещу някои бели кръвни клетки, наречени Т-лимфоцити. В момента може да се използва за лечение на деца с полиартрит, които не отговарят на метотрексат или други биологични агенти.

Анти-интерлевкин 1 (anakinra и canakinumab) и анти-интерлевкин 6 (tocilizumab)

Тези лекарства се използват специално за лечение на системен ЮИА. Обикновено лечението на системния ЮИА започва с кортикостероиди. Въпреки че са ефективни, кортикостероидите са свързани със странични ефекти, особено върху растежа, затова когато не успеят бързо да осигурят контрол на болестната активност (обикновено няколко месеца), лекарите добавят анти-IL-1 (anakinra или canakinumab) или анти-IL-6 (tocilizumab) за

лечение както на системни прояви (температура), така и на артрит. При деца със системен ЮИА системните прояви понякога изчезват спонтанно, но артритът продължава; в тези случаи може да се използва метотрексат - самостоятелно или в комбинация с анти-TNF или abatacept. Tocilizumab може да се използва при системна и полиартритна форма. Първоначално е въведен при системен, а по-късно за полиартикуларен ЮИА и може да се използва при болни, които не са отговорили на метотрексат или на други биологични агенти.

Други допълнителни терапии

Рехабилитация

Рехабилитацията е основен компонент на лечението. Тя включва подходящи упражнения, както и, когато е необходимо, използване на шини за ставите, за да се поддържа разположението на връзките в подходяща позиция за предотвратяване на болка, скованост, мускулни контрактури и деформации на ставите. Трябва да започне рано и трябва да се извършва рутинно за подобряване и поддържане здравината на ставите и мускулите.

Ортопедични оперативни методи

Основните индикации за ортопедична хирургия са протезиране на ставите (най-често тазобедрени и коленни) при ставна деструкция и за хирургично освобождаване на меките тъкани в случай на постоянни контрактури.

3.3 Какво е мнението за нестандартни / допълващи терапии?

Има много допълнителни и алтернативни терапии, които могат да обхванат пациентите и техните семейства. Помислете внимателно за рисковете и ползите от тези терапии, тъй като има малко доказана полза, а те може да струват скъпо със загубата на време и пари, и допълнителния товар за детето. Ако искате да проучите допълнителни и алтернативни терапии, обсъдете тези възможности с вашия детски ревматолог. Някои терапии може да взаимодействат с традиционните медикаменти. Повечето лекари няма да се противопоставят на алтернативни терапии, при

условие, че следват медицинските съвети. Много е важно да не спирате приема на предписаните лекарства. Когато са назначени лекарства като кортикостероидите, за да се държи болестта под контрол, може да е много опасно да спрете приема им, ако болестта е все още активна. Моля, обсъдете проблемите относно лечението с лекуващия лекар на детето ви.

3.4 Кога трябва да започне терапията?

Днес съществуват международни и национални препоръки, които помагат на лекарите и семействата да изберат подходящо лечение.

Наскоро бяха издадени международни препоръки от ACR -Американския колеж по ревматология (на www.rheumatology.org), а други са в процес на подготовка от Европейското дружество по детска ревматология -PRES (на www.pres.org.uk).

Според тези препоръки, децата с по-леко заболяване (малко засегнати стави) обикновено се лекуват основно с НСПВС и кортикостероидни инжекции.

При по-тежки случаи на ЮИА (няколко засегнати стави) първо се прилага метотрексат (или по-рядко лефлуномид) и ако това не е достатъчно, се добавя биологично средство (предимно анти-TNF) самостоятелно или в комбинация с метотрексат. За деца, които са резистентни или не понасят лечение с метотрексат или биологични агенти, може да се използва друг биологичен агент (друг анти-TNF или abatacept).

3.5 Какви са разрешението за употреба в педиатрията, label и off-label приложения и бъдещите терапевтични възможности?

Допреди 15 години всички лекарства, използвани за лечение на ЮИА и много други детски заболявания, не са били проучвани правилно при деца. Това означава, че лекарите са предписвали лекарства въз основа на личен опит или на проучвания, проведени при възрастни пациенти.

Действително, в миналото провеждането на клинични изпитвания в детската ревматология е било трудно, главно поради липсата на финансиране за проучвания при деца и поради липса на интерес

от страна на фармацевтичните компании за малкия и непечеливш педиатричен пазар. Преди няколко години ситуацията се промени драстично. Това се дължи на въвеждането в САЩ на Закона за най-добрите лекарства за деца и на специфичното законодателство за разработване на педиатрични лекарства (Педиатричен регламент) в Европейския съюз (ЕС). Тези инициативи накараха фармацевтичните компании да проучват лекарствата и при деца. Инициативите на САЩ и ЕС, заедно с 2 големи мрежи-Международната организация за педиатрични ревматологични изпитвания - PRINTO (на www.printo.it), която обединява повече от 50 страни по света и Групата за проучвания в детската ревматология базирана в Северна Америка (PRCSG на www.prcsg.org), имат положително въздействие върху развитието на детската ревматология, по-специално върху разработването на нови лечения за деца с ЮИА. Стотици семейства на деца с ЮИА, лекувани от центровете PRINTO или PRCSG по целия свят, са участвали в тези клинични изпитвания, давайки възможност всички деца с ЮИА да бъдат лекувани с лекарства, специално изследвани за тях. Понякога участието в тези проучвания изисква използването на плацебо (т.е. таблетка или инфузия без активно вещество), за да е сигурно, че изследваното лекарство има повече полза от вреда.

Благодарение на тези важни изследвания днес няколко лекарства са специално одобрени за ЮИА. Това означава, че регулаторните органи, като администрацията по храните и лекарствата (FDA), Европейската агенция по лекарствата (EMA) и няколко национални органи са разгледали научната информация, идваща от клиничните изпитвания и позволяват на фармацевтичните компании да посочат в етикета на лекарството, че е ефикасно и безопасно за децата.

Списъкът от лекарства, специално одобрени за ЮИА, включва метотрексат, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab и canakinumab.

Няколко други лекарства в момента се изследват при деца, така че вашето дете може да бъде поканено от неговия лекар да участва в такива изследвания.

Има други лекарства, които не са официално одобрени за употреба при ЮИА, като няколко нестероидни противовъзпалителни лекарства, азатиоприн, циклоспорин, anakinra, infliximab,

golimumab и certolizumab. Тези лекарства могат да се използват и без одобрена индикация (така наречената употреба off-label) и вашият лекар може да предложи тяхната употреба, особено ако няма друго лечение.

3.6. Какви са главните странични ефекти от лечението?

Лекарствата, използвани за лечение на ЮИА, обикновено се понасят добре. Стомашната непоносимост, най-честата странична реакция на НСПВС (които следователно трябва да се приемат с някаква храна), е по-рядка при децата, отколкото при възрастни. НСПВС могат да причинят повишаване на кръвните нива на някои чернодробни ензими, но това е рядко при други лекарства, различни от аспирин.

Метотрексатът също се понася добре. Гастроинтестиналните странични ефекти, като гадене и повръщане не са чести. За да се следи потенциалната токсичност, е важно да се следят чернодробните ензими с рутинни кръвни изследвания. Най-честото лабораторно отклонение е повишаване на чернодробните ензими, което се нормализира със спиране или намаляване на дозата на метотрексата. Прилагането на фолинова или фолиева киселина е ефективно за намаляване на чернодробната токсичност.

Реакциите на свръхчувствителност към метотрексат са редки. Салазопиринът е сравнително добре поносим; Най-честите нежелани реакции включват кожен обрив, стомашно-чревни проблеми, повишени трансаминази (чернодробна токсичност), левкопения (понижаване на белите кръвни клетки, водещо до риск от инфекции). Подобно на метотрексата, изисква рутинни лабораторни изследвания.

Продължителната употреба на кортикостероиди във високи дози е свързана с няколко важни нежелани реакции. Те включват забавен растеж и остеопороза. Кортикостероидите при по-високи дози предизвикват значително повишаване на апетита, което от своя страна може да доведе до затлъстяване. Затова е важно децата да бъдат насърчавани да ядат храна, която да задоволи апетита им, без да се увеличава приемът на калории.

Биологичните агенти обикновено се понасят добре, поне през първите години от лечението. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за възможна поява на инфекции или

други нежелани реакции. Въпреки това е важно да се разбере, че опитът с всички лекарства, използвани понастоящем за ЮИА, е ограничен (само няколкостотин деца са участвали в клинични изпитвания) и от скоро (биологичните агенти са налични едва от 2000 г.). Поради тези причини сега съществуват няколко регистри на ЮИА, които да следят децата на биологично лечение на национално (напр. Германия, Великобритания, САЩ и др.) и на международно ниво (напр. Pharmachild- проект, ръководен от PRINTO и PRES) Целта е внимателно да се проследяват децата с ЮИА и да се види дали евентуални странични ефекти могат да се появят в дългосрочен план (няколко години след прилагането на лекарствата).

3.7. Колко дълго трае лечението?

Лечението трябва да продължи докато болестта продължава. Продължителността на заболяването е непредсказуема. В повечето случаи ЮИА преминава в спонтанна ремисия след курс, вариращ от няколко до много години. Курсът на ЮИА често се характеризира с периодични ремисии и обострения, които налагат важни промени в терапията. Пълното оттегляне на лечението се обмисля само след като артритът е бил овладян за дълго време (6-12 месеца или повече). Въпреки това, няма сигурна информация за възможното повторение на заболяването след спиране на лекарствата. Лекарите обикновено проследяват децата с ЮИА, докато станат възрастни, дори ако артритът е в ремисия.

3.8. Очен преглед (изследване на преден очен сегмент): Колко често и колко дълго?

При рискови пациенти (особено при положителна ANA) трябва да се прави изследване на преден очен сегмент поне на всеки три месеца. Тези, които са развили иридоциклит, трябва да имат по-чести изследвания, в зависимост от тежестта на очното засягане, определено по време на офталмологичния преглед.

Рискът от развитие на иридоциклит намалява с времето; Въпреки това, иридоциклитът може да се развие много години след появата на артрит. Ето защо е разумно да има очни прегледи в продължение на много години, дори ако артритът е в ремисия.

Острият увеит, който може да възникне при пациенти с артрит с ентезит, е симптоматичен (червени очи, болка в очите и неприятно чувство при излагане на светлина или фотофобия). Ако има такива оплаквания се изисква незабавен офталмологичен преглед. За разлика от иридоциклита, няма нужда от периодични изследвания с шлиц- лампа за ранна диагностика.

3.9. Каква е дългосрочната еволюция (прогноза) на артритата?

Прогнозата на артритата се е подобрила значително през годините, но все пак зависи от тежестта и клиничната форма на ЮИА и ранното и правилно лечение. Продължават проучванията за разработване на нови лекарства и биологични агенти, както и за осигуряване на достъпно лечение на всички деца. Прогнозата на артритата се е подобрила значително през последните десет години. Най- общо, около 40% от децата са със спряно лечение и нямат симптоми (ремисия) 8-10 години от началото на заболяването. Най- високите проценти на ремисия са при персистиращия олигоартрит и системната форма.

Системната форма на ЮИА има различна прогноза. Около половината от пациентите имат слаби признаци на артрит и заболяването се характеризира предимно с периодични обостряния; крайната прогноза често е добра, тъй като често заболяването навлиза в спонтанна ремисия. При другата половина от пациентите заболяването се характеризира с персистиращ артрит, докато системните симптоми обикновено намаляват с годините; в тази подгрупа може да се развие тежка ставна деструкция. И накрая, в малка част от тази втора група пациенти, системните симптоми продължават заедно със ставното засягане; тези болни имат най-лоша прогноза и могат да развият амилоидоза, тежко усложнение, което изисква имunosупресивна терапия. Напредъкът на таргетната биологична терапия с анти-IL-6 (tocilizumab) и анти-IL-1 (anakinra and canakinumab) вероятно ще подобри значително дългосрочната прогноза.

РФ- положителната полиартритна форма на ЮИА по-често има прогресивен ход, който може да доведе до тежки увреждания на ставите. Тази форма е детският еквивалент на ревматоиден фактор (РФ)- положителния ревматоиден артрит при възрастни.

РФ- негативната полиартритна форма на ЮИА е комплексна, както по отношение на клиничните прояви, така и на прогнозата.

Въпреки това, като цяло, прогноза е много по-добра от тази за РФ-положителните полиартрити; само около една четвърт от болните развиват увреждания на ставите.

Олигоартикуларният ЮИА често има добра прогноза за ставите, когато заболяването остава ограничено до няколко стави (т. нар. персистиращ олигоартрит). Болните, при които ставното заболяване се разпространява в повече стави (разширен олигоартрит), имат сходна прогноза с пациентите с РФ-отрицателен полиартрит.

Много болни с псориатичен ЮИА имат заболяване, което е подобно на олигоартикуларния ЮИА, докато при други болестта е подобна на псориатичния артрит при възрастни.

ЮИА свързан с ентезопатия, също има вариабилна прогноза. При някои пациенти заболяването преминава в ремисия, докато при други то прогресира и може да включи сакроилиачните стави. Понастоящем в ранния стадий на заболяването няма надеждни клинични или лабораторни маркери и лекарите не могат да предскажат кой пациент ще има най-лоша прогноза. Такива предиктори биха имали голямо клинично значение, тъй като биха позволили да се разпознаят пациентите, на които трябва да се предпише по-агресивно лечение още в началото на заболяването. Нови лабораторни маркери са все още в процес на проучване, за да се предскаже кога е време да се спре лечението с метотрексат или биологични агенти.

3.10. Каква е прогнозата на иридоциклита?

Иридоциклитът, ако не се лекува, може да има много сериозни последици, включително проблеми като помътняване на лещата на очите (катаракта) и слепота. Въпреки това, ако се лекува в ранните стадии, тези симптоми обикновено намаляват с терапия, състояща се от очни капки за контрол на възпалението и разширяване на зениците. Ако симптомите не могат да бъдат контролирани с капки за очи, може да се предпише биологично лечение. Все още, обаче, не съществуват сигурни доказателства, които да предложат най-добрия избор за лечение на тежък иридоциклит, поради променливия отговор на лечението при

отделните болни. Ранната диагноза е основният фактор за прогнозата. Катарактата може да бъде и следствие от продължително лечение с кортикостероиди, особено при болни със системен ЮИА.