



<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/CZ/intro>

Terapie

Verze č 2016

Úvod

Tato část shrnuje informace o podávání léků, které se běžně používají u dětských revmatických onemocnění. Informace o jednotlivých léčivech jsou členěny do 4 částí.

Popis

Tato část shrnuje základní informace o léku, mechanismech účinku a očekávaných nežádoucích účincích.

Dávka/ způsob podání

Tato část popisuje dávkování léčiva, většinou v mg/kg/den nebo v přepočtu na tělesný povrch (m²) a také informace o způsobu podání (př. tableta, injekce, infuze).

Vedlejší účinky

Tato část shrnuje informace o nejčastějších nežádoucích účincích.

Hlavní indikace u dětských revmatických onemocnění

V této závěrečné části jsou uvedena dětská revmatická onemocnění, pro jejichž léčbu je daný přípravek indikován. Pojem indikace znamená, že použití léčiva bylo studováno u dětí a zároveň bylo jeho podávání dětem schváleno regulačními úřady, jako jsou Evropská léková agentura EMA (European Medicines Agency) nebo americká FDA (Food and Drug Administration). V některých případech se lékař může rozhodnout léčivo předepsat, i když jeho úřední schválení není k dispozici.

Legislativa týkající se dětských pacientů, užití schválených (on-label) a neschválených (off-label) léčiv a budoucí možnosti léčby

Ještě před 15 lety nebyly léky používané v léčbě JIA i řady dalších dětských onemocnění řádně prostudované pro užití v dětském věku.

Lékaři předepisovali léky na základě vlastní zkušenosti nebo podle výsledků studií u podobných chorob dospělých.

V minulosti bylo vedení klinických studií v dětské revmatologii skutečně obtížné zvláště kvůli nedostatku prostředků na dětské studie i kvůli nezájmu farmaceutických firem, způsobenému relativně malým počtem pacientů a z něho plynoucí nízké ekonomické návratnosti prostředků investovaných do vývoje léčiv. Situace se však dramaticky před několika lety změnila díky zavedení nového programu v USA (Best Pharmaceuticals for Children Act) a díky speciálnímu legislativnímu opatření pro vývoj léčiv (Paediatric Regulation) v Evropské unii. Tyto iniciativy donutily farmaceutické firmy ke studiu léčiv i pro použití v dětském věku.

Iniciativy evropských i severoamerických odborných organizací v poslední době velmi pozitivně ovlivnily vývoj nových léčiv hlavně pro děti s JIA. Jedná se zejména o dvě rozsáhlé organizace: Mezinárodní organizace pro klinické studie v dětské revmatologii PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, www.printo.it), která sdružuje více než 50 zemí celého světa, a severoamerickou pracovní skupinu dětské revmatologie PRCGS (Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group, www.prcsg.org). Stovky rodin dětí s JIA léčených v centrech PRINTO nebo PRCGS po celém světě se účastní klinických studií s použitím léků speciálně vyvíjených pro léčbu dětí s JIA. Účast na těchto studiích někdy vyžaduje užívání placebo (tzn. tablet nebo infuzí bez obsahu účinné látky), aby se ověřila účinnost studované látky a případné nežádoucí účinky.

Díky těmto možnostem je v dnešní době několik léčiv specificky schváleno pro léčbu JIA. To znamená, že regulační úřady, jako např. FDA (Food and Drug Administration) nebo EMA (European Medicines Agency) a řada dalších národních regulačních úřadů prověřily vědecké informace vycházející z klinických studií a vydaly povolení farmaceutickým firmám uvést tato léčiva na trh s informací a jejich účinnosti a bezpečnosti u dětí.

Seznam léčiv schválených speciálně pro JIA zahrnuje metotrexát, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab a canakinumab. Několik dalších léčiv je nebo bude v blízké době studováno, takže i Vaše dítě může být svým lékařem požádáno účastnit se některé takové studie.

Existují další léky, které nejsou vysloveně schváleny pro použití u JIA, jako například nasteroidní antiflogistika (NSAID), azathioprin,

cyklosporin, anakinra a infliximab. Tyto léky jsou užívány mimo úředně schválené indikace (takzvané 'off-label' užití) a Váš lékař může navrhnout jejich použití zvláště v případě, kdy nejsou k dispozici jiná vhodná léčiva.

Dodržování doporučené léčby

Dodržování doporučené léčby je nejdůležitějším faktorem pro získání a následné udržení dobrého stavu dítěte, a to jak v akutní fázi onemocnění, tak dlouhodobě.

Dodržovat léčbu znamená postupovat přesně podle doporučení naordinovaného Vaším lékařem. To může zahrnovat následující: pravidelné užívání léků, ambulantní kontroly, pravidelnou fyzioterapie, opakované laboratorní vyšetření atd. Všechny tyto součásti léčebného programu se vzájemně doplňují a společně mají největší šanci zvládnout nemoc, posílit organizmus Vašeho dítěte a udržet ho v dobrém stavu. Dávky a četnost podávání daného léčiva jsou přesně dány potřebou udržet určitou stálou hladinu léku v těle. Nedodržování nastavené léčby může způsobit nízké a tím pádem i neúčinné hladiny léku v zvýšit tak riziko zhoršení (relapsu) nemoci. Proto je třeba jak tablety, tak případně injekce podávat přesně v doporučeném pravidelném dávkování. Nejčastější příčinou neúspěchu léčby je nedodržování doporučení, tzv. non-compliance. Dodržování všech detailů léčebného programu doporučeného Vaším lékařem tak výrazně zvyšuje šanci na remisi onemocnění. Dodržování předepsané léčby však může být občas pro rodiče či opatrovníky náročné. Nicméně to záleží právě na nich, zda dítě dostane tu nejlepší šanci na dobrý léčebný výsledek. Smutným faktem však zůstává, že riziko nedodržování léčby přibývá s věkem dítěte, převážně pak v období dospívání. Právě teenageři a adolescenti často odmítají vnímat sebe jako pacienta a často potom vynechávají jim nepohodlné části léčebného režimu. Právě proto je v tomto věku nejčastější opětovné vzplanutí daného onemocnění. Dodržování léčebného režimu zajišťuje nejlepší možnou šanci na udržení onemocnění v remisi a na zlepšení kvality života.

1. Nesteroidní antiflogistika - NSAID

1.1 Popis

Nesteroidní antiflogistika patří mezi tradičně používané léky u dětských

revmatických onemocnění. Jejich důležitá role v léčbě přetrvává a jsou dětem často předepisovány. Tyto léky mají symptomatický, protizánětlivý, antipyretický (proti horečce) a analgetický (proti bolesti) účinek. Symptomatický účinek znamená, že ovlivňují projevy zánětu (bolest, horečku). Mohou sice mít určitý omezený efekt na progresi onemocnění, jak je to pozorováno u dospělých s revmatoidní artritidou, ale průběh nemoci výrazně neovlivní.

Tyto léky většinou účinkují prostřednictvím blokády enzymu cyklooxygenázy, která je nezbytná pro tvorbu prozánětlivých substancí, které se označují jako prostaglandiny. Prostaglandiny mají však i svou fyziologickou úlohu v lidském těle, například v ochraně sliznice žaludku, regulují krevní tok v ledvinách, atd. Právě ovlivnění těchto jejich fyziologických účinků vysvětluje velkou část nežádoucích účinků nesteroidních antiflogistik (viz níže). Dříve byl nejčastěji používaným lékem této skupiny aspirin (acylpyrin, kyselina acetylosalicylová), protože je levný a účinný. V dnešní době je používám méně zejména kvůli nežádoucím účinkům. Nejčastěji používanými léky jsou naproxen, ibuprofen a indometacin.

V poslední době se objevují nové generace nesteroidních antiflogistik, známé jako inhibitory cyklooxygenázy-2, takzvané koxiby, pouze některé z nich byly studovány u dětí (meloxicam a celecoxib). Zatím se však žádná z těchto látek více nerozšířila v užívání u dětí. Tyto látky mají mít méně nežádoucích účinků na žaludek než ostatní nesteroidní antiflogistika při stejné terapeutické síle. Inhibitory COX-2 jsou navíc dražší než ostatní NSAID a debata o jejich účinnosti a bezpečnosti ve srovnání s ostatními nesteroidními antiflogistiky není stále u konce. Zkušenosti s užíváním COX-2 inhibitorů u dětí jsou navíc omezené. Meloxicam a celecoxib se zdají být bezpečné a účinné u dětí v kontrolované klinické studii. Odpověď jednotlivých pacientů na léčbu se liší, takže pokud selhal jeden lék z této skupiny, jiný může být účinný.

1.2 Dávkování / způsoby podání

K posouzení účinnosti NSAID je nutné užívat lék alespoň 4 až 6 týdnů. Přestože nesteroidní antiflogistika nepatří do skupiny chorobu modifikujících léků (tzn. nejsou schopny ovlivnit průběh onemocnění), jsou užívány k léčbě bolesti, ztuhlosti a horečky spojené se systémovou artritidou. Tyto látky mohou být podávány v tabletách nebo jako tekutina (obvykle sirup).

Pouze několik NSAID je schváleno pro užívání u dětí: nejčastěji užívané jsou naproxen, ibuprofen, indometacin, meloxicam a celecoxib.

Naproxen

Naproxen je podáván v dávce 10 – 20 mg/kg/den ve 2 denních dávkách.

Ibuprofen

Ibuprofen je podáván dětem ve věku 6 měsíců- 12 let v typické dávce 30 – 40mg/kg/den ve 3 až 4 denních dávkách. Děti většinou dostávají zpočátku nižší dávku, která se může postupně zvyšovat podle potřeby. Děti s lehčím onemocněním mohou dostávat dávku 20mg/kg/den; naopak dávky větší než 40mg/kg/den mohou vést k zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků; dávky větší než 50mg/kg/den nebyly u dětí studovány a nejsou doporučeny. Maximální denní dávka je 2,4 g.

Indometacin

Indometacin se podává u 2- až 14-letých dětí v dávce 2 – 3mg/kg/den ve 2 – 4 denních dávkách. Dávka se postupně navyšuje do maximální dávky 4 mg/kg/den nebo 200 mg/den. Indometacin by měl být podáván společně s jídlem anebo bezprostředně po jídle k omezení podráždění žaludku.

Meloxicam

Meloxicam je podáván dětem starším 2 let v dávce 0,125 mg/kg per os jednou denně, maximální možnou dávkou je 7,5 mg/den. V klinických studiích není popisováno zvýšení účinku zvýšením dávek léčiva.

Celecoxib

Celecoxib je podáván dětem starším 2 let vážícím mezi 10 a 25 kg v dávce 50 mg per os dvakrát denně. Dětem vážícím více než 25 kg se dává 100 mg dvakrát denně.

Interakce mezi různými NSAID nejsou uváděny.

1.3 Vedlejší účinky

Nesteroidní antiflogistika jsou většinou dobře snášena a vedlejší účinky jsou méně časté než u dospělých. Postižení zažívacího ústrojí je nejčastějším vedlejším účinkem, zejména v podobě poškození žaludeční sliznice. Příznaky jsou různorné závažnosti od mírného břišního diskomfortu po užití léku až po těžké bolesti břicha a krvácení z žaludku, které se může projevit černou průjmovitou stolicí.

Gastrointestinální toxicita nesteroidních antiflogistik je u dětí nedostatečně zdokumentovaná, protože se vyskytuje podstatně méně často než u dospělých. Každopádně je třeba vědět, že se lék má

podávat s jídlem nebo těsně po jídle, aby se omezilo riziko podráždění žaludku. Efekt užívání antacid, antagonistů H₂-receptorů, misoprostolu a inhibitorů protonové pumpy jako prevence gastrointestinálních komplikací vyvolaných užíváním NSAID u dětí s chronickou artritidou není jasný a neexistují žádná oficiální doporučení. Nežádoucí účinky postihující játra se mohou projevit zvýšením jaterních enzymů, což ale platí hlavně pro aspirin.

Problémy s ledvinami jsou vzácné a vyskytují se pouze u dětí, které mají již předchozí postižení ledvin, srdce nebo jater.

Nesteroidní antiflogistika (stejně jako jiné léky) mohou být u pacientů se systémovou JIA spouštěčem syndromu aktivace makrofágů, který je závažnou, někdy i život ohrožující, aktivací imunitního systému.

Nesteroidní antiflogistika mohou ovlivnit krevní srážlivost, avšak tato reakce není klinicky významná, s výjimkou dětí, které již měly abnormitu krevní srážlivosti. Aspirin je lék, který způsobuje více problémů srážlivosti; tento účinek je využíván v léčbě nemocí, kde je zvýšené riziko trombózy (tvorba patologických krevních sraženin uvnitř cév); v tomto případě jsou malé dávky používány jako lék volby.

Indometacin může být používán k léčbě horečky u rezistentních případů systémové formy juvenilní idiopatické artritidy.

1.4 Hlavní dětské revmatologické indikace

Nesteroidní antiflogistika mohou být použita u všech dětských revmatických nemocí.

2. Cyklosporin A

2.1 Popis

Cyklosporin A je lék potlačující imunitu, který byl původně používán u pacientů, kteří podstoupili transplantaci orgánu. Je však používán i v léčbě dětských revmatických onemocnění. Jedná se o účinný inhibitor funkce jednoho typu bílých krvinek, které hrají zásadní roli v imunitní odpovědi.

2.2 Dávkování/způsoby podávání

Může být podáván jako roztok nebo tablety v dávkování 3-5 mg/kg a

den ve dvou denních dávkách.

2.3 Vedlejší účinky

Vedlejší účinky jsou poměrně časté, především u vysokých dávek, a mohou omezovat použití léku. Zahrnují poškození ledvin, vysoký krevní tlak, poškození jater, zbytnění dásní, zmnožení chlupů po těle, nevolnost a zvracení.

Léčba cyklosporinem vyžaduje pravidelné klinické a laboratorní kontroly k posouzení vedlejších účinků léčby. Dětem je třeba pravidelně doma kontrolovat krevní tlak.

2.4 Hlavní dětské revmatologické indikace

Syndrom aktivace makrofágů

Juvenilní dermatomyozitida

3. Nitrožilní (intravenózní) imunoglobuliny

3.1 Popis

Imunoglobulin je synonymem protilátky. Nitrožilní (intravenózní) imunoglobuliny (IVIG) jsou připravovány z velkých množství plazmy od zdravých dárců krve. Plazma je tekutá část lidské krve. IVIG jsou používány k léčbě dětí, kterým chybí protilátky jako výsledek poškození jejich systému obranyschopnosti. Nicméně, mechanismy jejich účinku jsou stále nejasné a mohou se různit v různých situacích. IVIG byly potvrzeny jako účinné u některých autoimunitních a revmatických onemocnění.

3.2 Dávkování/způsoby podávání

Jsou podávány nitrožilní infuzí, různá schémata jsou užívána u různých nemocí.

3.3 Vedlejší účinky

Vedlejší účinky jsou vzácné a zahrnují anafylaktoidní (alergickou) reakci,

svalovou bolest, teplotu a bolest hlavy v průběhu infuze; bolesti hlavy a zvracení asi 24 hodin po infuzi způsobené neinfekčním drážděním mozkových blan (které lékaři nazývají aseptickým, což znamená, že je přítomen zánět obalů mozku).

Tyto vedlejší účinky vymizí samovolně. Někteří pacienti, především s Kawasakiho nemocí a hypoalbuminemií, mohou mít těžkou hypotenzi (nízký krevní tlak) v průběhu podání IVIG; tito pacienti potřebují pečlivé sledování zkušeným týmem.

IVIG neobsahují HIV, hepatitidu a většinu známých virů.

3.4 Hlavní dětské revmatologické indikace

Kawasakiho nemoc

Juvenilní dermatomyozitida

4. Kortikosteroidy

4.1 Popis

Kortikosteroidy představují velkou skupinu chemických látek (hormonů), které jsou produkovány lidským tělem. Stejně nebo velmi podobné látky mohou být vyráběny uměle a používány v léčbě různých nemocí, včetně dětských revmatických nemocí.

Steroid, podávaný vašemu dítěti, není stejný jako látky užívané atlety ke zvýšení výkonu.

Celé jméno používané pro steroidy v oblasti zánětlivých stavů je glukokortikosteroidy nebo stručně kortikosteroidy. Jsou to velmi silné a rychle účinkující léky, potlačující zánět komplexním ovlivněním imunitních reakcí. Pro svůj rychle nastupující účinek jsou kortikosteroidy často používány k tzv. přemostění období, než se rozvine efekt dalších léků, které se s nimi obvykle kombinují.

Mimo jejich imunosupresivní a protizánětlivý účinek jsou tyto léky také zahrnuty v mnoha procesech v lidském těle, jako je funkce srdce a cév, reakce na stres, hospodaření s vodou, cukry a tuky, řízení krevního tlaku a dalších.

Společně s léčebným účinkem kortikosteroidů přicházejí i výrazné vedlejší účinky, spojené hlavně s dlouhodobou léčbou. Je proto velmi důležité, aby dítě bylo ve sledování lékaře, který má zkušenosti s léčbou dané nemoci a s minimalizováním vedlejších účinků těchto léků.

4.2 Dávkování/způsoby podávání

Kortikosteroidy mohou být podávány celkově (polknuté nebo podané nitrožilní infuzí) nebo lokálně (injekcí do kloubu nebo místně na kůži nebo jako oční kapky v případě zánětu oka).

Dávka a způsob podání jsou voleny podle typu onemocnění a také podle závažnosti celkového stavu dítěte. Vyšší dávky, především podávané injekčně, mají silný účinek a působí rychle.

Orální tablety jsou dostupné v různých velikostech, obsahujících různé dávky léků. Prednison a prednizolon jsou používány nejčastěji.

Neexistuje obecné pravidlo pro dávkování a frekvenci podávání.

Jedna denní dávka (nejčastěji ranní), obvykle do 2 mg/kg/den (maximálně 60 mg za den) nebo dávkování obden mají většinou méně vedlejších účinků než lék rozdělený do několika dávek během dne.

Dělené denní dávky jsou ale někdy nezbytné k udržení kontroly nemoci.

U závažných stavů mohou lékaři upřednostnit vysoce dávkovaný metylprednizolon, který je podáván v nemocnici nitrožilní infuzí, obvykle jednou denně po dobu několika dnů za sebou (až do 30 mg/kg/den s maximem 1 g za den).

Někdy může být použito nitrožilní podání menších dávek, je-li problémem absorpce perorálního léku.

Injekce dlouze působícího (depotního) kortikosteroidu do zaníceného kloubu (intraartikulárně) je metodou volby u juvenilní idiopatické artritidy. Depotní kortikosteroidy (obvykle triamcinolon hexacetonid) mají aktivní steroid vázán na malých krystalech; po injekci do kloubu se rozmístí po vnitřním kloubním povrchu a uvolňují kortikosteroid po delší dobu, čímž dosahují dlouhodobého protizánětlivého účinku.

Trvání tohoto účinku se velmi různí, ale u většiny pacientů obvykle trvá mnoho měsíců. Jeden nebo více kloubů je možno ošetřit najednou za pomoci různých kombinací místního znecitlivění (např. kožní anestetické krémy nebo spreje), místní anestezie, sedace (midazolam, entonox) nebo celkové anestezie v závislosti na počtu ošetřovaných kloubů a věku pacienta.

4.3 Vedlejší účinky

S kortikosteroidy jsou spojeny dva základní typy nežádoucích účinků: jedny se rozvíjejí jako následky dlouhodobého užívání vysokých dávek

kortikosteroidů a druhé mohou nastat při náhlém ukončení léčby. Jsou-li kortikosteroidy souvisle užívány déle než 2 týdny, nemohou být ukončeny okamžitě. Při déleodobějším podávání syntetických kortikosteroidů tělo omezí jejich vlastní produkci a při náhlém vysazení ji nemusí být schopno dostatečně rychle obnovit. Účinek kortikosteroidů, stejně jako typ a závažnost jejich nežádoucích účinků, jsou individuální a je obtížné je předpovědět.

Vedlejší účinky jsou obvykle závislé na dávce a režimu podávání; např. stejná celková dávka může způsobit více vedlejších účinků, je-li podávána v rozdělených denních dávkách než při podání v jedné ranní dávce. Nejvíce znatelný vedlejší účinek je zvýšený hlad, který vede k nárůstu hmotnosti a rozvoji pajizévek (strií) na kůži. Proto je velice důležité, aby dítě dostávalo pestrou stravu s nízkým obsahem tuků a cukrů a s vysokým obsahem vlákniny k zabránění nadměrnému tloustnutí. Akne v obličeji je možné kontrolovat lokální kožní léčbou. Problémy se spánkem a změny nálady s pocity nervozity a nejistoty jsou časté. Dlouhodobé užívání může nepříznivě ovlivnit růst dítěte. Proto se lékaři snaží podávat kortikosteroidy po co nejkratší dobu a v co nejnižší dávce. Dávka nižší než 0,2 mg/kg/den (nebo maximálně 10 mg/den, platí nižší dávka) je považováno s ohledem na růst za relativně bezpečnou.

V závislosti na síle použité imunosuprese může být ovlivněna schopnost bránit se infekcím, což vede k častějším nebo těžším infekcím. Plané neštovice mohou mít u dětí s porušenou obranyschopností závažný průběh, je tedy velice důležité, abyste okamžitě informovali svého lékaře, jakmile se objeví první projevy nemoci nebo jakmile si uvědomíte, že dítě bylo v kontaktu s někým, u koho se následně rozvinuly plané neštovice.

V závislosti na individuální situaci mohou být podány injekčně protilátky proti planým neštovicím a/nebo protivirová antibiotika.

Většina bezpříznakových vedlejších účinků může být odhalena intenzivním monitorováním v průběhu léčby. Jedná se zejména o ztrátu kostních minerálů, způsobující oslabení kostí, které se snadněji zlomí (osteoporóza). Osteoporóza může být zjištěna a sledována speciálním vyšetřením, nazývaným kostní denzitometrie. Předpokládá se, že dostatečný přísun vápníku (okolo 1000 mg denně) a vitamínu D může pomoci zpomalit rozvoj osteoporózy.

Oční nežádoucí účinky zahrnují kataraktu (šedý zákal) a zvýšený nitrooční tlak (glaukom, zelený zákal). Vyvine-li se zvýšený krevní tlak,

je důležitá dieta s nízkým obsahem soli. Mohou růst hladiny cukru v krvi, způsobující steroidní diabetes; v tom případě je potřebná dieta s nízkým obsahem cukru a tuku.

Nitrokloubní podání steroidů je málokdy provázeno vedlejšími účinky. Je zde riziko úniku léku do podkožní tkáně s následným rozvojem místní atrofie kůže nebo uložení vápníku (kalcinóza). Riziko infekce způsobené injekčními steroidy se jeví extrémně nízké (okolo 1 na 10 000 nitrokloubních injekcí, jsou-li podávány zkušeným lékařem).

4.4 Hlavní dětské revmatologické indikace

Kortikosteroidy mohou být použity u všech dětských revmatologických nemocí; typicky se používají co nejkratší možnou dobu a v co nejmenší dávce.

5. Azathioprin

5.1 Popis

Azathioprin je lék tlumící imunitu.

Účinkuje cestou ovlivnění tvorby DNA, procesu, kterým buňky musí projít, aby se mohly dělit. Oslabení obranyschopnosti je způsobeno účinkem léku na růst jednoho typu bílých krvinek (lymfocytů).

5.2 Dávkování/způsoby podávání

Je podáván ústy v dávce 2-3 mg/kg/den do maxima 150 mg za den.

5.3 Vedlejší účinky

Třebaže je azathioprin lépe tolerován než cyklofosfamid, může mít některé vedlejší účinky, která vyžadují přísné monitorování. Toxické účinky na zažívací ústrojí (vrásky v dutině ústní, nevolnost, zvracení, průjem, bolest v nadbřišku) nejsou časté. Vzácně se může objevit jaterní toxicita. Může se vyskytnout snížení počtu cirkulujících bílých krvinek (leukopenie) a je u většiny případů závislé na dávce; méně často bývá snížení počtu krevních destiček a červených krvinek. Okolo 10% pacientů má vysoké riziko hematologických komplikací (cytopenie, snížení počtu bílých krvinek, červených krvinek nebo krevních destiček),

způsobené možným genetickým defektem (částečným chybením enzymu thiopurinmetyltransferázy, TPMT, také známým jako genetický polymorfismus). Tento lze testovat před zahájením léčby a kontrolovat počty krvinek 7 až 10 dnů po zahájení léčby a poté pravidelně v měsíčních či dvouměsíčních intervalech.

Dlouhodobé použití azathioprinu může být teoreticky spojeno se zvýšeným rizikem nádorů, ale dosud zjištěné poznatky nejsou přesvědčivé.

Stejně jako ostatní léky ovlivňující obranyschopnost, léčba přináší zvýšené riziko infekcí; u nemocných léčených azathioprinem je pozorován častěji pásový opar.

5.4 Hlavní dětské revmatologické indikace

Juvenilní systémový lupus erythematosus

Některé dětské systémové vaskulitidy

6. Cyklofosfamid

6.1 Popis

Cyklofosfamid je imunosupresivní lék, který potlačuje zánět a obranyschopnost. Ovlivňuje buněčné dělení tím že postihuje tvorbu DNA a proto je zvláště účinný na buňky, které se rychle množí (a potřebují tvořit novou DNA k množení), jako jsou krevní buňky, buňky vlasových folikulů a buňky střevní sliznice. Bílé krvinky, známé jako lymfocyty, jsou ovlivněny cyklofosfamidem nejvíce a změny jejich funkce a počtu vysvětlují utlumení imunitní odpovědi. Cyklofosfamid byl původně zaveden do léčby jako cytostatikum k léčbě určitých typů nádorů. V případě revmatických nemocí je používáno jiné dávkování a vedlejší účinky se vyskytují méně často než u pacientů s nádory.

6.2 Dávkování/způsoby podávání

Cyklofosfamid je používán orálně (1-2 mg/kg/den) nebo častěji nitrožilně (obvykle pulsy jednou měsíčně v dávce 0,5-1,0 g/m² po dobu 6 měsíců a potom ještě dvakrát v intervalu 3 měsíců nebo alternativně pulsy 500 mg/m² jednou za dva týdny do celkového počtu 6 infuzí).

6.3 Vedlejší účinky

Cyklofosfamid je lék, který výrazně tlumí obranyschopnost a má závažné vedlejší účinky, vyžadující přísné laboratorní monitorování. Nejčastější jsou nevolnost a zvracení. Objevuje se řídnutí vlasů, které je přechodné.

Může se objevit významné snížení počtu cirkulujících bílých krvinek nebo krevních destiček, které si může vyžádat úpravu dávky léku nebo přerušování léčby.

Lék může poškodit sliznici močového měchýře, což se projeví přítomností krve v moči. Častěji k tomu ale dochází při denním podávání tablet než při pulzní nitrožilní léčbě. Dostatečný přísun tekutin může těmto problémům zamezit. Po nitrožilní infuzi léku se obvykle podává větší množství tekutin, aby se cyklofosfamid vyplavil z těla. Dlouhodobá léčba s sebou nese riziko narušení plodnosti a zvýšeného výskytu nádorů; riziko těchto komplikací závisí na věku a pohlaví dítěte a na kumulativní dávce léku podaného pacientovi v průběhu let.

Cyklofosfamid snižuje obranyschopnost a tak zvyšuje riziko infekcí, především je-li podáván společně s dalšími léky, ovlivňujícími obranyschopnost, jako jsou vysoké dávky kortikosteroidů.

6.4 Hlavní dětské revmatologické indikace

Juvenilní systémový lupus erythematosus

Některé systémové vaskulitidy

7. Metotrexát

7.1 Popis

Metotrexát představuje lék, který je používán k léčbě dětí s různými revmatickými nemocemi již řadu let. Původně byl vyvinut jako protinádorový preparát, protože má schopnost zpomalovat dělení buněk (proliferaci).

Nicméně, tento účinek se významně projeví při vyšším dávkování. Při nízkých dávkách používaných v revmatologii dosahuje metotrexát protizánětlivého účinku jinými mechanismy. V případě takto malých dávek se většina vedlejších účinků, přítomných při vysokých dávkách, neobjevuje nebo jsou snadno zjistitelné a zvladatelné.

7.2 Dávkování/způsoby podávání

Metotrexát (MTX) je dostupný ve dvou základních formách: tablety a injekční roztok. Je podáván pouze jednou týdně, vždy stejný den v týdnu. Obvyklá dávka je 10-15 mg/m² /týden (obvykle do maximální dávky 20 mg týdně). Přidání kyseliny listové (acidum folicum nebo folinicum) 24 hodin po podání MTX snižuje četnost některých vedlejších účinků.

Způsob podání, stejně jako dávka, jsou zvoleny lékařem na základě individuálních charakteristik pacienta.

Tablety jsou lépe vstřebávány při užití před jídlem a lépe s vodou.

Injekce mohou být podávány podkožně, obdobně jako inzulín u diabetiků, nebo do svalu či vzácně nitrožilně.

Výhodou injekcí je lepší vstřebání a obvykle méně žaludečních nevolností. Léčba metotrexátem je obvykle dlouhodobá, obvykle až několik let. Většina lékařů doporučuje pokračovat v léčbě alespoň 6-12 měsíců po dosažení kontroly onemocnění (remise).

7.3 Vedlejší účinky

Většina dětí léčených metotrexátem má velmi málo vedlejších účinků. Ty zahrnují nevolnost a žaludeční potíže. Mohou být zvládnuty podáním léku těsně před spaním. Kyselina listová (acidum folicum) je často předepisována k prevenci těchto vedlejších účinků.

Někdy mohou pomoci léky proti zvracení, podané před nebo po dávce metotrexátu, nebo změna z tablet na injekční formu. Další vedlejší účinky zahrnují vřídky v ústech a méně často kožní vyrážku. Kašel a problémy s dýcháním jsou u dětí vzácné. Ovlivnění počtu krvinek, pokud se vyskytne, je obvykle mírné. Dlouhodobé poškození jater (fibróza) se objevuje u dětí velmi vzácně, protože nejsou obvykle přítomny další faktory poškozující játra, jako je konzumace alkoholu.

Léčba metotrexátem je typicky přerušena při nárůstu jaterních enzymů a opět zahájena při jejich úpravě do normy. Tudíž jsou během léčby metotrexátem nutné pravidelné krevní testy. Riziko infekce u dětí léčených metotrexátem obvykle není zvýšeno.

Je-li vaše dítě teenager, jsou nutná další opatření. Pití alkoholu by mělo být zakázáno, neboť může zvýšit jaterní toxicitu metotrexátu.

Metotrexát může poškodit lidský zárodek, proto je u sexuálně aktivních

adolescentů nezbytné dodržovat antikoncepční opatření.

7.4 Hlavní dětské revmatologické indikace

Juvenilní idiopatická artritida

Juvenilní dermatomyozitida

Juvenilní systémový lupus erythematosus

Lokalizovaná sklerodermie

8. Leflunomid

8.1 Popis

Leflunomid je alternativní možností pro pacienty, kteří neodpovídají na metotrexát nebo ho netolerují. Nicméně, zkušenosti s tímto lékem u dětské artritidy jsou stále nedostatečné a lék nebyl dosud schválen regulačními úřady pro použití u dětí s JIA.

8.2 Dávkování/způsoby podání

Děti s hmotností méně než 20 kg dostanou první den dávku 100 mg leflunomidu a pak pokračují udržovací dávkou 10mg obden. Děti vážící 20 až 40 kg dostanou 100 mg leflunomidu celkem dva dny a potom udržovací dávku 10 mg denně. Děti s hmotností více než 40mg dostanou dávku 100 mg leflunomidu celkem tři dny a následuje udržovací dávky 20 mg denně.

Vzhledem k teratogenitě leflunomidu (schopnost poškodit lidský zárodek) je nutné, aby dívky, u nichž připadá v úvahu otěhotnění, měly negativní těhotenský test před zahájením této léčby a dodržovaly vhodnou antikoncepci.

8.3 Vedlejší účinky

Průjem, nevolnost a zvracení jsou hlavní vedlejší účinky. V případě toxicity je třeba podávat antidotum (cholestyramin), a to pod lékařskou kontrolou.

8.4 Hlavní dětské revmatologické indikace

Juvenilní idiopatická artritida (lék není schválen pro použití u juvenilní idiopatické artritidy).

9. Hydroxychlorochin

9.1 Popis

Hydroxychlorochin byl původně používán k léčbě malárie. Bylo prokázáno, že zasahuje do několika procesů souvisejících se zánětem.

9.2 Dávkování/způsoby podání

Je podáván jedenkrát denně v podobě tablet, maximálně v dávce 7mg/kg/den, s jídlem nebo sklenicí mléka.

9.3 Vedlejší účinky

Hydroxychlorochin je obvykle dobře tolerován. Může se vyskytnout gastrointestinální intolerance, hlavně nevolnost, avšak nebývá závažná. Starost může působit ukládání hydroxychlorochinu v oční sítnici, kde přetrvává po dlouhou dobu a ve výjimečných případech ji může poškodit.

Tyto změny jsou velmi vzácné, avšak mohou vést k poruše zraku a v extrémních případech až ke slepotě dokonce i poté, co byla léčba ukončena. Oční problémy jsou však při obvyklém použití nízkých dávek extrémně vzácné.

Časně zjištění této komplikace a ukončení léčby je prevencí poškození očí. proto jsou doporučovány pravidelné oční kontroly, třebaže je vedena diskuze o potřebě a frekvenci těchto kontrol při užívání hydroxychlorochinu v malých dávkách, jako je tomu u revmatických nemocí.

9.4 Hlavní dětské revmatologické indikace

Juvenilní dermatomyozitida

Juvenilní systémový lupus erythematosus

10. Sulfasalazin

10.1 Popis

Sulfasalazin kombinuje protibakteriální a protizánětlivý účinek. Léčebný efekt byl předpokládán před mnoha lety, kdy byla dospělá revmatoidní artritida považována za infekční onemocnění. Přestože toto vysvětlení se posléze ukázalo mylným, sulfasalazin byl prokázán jako efektivní lék u některých forem artritidy, stejně jako u skupiny nemocí, charakterizovaných chronickým střevním zánětem.

10.2 Dávkování/způsoby podání

Sulfasalazin je podáván orálně v dávce 50 mg/kg/den, do maximální dávky 2 g za den.

10.3 Vedlejší účinky

Vedlejší účinky nejsou vzácností a vyžadují pravidelné kontroly krevních testů. Zahrnují problémy trávicího systému (nechutenství, nevolnost, zvracení a průjem), alergii s kožní vyrážkou, jaterní toxicitu (zvýšené transaminázy), snížení množství cirkulujících krvinek a hladin sérových protilátek.

Tento lék by neměl být nikdy podáván pacientům se systémovou JIA a JSLE, protože může vyvolat významné vzplanutí nemoci nebo syndrom aktivace makrofágů.

10.4 Hlavní dětské revmatologické indikace

Juvenilní idiopatická artritida (hlavně entezopatická forma)

11. Kolchicin

11.1 Popis

Kolchicin je znám po staletí. Byl izolován ze sušených semen ocúnu (colchicum), kvetoucích rostlin z rodiny Liliovitých. Snižuje funkci a počet bílých krvinek a tak brání rozvoji zánětu.

11.2 Dávkování/způsoby podání

Je podáván orálně, obvykle do dávky 1-1,5 mg za den. V některých případech mohou být třeba vyšší dávky (2 nebo 2,5 mg za den). V rezistentních případech je velmi vzácně podáván nitrožilně.

11.3 Vedlejší účinky

Většina vedlejších účinků souvisí s trávicím systémem. Průjem, nevolnost, zvracení a občasné břišní křeče mohou být zlepšeny bezlaktózovou dietou. Tyto vedlejší účinky obvykle reagují na přechodné snížení dávky.

Po vymizení těchto účinků může být vyzkoušeno pomalé navýšení dávky k původnímu dávkování. Také se mohou vyskytnout poklesy počtu krvinek, proto jsou požadovány pravidelné kontroly krevního obrazu.

U pacientů s ledvinnými a/nebo jaterními problémy se může rozvinout svalová slabost (myopatie). Po přerušení léčby dochází k rychlému ústupu potíží.

Jiný vzácný vedlejší účinek je postižení periferních nervů (neuropatie) a u těchto vzácných případů bývá ústup potíží pomalejší. Občas mohou být pozorovány vyrážky a padání vlasů.

Těžké otravy se mohou vyskytnout po požití velkého množství léku. Léčba takové otravy vyžaduje lékařskou péči. Obvykle je pozorováno postupné zlepšování, ale někdy může být předávkování smrtelné.

Rodiče musí být velice opatrní a zajistit, aby lék nebyl v dosahu malých dětí. Léčba kolchicinem u familiární středomořské horečky může po konzultaci s gynekologem pokračovat i v průběhu těhotenství.

11.4 Hlavní dětské revmatologické indikace

Familiární středomořské horečka

Některá další autoinflamatorní onemocnění včetně rekurentní perikarditidy (opakovaný zánět osrdečníku).

12. Mykofenolát mofetil

12.1 Popis

U některých dětských revmatických nemocí dochází k chorobné aktivaci pouze určité části imunitního systému. Mykofenolát mofetil snižuje

množení B a T lymfocytů (speciální bílé krvinky); jinak řečeno, snižuje rychlost vývoje některých imunitně aktivních buněk. Účinnost mykofenolát mofetilu je zprostředkována tímto mechanismem a proto se rozvine až po několika týdnech léčby.

12.2 Dávkování/způsoby podání

Lék může být podáván v podobě tablet nebo prášku k rozpuštění v dávce 1 až 3 g za den. Je doporučeno podávání mezi jídly, neboť jídlo může snižovat snížení absorpce tohoto léku. Zapomene-li pacient užít dávku léku, pak by si neměl vzít dvojnásobnou dávku při dalším užití. Lék musí být uložen v originálním balení a dobře uzavřen. Ideálně by měly být měřeny hladiny léku z několika krevních vzorků odebraných v průběhu dne, což umožňuje správné nastavení dávky pro individuálního pacienta.

12.3 Vedlejší účinky

Nejčastějším vedlejším účinkem je diskomfort v trávicím systému, pozorovaný u 10-30 % případů, především na začátku léčby. Může se jednat o průjem, nevolnost, zvracení nebo zácpu. Pokud tyto vedlejší účinky přetrvávají, může být zváženo doporučení snížené dávky nebo převedení na podobný lék (myfortic). Lék může způsobit snížení počtu bílých krvinek a/nebo krevních destiček, proto musí být kevní obraz monitorován v měsíčních intervalech. V případě poklesu bílých krvinek a/nebo destiček je třeba podávání léku dočasně přerušit.

Tento lék může zvýšit riziko infekcí. Léky, které potlačují imunitní systém, mohou způsobit abnormální odpověď na živé očkovací látky. Proto se doporučuje, aby Vaše dítě nedostávalo živé vakcíny, jako např. proti spalničkám. Před jakýmkoli očkováním a před cestováním do ciziny se vždy poradte s lékařem. Při užívání léku je u dospívajících nutné používání vhodné antikoncepce.

Během léčby jsou třeba pravidelné kontroly u lékaře včetně vyšetření krve a moči, aby se zjistily případné vedlejší účinky a byla učiněna vhodná opatření.

12.4 Hlavní dětské revmatologické indikace

Juvenilní systémový lupus erythematosus

13. Biologická léčba

Nové perspektivy v léčbě se rozvinuly v posledních letech s nástupem tzv. biologických léků. Tento název je používán odborníky pro léky, vyráběné pomocí biologického inženýrství. Na rozdíl od široce účinkujících léků, např. metotrexátu nebo leflunomidu, jsou cíleně namířeny proti určitým molekulám (tumor nekrotizujícímu faktoru -TNF, interleukinu 1 nebo 6, T buněčnému receptoru). Biologické léky byly objeveny jako významné blokátory zánětlivých procesů, které jsou typické pro JIA. V současnosti je několik biologických léků, schválených speciálně k použití u JIA.

Všechny biologické léky jsou velice drahé. Pro několik z nich byly vyvinuty tzv. "biosimilars", tedy chemicky stejné molekuly produkované jiným výrobcem, než je nositel původního patentu. Po jeho expiraci by mohly být levnější léky lépe dostupné.

Obecně jsou všechny biologické léky spojeny s vyšším rizikem infekce. Proto je důležité od pacienta/rodičů požadovat informace a preventivní opatření, jako jsou očkování (s vědomím, že živé oslabené vakcíny jsou doporučeny pouze před zahájením léčby, zatímco ostatní neživé vakcíny mohou být podány v průběhu léčby). Před zahájením léčby je také nezbytný skrínink tuberculózy (tuberkulinový kožní test nebo PPD, Mantoux). Obecně platí, že v případě jakékoli infekce má být biologická léčba dočasně přerušena. Nicméně, přerušování léčby má být vždy konzultováno s ošetřujícím lékařem k individuálnímu posouzení konkrétního pacienta.

Na možné spojení s nádory se podívejte do části o anti-TNF léčbě (viz níže).

Existuje pouze omezené množství informací o použití biologické léčby v těhotenství, ale je obecně doporučeno léčbu těmito léky ukončit; i v tomto případě je vhodné individuální posouzení.

Rizika spojená s použitím ostatních biologických léků mohou být podobná jako u anti-TNF léčby, nicméně počty pacientů takto léčených jsou menší a doba jejich sledování je kratší. Některé komplikace pozorované v průběhu biologické léčby (např. syndrom aktivace makrofágů u systémové JIA) pravděpodobně souvisejí spíše s nemocí samotnou než s biologickou léčbou. Bolestivost injekcí vedoucí k přerušování léčby je pozorována především u anakinry. Anafylaktické reakce jsou především pozorovány u nitrožilně podávaných léků.

13.1 Blokátory TNF

Blokátory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) cíleně snižují působení této zásadní zánětlivé molekuly. Mohou být používány samostatně nebo v kombinaci s metotrexátem a jsou účinné u většiny pacientů. Jejich efekt nastupuje poměrně rychle. Bezpečnostní profil blokátorů TNF je dobrý přinejmenším pro několikaleté trvání léčby (viz sekce o bezpečnosti terapie níže). Ke stanovení případných dlouhodobých rizik je třeba vyhodnotit údaje po delší době sledování. U dětí jsou nejvíce používány biologické léky zahrnující několik typů TNF blokády v léčbě JIA. Liší se zejména způsobem a frekvencí podávání. Etanercept je podáván podkožně 1x nebo 2x týdně, adalimumab podkožně jednou za 2 týdny a infliximab nitrožilně jednou měsíčně. Ostatní léky této skupiny jsou stále předmětem výzkumu (např. golimumab a certolizumab pegol).

Obecně jsou blokátory TNF používány u většiny podtypů JIA s výjimkou systémové formy, u které se obvykle uplatňují jiná biologika, jako jsou blokátory interleukinu-1 (anakinra a canakinumab) a interleukinu-6 (tocilizumab). U JIA s přetrvávajícím postižením menšího počtu kloubů (perzistující oligoartritida) se biologická léčba obvykle neuplatňuje. Biologická léčba musí probíhat pod přísným lékařským dozorem. Všechny tyto léky mají silný protizánětlivý účinek, který trvá po dobu užívání léku. Vedlejší účinky jsou převážně tvořeny vyšším sklonem k infekcím, především tuberkulóze.

Obecně platí, že přítomnost vážné infekce by měla vést k přerušení léčby. Ve vzácných případech byl při léčbě popsán rozvoj jiných autoimunních onemocnění než artritidy. Nic nedokazuje, že by anti-TNF léčba byla u dětí příčinou vyššího výskytu zhoubných nádorových onemocnění.

Severoamerická FDA (Food and Drug Administration) před několika lety vydala varování o možném zvýšení výskytu nádorů (především lymfomů) spojené s delším používáním těchto léků. Není vědecky prokázáno, že je toto riziko reálné, i když bylo naznačeno, že i samotná autoimunní onemocnění jsou spojena s malým nárůstem výskytu nádorů (jako je tomu u dospělých). Je důležité, aby lékař prodiskutoval prospěšnost a rizika spojená s použitím této léčby s pacientem a jeho rodinou.

Jelikož jsou zkušenosti s použitím blokátorů TNF poměrně čerstvé,

skutečná dlouhodobá bezpečnostní data stále chybí. Následující část popisuje základní blokátory TNF dostupné v čase vzniku tohoto textu.

13.1.1 Etanercept

Popis: Etanercept je blokátor receptoru pro TNF, což znamená, že lék brání spojení TNF s jeho receptorem na zánětlivých buňkách a tak blokuje či omezuje zánětlivý proces, který je základem juvenilní idiopatické artritidy.

Dávkování/způsoby podání: Etanercept je podáván podkožní injekcí, buď 1x týdně (0,8 mg/kg - maximálně 50 mg /týden) nebo dvakrát týdně (0,4 mg/kg - maximálně 25 mg - 2x týdně); pacienti, stejně jako členové rodiny, mohou být zacvičeni v samostatném podávání injekcí.

Vedlejší účinky: Mohou se objevit místní reakce (červené skvrny, svědění, otok) v místě vpichu, ale mají obvykle krátké trvání a mírnou intenzitu.

Hlavní dětské revmatologické indikace: Juvenilní idiopatická artritida s polyartikulárním průběhem, která neodpověděla na předchozí léčbu např. metotrexátem.

13.1.2 Infliximab

Popis: Infliximab je chimérická (část léku je odvozená od myšího proteinu) monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky vyřadí působení molekul TNF tím, že se na ně naváží a zabrání tak rozvoji zánětlivého procesu, který je základem juvenilní idiopatické artritidy.

Dávkování/způsoby podání: Infliximab je podáván nitrožilně v nemocnici, obvykle každých 4-8 týdnů (6 mg/kg a dávku). Souběžné podávání metotrexátu vede ke snížení některých jeho vedlejších účinků.

Vedlejší účinky: V průběhu infuze se mohou objevit alergické reakce, které mohou být mírné (dušnost, červená vyrážka, svědění) a lehce léčitelné, až po vážné alergické reakce s hypotenzí (snížení krevního tlaku) a rizikem šoku. Tyto alergické reakce se objevují mnohem častěji později v průběhu léčby a jsou způsobeny imunizací proti části molekuly, která je myšího původu. Pokud se objeví alergická reakce, je použití léku zastaveno. Použití nižšího dávkování (3 mg/kg/infuzi) bývá spojeno s vyšší frekvencí vedlejších účinků, které mohou být také vážné.

Hlavní dětské revmatologické indikace: Infliximab není schválen pro juvenilní idiopatickou artritidu a je používán off-label (t.j. na příbalovém letáku není juvenilní idiopatická artritida uvedena mezi indikacemi).

13.1.3 Adalimumab

Popis: Adalimumab je lidská monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky vyřadí působení molekul TNF tím, že se na ně naváží a zabrání tak rozvoji zánětlivého procesu, který je základem juvenilní idiopatické artritidy.

Dávkování/způsoby podání: Lék je podáván podkožní injekcí jednou za 2 týdny (24 mg/m² do maximální dávky 40 mg v jedné injekci). Současně je obvykle podávána léčba metotrexátem.

Vedlejší účinky: Mohou se objevit místní reakce (červené skvrny, svědění, otok) v místě vpichu, ale mají obvykle krátké trvání a mírnou intenzitu.

Hlavní dětské revmatologické indikace: Juvenilní idiopatická artritida s polyartikulárním průběhem u dětí, které neodpověděly na jiné léky, jako je metotrexát. Lék je používán (v režimu off-label) k léčbě JIA-asociované uveitidy, u které nebyla dostatečně účinná léčba lokálními steroidy a metotrexátem.

13.2 Ostatní biologické léky

13.2.1 Abatacept

Popis: Abatacept je lék s odlišným mechanismem účinku, než blokátory TNF. Je namířen proti molekule (CTL4Ig), významné pro aktivaci jednoho typu bílých krvinek, označovaných jako T lymfocyty. V současné době může být použit k léčbě dětí s polyartritidou, které neodpověděly na metotrexát a jiné biologické léky, zejména blokátory TNF.

Dávkování/způsoby podání: Abatacept je podáván nitrožilní infuzí v nemocnici v dávce 10 mg/kg jednou měsíčně. Současná léčba metotrexátem může snížit vedlejší účinky. Podkožně podávaný lék je nyní studován ve stejné indikaci.

Vedlejší účinky: Dosud nebyly pozorovány závažné vedlejší účinky.

Hlavní pediatrické revmatologické indikace: Juvenilní idiopatická

artritida s polyartikulárním průběhem u dětí, které neodpověděly na jiné léky, jako jsou metotrexát a alespoň jeden blokátor TNF.

13.2.2 Anakinra

Popis: Anakinra je rekombinantní (biosynteticky vytvořená) verze přírodní bílkovinné molekuly označované jako antagonistu receptoru pro zánětlivou látku interleukin-1 (IL-1). Snížením funkce IL-1 tlumí zánětlivý proces především u systémové juvenilní idiopatické artritidy a autoinflamatorních syndromů, jako jsou periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS).

Dávkování/způsoby podání: Anakinra je podávána podkožně každý den obvykle v dávce 1 až 2 mg/kg, až do 5 mg/kg u některých dětí s nízkou hmotností a těžkými projevy nemoci. Výjimečně se podává dávka vyšší než 100 mg za den v infuzi, zejména u systémové juvenilní idiopatické artritidy.

Vedlejší účinky: Mohou se objevit místní reakce (červené skvrny, svědění, otok) v místě vpichu, ale mají obvykle krátké trvání a mírnou intenzitu. Závažné vedlejší účinky jsou vzácné; zahrnují infekce, zánět jater (hepatitidu), u nemocných se systémovou JIA byl popsán výskyt makrofágy aktivujícího syndromu, který však pravděpodobně souvisí zejména s onemocněním samotným.

Hlavní dětské revmatologické indikace: Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS) od 8 měsíců věku. Je často používán off-label (t.j. není schválena indikace pro léčbu) u pacientů se systémovou juvenilní idiopatickou artritidou, kteří jsou závislí na kortikoidech a u některých dalších autoinflamatorních onemocnění.

13.2.3 Canakinumab

Popis: Canakinumab je monoklonální protilátka druhé generace, cílená proti zánětlivé molekule zvané interleukin -1 (IL-1). Snížením jejího působení tak blokuje zánětlivý proces, především u juvenilní idiopatické artritidy a autoinflamatorních syndromů, jako jsou periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS).

Dávkování/způsoby podání: Canakinumab je podáván v podkožně dětem se systémovou JIA jednou měsíčně a dětem s CAPS jednou za 8 týdnů obvykle v dávce 4 mg/kg v jedné injekci.

Vedlejší účinky: Mohou se objevit místní reakce (červené skvrny,

svědění, otok) v místě vpichu, ale mají obvykle krátké trvání a mírnou intenzitu.

Hlavní dětské revmatologické indikace: Systémová juvenilní idiopatická artritida v případě nedostatečného účinku kortikosteroidů. Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS).

13.2.4 Tocilizumab

Popis: Tocilizumab je monoklonální protilátka specifická pro receptor zánětlivé molekuly označované jako interleukin 6 (IL6); blokuje zánětlivý proces, především u systémové juvenilní idiopatické artritidy.

Dávkování/způsob podání: Tocilizumab je podáván nitrožilně v nemocnici. V případě systémové JIA je podávání jednou za 2 týdny (8 mg/kg u dětí s hmotností 30 kg a více a 12 mg/kg u dětí vážících pod 30 mg). Obvykle se léčba kombinuje s (CAPS) metotrexátem a/nebo kortikosteroidy. U nesystémové JIA s polyartikulárním průběhem je tocilizumab podáván jednou za 4 týdny (8 mg/kg dětí s hmotností 30 kg a více a 10 mg/kg u dětí vážících méně než 30 kg).

Vedlejší účinky: Mohou se objevit generalizované alergické reakce. Další závažné vedlejší účinky jsou vzácné; zahrnují infekce, postižení jater a v případě systémové JIA byl popsán makrofágy aktivující syndrom. Občas mohou být pozorovány abnormity jaterních enzymů (transamináz) a snížení počtu bílých krvinek (neutrofilů) nebo destiček, stejně jako změny hladiny tuků v krvi.

Hlavní dětské revmatologické indikace: Systémová juvenilní idiopatická artritida u pacientů s nedostatečným účinkem léčby kortikosteroidy a u dětí s juvenilní idiopatickou artritidou s polyartikulárním průběhem, které neodpověděly na jiné léky, zejména metotrexát.

13.3 Ostatní léky dostupné či ve fázi testování

Existují další biologické léky, jako je rilonacept (blokátor IL-1 pro podkožní podání), rituximab (anti-CD20 k nitrožilnímu podání), tofacitinib (JAK-3 inhibitor v tabletové formě) a další, které byly použity v léčbě dospělých pacientů s revmatickými onemocněními a dětem byly zatím podávány pouze experimentálně. Studie hodnotící účinek a bezpečnost těchto léků probíhají nebo jsou plánovány. V současnosti je k dispozici pouze omezené množství informací o jejich použití u dětí.

14. Nové léky ve vývoji

Nové léky jsou vyvíjeny farmaceutickými společnostmi a klinickými výzkumníky, kteří jsou součástí PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) a PRCSG (Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group). PRINTO a PRCSG se účastní na revizi protokolů studií, studijních formulářů, na shromažďování dat, jejich analýze a na sdělování jejich výsledků v odborné literatuře.

Dříve než lékař může předepsat nový lék, musí být tento lék pečlivě zkoušen, aby byla ověřena jeho bezpečnost a jeho schopnost léčit pacienty musí být potvrzena klinickými studiemi. Obecně vzato, vývoj léků pro děti následuje po vývoji daného léku pro dospělé pacienty. Některé léky tedy mohou být po určitou dobu dostupné pouze pro dospělé. S narůstajícím množstvím dostupných léků by se mělo použití "off-label" vyskytovat méně často. Sami můžete mít zájem přispět k vývoji nových léků účastí v klinické studii.

Další informace lze najít na následujících webových stránkách:

PRINTO www.printo.it; www.printo.it/pediatric-rheumatology/

PRCSG www.prcsg.org

O probíhajících klinických studiích:

www.clinicaltrialsregister.eu/

www.clinicaltrials.gov

Schválené plány pro vývoj nových léků pro děti v Evropě:

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129

Autorizované léky k použití pro děti:

www.ema.europa.eu

<http://labels.fda.gov> <http://labels.fda.gov>