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

Lijekovi

Verzija 2016

Uvod

Ovo poglavlje pruža informacije o lijekovima koji se često koriste za liječenje dječjih reumatskih bolesti. Svaki odlomak podijeljen je u 4 glavna dijela.

Opis

Ovaj dio daje opći uvid u lijek, mehanizam njegova djelovanja i očekivane nuspojave.

Doziranje/način primjene

Ovaj dio daje informacije o dozi lijeka, obično u mg po kg dnevno ili mg po tjelesnoj površini (u kvadratnim metrima), te informacije o načinu primjene lijeka (npr. tablete, injekcije, infuzija).

Nuspojave

Ovaj dio daje informacije o najpoznatijim nuspojavama.

Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi

Završni dio daje popis dječjih reumatskih bolesti za koje je lijek indiciran. Indikacija znači da je lijek posebno ispitan u djece i da regulatorna tijela poput Europske agencije za lijekove (EMA, engl. European Medicines Agency) ili Agencija za hranu i lijekove (FDA, engl. Food and Drug Administration) u Sjedinjenim Američkim Državama te nekih drugih, odobravaju primjenu lijeka u djece. U određenim slučajevima, vaš liječnik može se odlučiti da propiše lijek čak i ako nema posebnog odobrenja.

Zakonodavstvo u pedijatriji, korištenje lijeka sa odobrenjem (engl. label use) i bez odobrenja (engl. off-label use) te mogućnosti liječenja u budućnosti

Do prije 15 godina, svi lijekovi koji su se koristili za liječenje JIA-a i mnogih drugih dječjih bolesti nisu bili pravilno ispitani u djece. To je

značilo da su liječnici propisivali lijekove na temelju osobnog iskustva ili ispitivanja provedenih u odraslih bolesnika.
Provođenje kliničkih ispitivanja u dječjoj reumatologiji u prošlosti je bilo teško, uglavnom zbog nedostatka sredstava za ispitivanja u djece i nedostatnog interesa farmaceutskih kompanija za malo i neisplativo pedijatrijsko tržište. Situacija se dramatično promijenila prije nekoliko godina. Do toga je došlo zbog predstavljanja Zakona o najboljim lijekovima za djecu u SAD-u i posebnih zakona za razvoj lijekova za djecu (Pedijatrijska regulativa) u Europskoj uniji (EU). Ove inicijative zapravo su prisilile farmaceutske kompanije da lijekove ispituju i u djece.
Inicijative iz SAD-a i EU-a zajedno s 2 velike mreže, Međunarodne organizacije za provođenje ispitivanja u dječjoj reumatologiju (PRINTO na adresi www.printo.it), koja ujedinjuje 50 zemlja iz cijeloga svijeta, i Udruženje za suradnju u ispitivanjima iz dječje reumatologije (PRCSG na adresi www.prcsg.org), sa sjedištem u Sjevernoj Americi, imale su vrlo pozitivan utjecaj na dječju reumatologiju, posebno na razvoj novih lijekova za djecu s JIA-om. Stotine obitelji djece oboljele od JIA-a liječene u PRINTO ili PRCSG centrima diljem svijeta sudjelovalo je u ovim kliničkim ispitivanjima, što je omogućilo da sva djeca s JIA-om budu liječena lijekovima posebno ispitanima za njih. Ponekad je je sudjelovanje u tim ispitivanjima zahtijevalo upotrebu placeba (tablete ili infuzije bez aktivne supstance) kako bi se osiguralo da ispitivani lijek stvara više koristi nego štete.
Zbog tih važnih mogućnosti, danas je nekoliko lijekova posebno odobreno za liječenje JIA-a. To znači da su regulatorne agencije, poput Agencije za hranu i lijekove (FDA), Europske agencija za lijekove (EMA) i nekoliko nacionalnih tijela, pregledale znanstvene informacije dostupne iz kliničkih ispitivanja i da su dozvolile farmaceutskim kompanijama da u informacijama o lijeku napišu kako je lijek učinkovit i siguran u djece. Lista lijekova s posebnim odobrenjem za liječenje JIA-a uključuje metotreksat, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab i canakinumab.
Nekoliko drugih lijekova trenutno se ispituje ili će se ispitivati u djece, tako da vas liječnik možda zamoli da i vaše dijete sudjeluje u ispitivanju. Postoje i drugi lijekovi koji nisu eksplicitno odobreni za liječenje JIA-a, poput nekoliko nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-ovi), azatioprin, ciklosporin, anakinra i infliksimab. Ovi lijekovi koriste se bez odobrenja (tzv. off-label use) i vaš liječnik može predložiti njihovo

korištenje osobito ako nema drugih dostupnih lijekova.

Suradljivost

Suradljivost u liječenju izuzetno je važna za kratkoročno i dugoročno održavanje zdravlja.
Suradljivost u liječenju znači pridržavanje uputa o liječenju koje vam je dao vaš doktor; to može uključivati različite stavke: redovno uzimanje lijeka, rutinske preglede u ambulanti, redovna fizikalna terapija, rutinske laboratorijske preglede itd. Ove različite stavke međusobno se nadopunjuju, čime se stvara sveobuhvatni program za borbu protiv bolesti, jačanje djeteta i očuvanje njegova zdravlja. Učestalost uzimanja i doza lijeka određena je potrebom da se održi određena razina lijeka u tijelu. Nedostatak suradljivosti može dovesti do neučinkovitosti zbog niskih razina lijeka i povećava vjerojatnost pogoršanja bolesti. Kako bi se to spriječilo, važno je redovito uzimati lijekove na usta ali i one koje se daju u obliku injekcija.
Najčešći razlog za izostanak povoljnog odgovora u liječenju je nesuradljivost. Suradljivost u svim detaljima programa liječenja koji je izradio vaš liječnik i tim medicinskih stručnjaka uvelike povećava vjerojatnost remisije (poboljšanja bolesti). Pridržavanje različitih uputa u liječenju ponekad može biti zamorno za roditelje i skrbnike. Ipak, na njima je da dijete dobije najbolju priliku za oporavak. Nažalost, rastom djeteta, osobito u tinejdžerskoj dobi, suradljivost postaje veći problem. Tinejdžeri odbijaju gledati na sebe kao na bolesne i preskači neugodne dijelove njihova liječenja. Kao posljedica toga pogoršanja su vrlo česta u toj dobi. Suradljivost u režimu liječenja osigurava najbolju šansu za poboljšanje bolesti i kvalitete života.

1. NSAIL-ovi (Nesteroidni protuupalni lijekovi)

1.1 Opis

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-ovi) tradicionalno su osnova liječenja mnogih dječjih reumatskih bolesti. Njihova uloga i dalje je vrlo važna i većini djece preporuča se liječenje NSAIL-ovima. To su simptomatski, protuupalni, antipiretski (protiv temperature) i analgetski (protiv boli) lijekovi; simptomatski znači da ne utječu direktno na tijek bolesti, mogu imati ograničeni učinak na napredovanje bolesti, kao što je opisano u odraslih s reumatoidnim artritisom, no mogu kontrolirati

simptome nastale zbog upale.
Djeluju uglavnom tako što blokiraju enzim (ciklooksigenazu) koji je važan u stvaranju supstanci koje mogu biti uzrokom upali, a nazivaju se prostaglandini. Navedene supstance također imaju fiziološku ulogu u tijelu koja uključuje zaštitu želuca, regulaciju protoka krvi kroz bubreg itd. Ovu fiziološki učinci objašnjavaju većinu nuspojava NSAIL-ova (vidite niže). Aspirin je bio u prošlosti puno korišten zbog male cijene i dobre učinkovitosti, dok se danas manje koristi zbog nuspojava. Najviše korišteni NSAIL-ovi su naproksen, ibuprofen i indometacin.
Nedavno je postala dostupna i nova generacija NSAIL-ova, poznata pod nazivom inhibitori ciklooksigenaze (COX)-2, no tek nekoliko ih je ispitano u djece (meloksikam i celekoksib). Usprkos tome, njihova primjene u djece još uvijek nije raširena. Čini se da ovi lijekove imaju manje nuspojava od strane želuca nego drugi NSAIL-ovi, uz održavanje istog terapeutskog učinka. COX-2 inhibitori su skuplji od drugih NSAIL-ova i debata o njihovoj sigurnosti i učinkovitosti u usporedbi s tradicionalnim NSAIL-ovima još uvijek nije završena. Iskustva s COX-2 inhibitorima u pedijatrijskih bolesnika su ograničena. U kontroliranim ispitivanjima dokazalo se kako su meloksikam i celekoksib učinkoviti i sigurni za primjenu u djece.

1.2 Doziranje/način primjene

Za procjenu učinkovitosti NSAIL je potrebno uzimati 4 do 6 tjedana. Ipak, s obzirom da NSAIL-ovi nisu lijekovi koji utječu na bolest (što znači da ne mogu utjecati na tijek bolesti), više se koriste za liječenje boli, ukočenosti i temperature povezane sa sistemskim artritisom. Mogu se davati u obliku sirupa ili tableta.
Samo nekolicina NSAIL-ova odobrena je za primjenu u djece: najčešće se koristi naproksen, ibuprofen, indometacin, melokiskam i celekoksib.

Naproksen

Naproksen se daje u dozi od 10-20 mg po kg podijeljeno u 2 davanja dnevno.

Ibuprofen

Ibuprofen se daje djecu u dobi od 6 mjeseci do 12 godina u uobičajenoj dozi od 30-40 mg/kg/dan podijeljeno u 3 do 4 davanja. Djeca obično počinju s nižim dozama koje se postepeno povisuju ovisno o potrebama. Djeca s blažom bolesti mogu se liječiti s 20 mg/kg/dan; doze veće od 40 mg/kg/dnevno mogu povećati rizik za ozbiljne nuspojave; doze veće od

50 mg/kg/dan nisu ispitane i ne preporučaju se. Najveća dopuštena doza je 2,4 g dnevno.

Indometacin

Indometacin se daje djeci dobi 2 do 14 godina u dozi 2 do 3 mg/kg/dan podijeljeno u 2-4 davanja. Doza se povisuje do najviše 4 mg/kg/dan ili 200 mg dnevno. Treba se davati s hranom ili odmah nakon obroka kako bi se smanjilo iritiranje želuca.

Meloksikam

Meloksikam se daje djeci od 2. godine života u dozi od 0,125 mg/kg oralno jednom dnevno, a najveća dopuštena doza je 7,5 mg oralno dnevno. U kliničkim ispitivanjima se nije pokazalo da povećanje doze na više od 0,125 mg/kg pruža dodatnu korist.

Celekoksib

Celekoksib se daje djeci staroj 2 ili više godina: od 10 do 25 kg težine u dozi od 50 mg oralno dva puta dnevno; za djecu težu od 25 kg doza je 100 mg oralno dva puta dnevno.

Istovremeno uzimanje više NSAIL-ova nije indicirano.

1.3 Nuspojave

NSAIL-ovi se obično dobro podnose i nuspojave u djece su rjeđe nego u odraslih. Najčešća nuspojava su promjene u probavnom sustavu koje uzrokuju ozljedu želučane ovojnice. Simptomi sežu od blage nelagode u abdomenu nakon uzimanja lijeka do jake boli u abdomenu praćene krvarenjem iz želuca koje se može prepoznati kao crna i meka stolica. Gastrointetstinalna toksičnost NSAIL-ova u djece loše je zabilježena, no općenito se opaža znatno rjeđe nego u odraslih. Ipak, roditeljima i djeci treba savjetovati da lijekove uvijek uzimaju s hranom kako bi se minimalizirao rizik za želučane tegobe. Primjena antacida, antagonista histaminskih (H)-2 receptora, misoprostola i inhibitora protonske pumpe (IPP) za profilaksu ozbiljnijih gastrointestinalnih komplikacija potaknutih NSAIL-ovima u djece s kroničnim artritisom nije jasno određena i nema službenih preporuka. Nuspojave na jetri mogu uzrokovati povišenje jetrenih enzima, no to nije osobito važno, osim u slučaju aspirina. Problemi s bubregom su rijetki i pojavljuju se u djece koja od ranije imaju poremećenu funkciju bubrega, srca ili jetre.

U bolesnika sa sistemskim oblikom JIA-a, NSAIL-ovi (kao i drugi lijekovi) mogu potaknuti sindrom aktivacije makrofaga, ponekad i po život opasno stanje u kojem dolazi do aktivacije imunološkog sustava.

NSAIL-ovi mogu utjecati na zgrušavanje krvi no bez kliničkog značaja, osim u djece koja već imaju abnormalnosti zgrušavanja krvi. Aspirin je lijek koji uzrokuje više problema s zgrušavanjem krvi; takav učinak koristi se u liječenju bolesti u kojima postoji povećani rizik za trombozu (stvaranje patoloških krvnih ugrušaka u žilama); u takvim slučajevima, niske doze aspirina predstavljaju lijek izbora. Indometacin može biti koristan u reguliranju tvrdokorne vrućice u sistemskom obliku juvenilnog idiopatskog artritisa.

1.4 Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi

NSAIL-ovi se mogu koristiti u svim dječjim reumatskim bolestima.

2. Ciklosporin A

2.1 Opis

Ciklosporin A je imunosupresivni lijek koji se u početku koristio za sprečavanje odbacivanja presađenih organa, no sada se koristi i za liječenje dječjih reumatskih bolesti. To je vrlo moćan inhibitor vrste bijelih krvnih stanica koje imaju fundamentalnu ulogu u imunološkom odgovoru.

2.2 Doziranje/način primjene

Može se dati kao sirup ili tableta u dozi 3-5 mg po kg dnevno u 2 davanja.

2.3 Nuspojave

Nuspojave su vrlo česte, osobito ako se daju visoke doze, te mogu ograničiti korištenje lijeka. Uključuju oštećenje bubrega, visoki krvni tlak, oštećenje jetre, povećanje gingive, rast dlaka po tijelu, mučninu i povraćanje.
Liječenje ciklosporinom stoga zahtjeva redovno kliničko i laboratorijsko praćenje kako bi se procijenile nuspojave. Djeci se redovno kod kuće mora mjeriti krvni tlak.

2.4 Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi
Sindrom aktivacije makrofaga

Juvenilni dermatomiozitis

3. Intravenski imunoglobulini

3.1 Opis
Imunoglobulin je sinonim za antitijelo. Intravenozni imunoglobulini (IVIG) priređuju se od više uzoraka plazme zdravih darivatelja krvi. IVIG se koristi za liječenje djece koja zbog greške u imunološkom sustavu imaju nedostatak protutijela. Ipak, mehanizam njihova djelovanja još uvijek nije u potpunosti jasan i različit je u različitim situacijama. IVIG se također pokazao učinkovit u liječenju nekih autoimunih i reumatskih bolesti.

3.2 Doziranje/način primjene
Daju se intravenoznom infuzijom, različitim rasporedom, ovisno o bolesti.

3.3 Nuspojave
Nuspojave su rijetke i uključuju anafilaktoidne (alergijske) reakcije, bol u mišićima, vrućicu i glavobolju tijekom primanja infuzije te povraćanje zbog neinfektivnog nadražaja meninga (koji liječnici nazivaju aseptički meningitis, što označava upalu ovojnica koje ovijaju mozak) oko 24 h nakon infuzije.
Ove nuspojave prolaze spontano. Neki bolesnici, pogotovo oni su Kawasakijevom bolešću i hipoalbuminemijom, mogu imati tešku hipotenziju dok primaju IVIG; ovi bolesnici zahtijevaju pomno praćenje iskusnog tima.
U IVIG-u nema HIV-a, hepatitisa i većine drugih virusa.

3.6 Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi
Kawasakijeva bolest.
Juvenilni dermatomiozitis.

4. Glukokortikoidi

4.1 Opis

Glukokortikoidi su velika grupa kemijskih spojeva (hormona) koji se proizvode u ljudskom tijelu. Isti ili vrlo slični spojevi mogu se proizvesti sintetski i koristiti za različita stanja uključujući i dječje reumatske bolesti.
Glukokortikoidi koje prima vaše dijete nisu steroidi koje primaju sportaši u svrhu poboljšanja rezultata.
Puno ime steroida koji se koriste u upalnim stanjima je glukokortikosteroidi ili kraće glukokortikoidi ili kortikosteroidi. To su vrlo moćni i brzo djelujući lijekovi koji suprimiraju upalni odgovor interferirajući s imunološkom reakcijama na vrlo kompliciran način.
Često se koriste kako bi se postiglo brže poboljšanje kliničkog stanja bolesnika, prije nego što drugi lijekovi koji se koriste u kombinaciji s glukokortikoidima počnu djelovati.
Osim imunosupresivnog i protuupalnog djelovanja, uključeni su i u mnoge druge procese u tijelu, kao što su funkcioniranje kardiovaskularnog sustava i reakcija na stres, metabolizam vode, šećera i masti, regulacija krvnog tlaka i mnogi drugi.
Uz terapeutski učinak postoje i značajne nuspojave, povezane uglavnom s dugotrajnim liječenjem glukokortikoidima. Vrlo je važno da je dijete pod kontrolom liječnika koji ima iskustva u liječenju bolesti i u svođenju nuspojava ovih lijekova na najmanju moguću mjeru.

4.2 Doziranje/način primjene

Glukokortikoidi se mogu koristiti sistemski (na usta ili iniciranjem u venu) ili lokalno (iniciranjem u zglob ili topički na kožu ili u obliku kapi za uči u slučaju uveitisa).
Doza i način primjene odabire se na temelju bolesti koja se riječi te na temelju težine stanja bolesnika. Više doze, osobito kada se daju iniciranjem, vrlo su snažne i djeluju vrlo brzo.
Oralne tablete dostupne su u različitim veličinama i sadrže različite količine lijeka. Najčešće se koriste prednizon ili prednizolon.
Nema općeprihvaćenog pravila za doziranje lijeka i učestalost davanja. Jedno uzimanje dnevno (često ujutro), obično do najviše 2 mg po kg

dnevno (najviše do 60mg dnevno), ili uzimanje svakog drugog dana, ima manje nuspojava, no i manje je učinkovito nego uzimanje više puta dnevno, koje je neki puta potrebno kako bi se bolest držala pod kontrolom. U teškim bolestima, liječnik može odabrati visoke doze metilprednizolona, koje se daju u obliku infuzije u venu (intravenozno), obično jednom dnevno tijekom nekoliko dana zaredom (sve do 30 mg po kg dnevno do najviše 1 g dnevno) i u bolničkom uvjetima.
U slučajevima kada apsorpcija oralnih pripravaka predstavlja problem može se koristiti i dnevno intravenozno davanje manjih doza.
Iniciranje dugodjelujućih (depo) glukokortikoida u upaljeni zglob (intraartikularno) liječenje je izbora u juvenilnom idiopatskom artritisu. Depo glukokortikoidi (obično triamcinolon heksacetonid) imaju aktivni sastojak glukokortikoida vezan na male kristaliće; jednom kad se iniciraju u zglobni prostor, šire se oko unutrašnje površine zgloba i otpuštaju glukokortikoide tijekom duljeg razdoblja, često postižući dugotrajni protuupalni učinak.
Ipak, trajanje tog učinka vrlo je varijabilno, no obično iznosi mnogo mjeseci u mnogih bolesnika. Jedan ili više zglobova mogu se liječiti u jednom navratu korištenjem pojedinačnih kombinacija topičkih analgetika (npr. anestetski sprej ili krema za kožu), lokalne anestezije, sedacije (midazolam, entonoks) ili opće anestezije, ovisno o broju zglobova koje se treba liječiti i dobi bolesnika.

4.3 Nuspojave

Postoje dvije glavne vrste nuspojava glukokortikoida: one koje nastaju zbog produljene primjene velikih doza i one koje nastaju zbog prestanka uzimanja lijeka. Ako se glukokortikoidi uzimaju kontinuirano tijekom više od tjedan dana, ne mogu se prestati uzimati naglo, budući da to može uzrokovati ozbiljne probleme. Do tih problema dolazi zbog nedostatnog stvaranja vlastitih glukokortikoida u tijelu do kojeg je došlo zbog korištenja sintetskih preparata. Kao i učinkovitost, i vrsta i težina nuspojava glukokortikoida su vrlo individualne i teško se mogu predvidjeti.
Nuspojave se obično povezuju s dozom i rasporedom primjene; npr. ista ukupna doza ima više nuspojava ako se podjeli u više dnevnih davanja nego ako se uzima kao jedna jutarnja doza. Glavna nuspojava koja se može opaziti je pojačana glad, što rezultira prirastom tjelesne težine i razvojem strija na koži. Vrlo je važno da djeca održavaju dobro

uravnoteženu prehranu s malo masti i šećera i puno vlakana, kako bi se pomoglo u kontroli prirasta tjelesne težine. Akne na licu mogu se tretirati topičkim kožnim pripravcima. Česti su problemi sa spavanjem i promjenama raspoloženja te osjećajem razdražljivosti ili nesigurnosti. Dugotrajno liječenje glukokortikoidima često dovodi do supresije rasta; kako bi se izbjegla ova u djece važna nuspojava, liječnici preferiraju najkraću moguću upotrebu glukokortikoida u najmanjim mogućim dozama. Smatra se da se dozom ispod 0,2 mg po kg dnevno (ili maksimalno 10 mg dnevno, što god je niže) izbjegavaju problemi s rastom.
I obrana protiv infekcija također može biti narušena, što rezultira učestalijim ili težim infekcijama, ovisno o stupnju imunosupresije. Vodene kozice mogu biti vrlo teške u imunosuprimirane djece te je stoga vrlo važno obavijestiti vašeg liječnika odmah nakon što vaše dijete razvije prve znakove ili nakon što shvatite da je bilo u bliskom kontaktu s nekim tko je naknadno razvio bolest.
Ovisno o pojedinačnom slučaju, može biti potrebna injekcija antitijela protiv virusa vodenih kozica i/ili antivirotici (lijekovi protiv virusa).
Većina tihih nuspojava može se otkriti pomnim praćenjem bolesnika tijekom liječenja. Tihe nuspojave uključuju gubitak koštanih minerala, što uzrokuje slabljenje kosti i povećava sklonost frakturama (osteoporozi). Osteoporoza se može otkriti i kontrolirati posebnom tehnikom koja se naziva koštana denzitometrija. Vjeruje se da dostatna količina kalcija (oko 100 mg dnevno) i vitamina D može koristiti u usporavanju napredovanja osteoporoze.
Nuspojave na očima uključuju katarakte i povećani intraokularni tlak (glaukom). Ako dođe do razvoja povećanog krvnog tlaka (hipertenzije), važna je prehrana sa smanjenim unosom soli. Razina šećera u krvi može porasti i uzrokovati dijabetes induciran glukokortikoidima; u tom slučaju potrebna je prehrana s malim unosom šećera i masti.
Intraartikularne injekcije glukokortikoida rijetko su povezane s nuspojavama. Postoji rizik od ekstravazacije lijeka uz lokalnu atrofiju kože ili kalcinozu. Čini se da je rizik za infekciju induciranu injekcijama glukokortikoida vrlo mali (oko 1 na 10,000 intraartikularnih injekcija u slučaju kada ih daje iskusni liječnik).

4.4 Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koriste

Glukokortikoidi se mogu koristiti u svim dječjim reumatskim bolestima;

obično se koriste najkraće moguće vrijeme u najnižim dozama.

5. Azatioprin

5.1 Opis

Azatioprin je lijek koji smanjuje imunost.
Djeluje tako što interferira sa stvaranjem DNA, što je proces koji je potreban svim stanicama kako bi se podijelile. Inhibicija funkcije imunološkog sustava zapravo se ostvaruje zbog učinka lijeka na rast jedne vrste bijelih krvnih stanica (limfocita).

5.2 Doziranje/način primjene

Primjenjuje se oralno u dozi od 2-3 mg po kg dnevno, do najviše 150 mg dnevno.

5.3 Nuspojave

Mada se obično tolerira bolje no ciklofosfamid, azatioprin može imati neke ozbiljne nuspojave koje zahtijevaju pomno praćenje. Često djeluje toksično za gastrointestinani sustav (oralne ulceracije, mučnina, povraćanje, proljev, bol u epigastriju). Može biti toksičan i za jetru, no rjeđe. Može se pojaviti smanjenje broja cirkulirajućih bijelih krvnih stanica (leukopenija), što je najčešće povezano s dozom; rjeđe se javlja smanjenje broja trombocita ili crvenih krvnih stanica. Oko 10% bolesnika ima povećani rizik za hematološke komplikacije (citopenija, odnosno smanjenje broja bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica ili trombocita) zbog poznatog genetskog defekta (djelomični nedostatak tiopurin metiltransferaze (TPMT), što je također poznato kao genetski polimorfizam). To se može testirati prije započinjanja terapije, a kontrola broja krvnih stanica može se napraviti 7 do 10 dana nakon započinjanja terapije i nakon toga u redovitim mjesečnim ili polumjesečnim intervalima.
Dugotrajna upotreba azatioprina teoretski se može povezati s povećanim rizikom za rak, no to još uvijek nije potvrđeno dokazima.
Kao i kod drugih imunosupresivnih lijekova, liječenje ovim lijekom izlaže bolesnika povećanom riziku za infekcije; herpes zoster infekcija češće se opaža u bolesnika liječenih azatioprinom.

5.4 Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi

Juvenilni sistemski eritematozni lupus
Neki dječji sistemski vaskulitisi

6. Ciklofosfamid

6.1 Opis

Cklofosfamid je imunosupresivni lijek koji smanjuje upalu i suprimira imunološki sustav. Djeluje tako što interferira s dijeljenjem stanica, utječući na sintezu DNA i stoga je osobito aktivan protiv stanica koje vrlo brzo proliferiraju (stanice trebaju napraviti novu DNA kako bi se reproducirale), poput krvnih stanica, kose i stanica koje oblažu probavni sustav. Bijele krvne stanice, poznate kao limfociti, najviše su pod utjecajem ciklofosfamida i promjena u njihovoj funkciji i broju objašnjava supresiju imunološkog odgovora. Ciklofosfamid se prvo počeo koristiti za liječenje pojedinih oblika raka. U reumatskim bolestima, gdje se koristi isprekidano, ima manje nuspojava no u bolesnika s rakom.

6.2 Doziranje/način primjene

Ciklofosfamid se primjenjuje oralno (1-2 mg po kg dnevno) ili češće intravenozno (obično mjesečni pulsevi u dozi od 0,5 – 1,0 g po kvadratnom metru tijekom 6 mjeseci, a zatim 2 pulsa svaka 3 mjeseca ili, alternativno, pulsevi u dozi od 500 mg po kvadratnom metru svaka 2 tjedna do ukupno 6 infuzija).

6.3 Nuspojave

Ciklofosfamid je lijek koji uvelike smanjuje imunitet i ima nekoliko nuspojava koje zahtijevaju pomno laboratorijsko praćenje. Najčešće su mučnina i povraćanje. Dolazi i do reverzibilnog tanjenja kože.
Zbog značajnog smanjenja broja cirkulirajućih bijelih krvnih stanica ili trombocita može biti potrebno prilagođavanje doze ili privremeni prestanak uzimanja lijeka.
Može doći i do promjena u mokraćnom mjehuru (krv u urinu), što se

znatno češće događa tijekom svakodnevnog oralnog uzimanja lijeka nego tijekom mjesečnih davanja injekcija. Uzimanje dovoljne količine vode pomaže u sprečavanju ovog problema. Nakon venske injekcije obično se daju veliki volumeni tekućine kako bi se isprao ciklofosfamid iz tijela. Dugotrajno liječenje sa sobom nosi rizik neplodnosti i povećava učestalost raka; rizik za ove komplikacije ovisi o kumulativnoj dozi lijeka koju je bolesnik primio tijekom godina.
Ciklofosfamid smanjuje imunološku obranu i stoga povećava rizik za infekcije, osobito ako se daje zajedno s drugim lijekovima koji interferiraju s imunitetom, kao što su visoke doze glukokortikoida.

6.4 Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi

Juvenilni sistemski eritemski lupus.
Neki sistemski vaskulitisi.

7. Metotreksat

7.1 Opis

Metotreksat je lijek koji se već godinama koristi u djece s različitim dječjim reumatskim bolestima. U početku je razvijen kao lijek za liječenje raka zbog sposobnosti da uspori brzinu umnažanja stanica (proliferaciju).
No, takav učinak značajan je samo u višim dozama. U niskim intrermitentnim (isprekidanim) dozama koje se koriste u reumatskim bolestima, metotreksat postiže protuupalni učinak drugim mehanizmima. Kada se koristi u tako malim dozama, do većine nuspojava koje se vide korištenjem većih doza ili ne dolazi ili se jednostavno prate i zbrinjavaju.

7.2 Doziranje/način primjene

Metotreksat je dostupan u dva glavna oblika: tablete i tekućina za injekcije. Daje se jednom tjedno, isti dan u tjednu. Uobičajena doza je 10-15 mg po kvadratnom metru tjedno (obično do 20 mg tjedno). Dodavanjem folne ili folinične kiseline 24h nakon primjene metotreksata smanjuje se učestalost nekih nuspojava.
Način primjene, kao i dozu, odabire liječnik ovisno o stanju svakog

pojedinačnog bolesnika.
Tablete se bolje apsorbiraju kada se uzimaju prije obroka i po mogućnosti s vodom. Injekcije se mogu primijeniti pod kožu, slično kao i injekcije inzulina za dijabetes, no mogu se primijeniti i u mišić ili vrlo rijetko u venu.
Injekcije imaju prednost zbog bolje apsorpcije i obično manje uznemiruju želudac. Liječenje metotreksatom obično traje i do nekoliko godina. Većina liječnika preporuča da se liječenje nastavi najmanje 6 – 12 mjeseci nakon što se postigne kontrola bolesti (remisija).

7.3 Nuspojave

Većina djece na metotreksatu ima vrlo malo nuspojava. One uključuju mučninu i nelagodu u želucu. To se može spriječiti tako da se doza uzima po noći. Vitamin, folna kiselina, često se propisuje kako bi se spriječile ove nuspojave.
Ponekad može pomoći korištenje lijeka protiv mučnine prije i poslije davanja doze metotreksata i/ili promjena u oblik lijeka koji se inicira. U druge nuspojave spadaju ulceracije u usnoj šupljini i rjeđe osip na koži. Kašalj i problemi sa disanjem spadaju u rijetke nuspojave u djece. Učinak na broj krvnih stanica, ako je prisutan, obično je vrlo blag. Čini se da je dugoročno oštećenje jetre (fibroza jetre) vrlo rijeko u djece zbog toga što nisu prisutni i drugi hepatotoksični (toksični za jetru) čimbenici, poput konzumacije alkohola.
Liječenje metotreksatom obično se prekida kada dođe do porasta jetrenih enzima i ponovno se započinje kada se enzimi vrate na normalu. Tijekom uzimanja metotreksata stoga je potrebno redovno kontroliranje krvi. Rizik za infekciju obično nije povećan u djece koja se liječe metotreksatom.
Ako je vaše dijete tinejdžer i druge stavke mogu postati bitne. Konzumaciju alkohola treba striktno izbjegavati, s obzirom da može povećati toksičnost metotreksata za jetru. Metotreksat može naštetiti nerođenom djetetu, tako da je vrlo važno da se poduzmu mjere kontracepcije kada dijete postane spolno aktivno.

7.4 Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi

Juvenilni idiopatski artritis.
Juvenilni dermatomiozitis.

Juvenilsni sistemski eritemski lupus.
Lokalizirana skleroderma.

8. Leflunomid

8.1 Opis

Leflunomid je alternativna opcija za bolesnike koji ne odgovaraju ili ne toleriraju metotreksat. No, iskustva s ovim lijekom u liječenju artritisa dječje dobi još uvijek su oskudna i lijek nije odobren za liječenje JIA-a od strane regulatornih tijela.

8.2 Doziranje/način primjene

Djeca koja teže manje od 20kg prime 100 mg leflunomida oralno jedan dan, a nakon toga primaju dozu održavanja od 10 mg svaki drugi dan. Djeca koja teže od 20 do 40 kg primaju 100 mg leflunomida dva dana, a nakon toga dozu održavanja od 10 mg dnevno. Djeca koja teže više od 40 kg primaju 100 mg leflunomida tri dana, a nakon toga dozu održavanja od 20 mg dnevno.
Budući da je leflunomid teratogen (može uzrokovati malforamcije fetusa), mlade žene reproduktivne dobi moraju imati negativan test za trudnoću prije nego što počnu uzimati ovaj lijek i moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju.

8.3 Nuspojave

Proljev, mučnina i povraćanje su glavne nuspojave. U slučaju toksičnosti, potrebno je liječenje kolestiraminom pod kontrolom liječnika.

8.4 Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi

Juvenilni idiopatski artritis (lijek nije odobren za juvenilni idiopatski artritis).

9. Hidroksiklorokin

9.1 Opis

Hidroksiklorokin se isprva upotrebljavao za liječenje malarije. Pokazalo se da interferira s nekoliko procesa povezanih s upalom.

9.2 Doziranje/način primjene

Daje se jednom dnevno u obliku tableta, do 7 mg po kg dnevno, s obrokom ili čašom mlijeka.

9.3 Nuspojave

Hidroksiklorokin se obično dobro podnosi. Može doći do intolerancije od strane probavnog sustava, uglavnom u obliku mučnine, no to obično nije teška nuspojava. Glavni razlog za zabrinutost predstavlja toksičnost za oči. Hidroksiklorokin se nakuplja u djelu oka koji se naziva retina i tamo ostaje još dugo nakon što se prestao koristiti.
Takve promjene su rijetke, no mogu uzrokovati sljepoću, čak i nakon što se prestalo s uzimanjem lijeka. Ipak, problem s okom vrlo je rijedak ako se koriste niske doze.
Rano otkrivanje te komplikacija sprečava gubitak vida ako se prestane s uzimanjem lijeka; zbog toga su potrebni povremeni pregledi očiju, mada se debatira o potrebi i učestalosti takvih kontrolnih pregleda ako se hidroksiklorokin primjenjuje u malim dozama, kao što je to slučaj u reumatskim bolestima.

9.4 Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi

Juvenilni dermatomiozitis
Juvenilni sistemski eritemski lupus

10. Sulfasalazin

10.1 Opis

Sulfasalazin nastaje kombinacijom antibakterijskih i protuupalnih lijekova. Sastavljen je prije mnogo godina kada se smatralo da je reumatoidni artritis u odraslih infektivna bolest. Usprkos činjenici da se takav razlog za njegovo korištenje ubrzo pokazao kao pogrešan, sulfasalazin se pokazao učinkovitim u liječenju nekih oblika artritisa, kao

i u liječenju grupe bolesti karakterizirane kroničnom upalom crijeva.

10.2 Doziranje/način primjena
Sulfasalazin se primjenjuje oralno u dozi od 50 mg po kg dnevno do ukupno 2 g dnevno.

10.3 Nuspojave
Nuspojave nisu česte i zahtijevaju povremene testove krvi. Uključuju gastrointestinalne probleme (anoreksija, mučnina, povraćanje i proljev), alergiju s osipom na koži, toksičnost za jetru (povišene transaminaze), smanjen broj cirkulirajućih krvnih stanica, smanjenu koncentraciju serumskih imunoglobulina.
Ovaj lijek nikada se ne bi trebao dati bolesnicima sa sistemskim oblikom JIA ili SLE-om, budući da može potaknuti teško pogoršanje bolesti sa sindromom aktivacije makrofaga.

10.4 Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi
Juvenilni idiopatski artritis (uglavnom Artritisu pridruženi entezitis).

11. Kolhicin

11.1 Opis
Kolhicin je poznat stoljećima. Priprema se iz sasušenih sjemenki kolhicuma, koljena cvjetnih biljki iz porodice Liliaceae.

11.2 Doziranje/način primjene
Daje se oralno, obično 1-1,5 mg dnevno. U nekim slučajevima mogu biti potrebne i više doze (2 do 2,5 mg dnevno). Vrlo rijeko, u rezistentnim slučajevima, lijek se daje intravenozno.

11.3 Nuspojave
Većina nuspojava povezana je s gastrointestinalnim sustavom. Proljev, mučnina, povraćanje i povremeni grčevi u abdomenu mogu se popraviti

uz prehranu bez laktoze. Ove nuspojave obično odgovaraju na privremeno smanjenje doze.
Nakon nestanka ovih simptoma može se pokušati sa postepenim povećanjem doze na početnu razinu. Može se javiti i smanjenje broja krvnih stanica; stoga su potrebne povremene kontrole broja krvnih stanica.
Slabost mišića (miopatija) može se vidjeti u bolesnika koji imaju problema s bubrezima i/ili jetrom. Nakon prestanka uzimanja lijeka dolazi do brzog oporavka.
Druga rijetka nuspojava je promjena na perifernim živcima (neuropatija) i u tim rijetkim slučajevima oporavak može biti sporiji. Osip i gubitak kose (alopecija) također se mogu povremeno opaziti.
Nakon uzimanja velike količine lijeka može doći do ozbiljnog otrovanja. Za liječenje otrovanja kolhicinom potrebna je medicinska skrb. Obično dolazi do postepenog oporavka, no ponekad predoziranje može biti i fatalno. Roditelji trebaju biti vrlo oprezni da lijek ne bude u dohvatu male djece. Liječenje kolhicinom u bolesnika s Obiteljskom mediteranskom groznicom može se nastaviti i za vrijeme trudnoće u konzultaciji s ginekologom.

9.4 Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi

Obiteljska mediteranska groznica.
Neke druge autoinflamatorne bolesti uključujući rekurentni perikarditis.

12. Mikofenolat mofetil

12.1 Opis

U nekim dječjim reumatskim bolestima prekomjerno je aktivan dio imunološkog sustava. Mikofenolat mofetil inhibira proliferaciju (umnažanje) limfocita B i T (to su posebne bijele krvne stanice); drugim riječima, smanjuje brzinu razvoja neki aktivnih stanica imunološkog sustava. Učinkovitost mikofenolat mofetila temelji se stoga na toj inhibiciji i djelovanje počinje nakon nekoliko tjedana.

12.2 Doziranje/način primjene

Lijek se može dati u obliku tableta ili pudra za otopinu u dozi od 1 do 3

g dnevno. Preporučljivo je da se uzima između obroka, budući da uzimanje hrane može smanjiti apsorpciju ovoga lijeka. Ako se propusti jedna doza, bolesnik ne bi trebao uzeti duplu dozu prilikom slijedećeg uzimanja. Lijek treba čuvati u originalnoj ambalaži, čvrsto zatvoren. U idealnim uvjetima koncentraciju lijeka trebalo bi odrediti analiziranjem nekoliko uzoraka krvi uzetih isti dan u različito vrijeme; to omogućava pravilnu prilagodbu doze svakom bolesniku.

12.3 Nuspojave

Najčešća nuspojava je nelagoda u gastrointestinalnom sustavu koja se vidi u 10-30% slučajeva, osobito na početku liječenja. Može se raditi o proljevu, mučnini, povraćanju ili konstipaciji. Ako su nuspojave izražene, može se razmotriti smanjivanje doze ili prijelaz na slični lijek (mifortik). Lijek može dovesti i do smanjenja broja bijelih krvnih stanica i/ili trombocita; stoga su potrebne redovne mjesečne kontrole. Primjena lijeka treba se privremeno prekinuti u slučaju smanjenja broja crvenih krvnih stanica i/ili trombocita.
Lijek može biti i razlogom povećanog rizika za infekcije. Lijekovi koji suprimiraju imunološki sustav mogu uzrokovati abnormalni odgovor na živa cjepiva. Stoga se preporuča da dijete ne prima živo cjepivo kao što je cjepivo protiv ospica. Potrebno je savjetovanje s liječnikom prije cijepljenja i prije inozemnih putovanja. Trudnoću treba izbjeći tijekom uzimanja mikofenolat mofetila.
Rutinski klinički pregled (mjesečni) te kontrole krvi i urina potrebne su kako bi se otkrile i zbrinule eventualne nuspojave.

12.4 Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi

Juvenilni sistemski eritemski lupus.

13. Biološki lijekovi

Proteklih nekoliko godina došlo je do novih pomaka u liječenju primjenom tvari poznatih kao biološki lijekovi. Liječnici upotrebljavaju ovaj pojam za lijekovi proizvedene biološkim inženjeringom, koji, za razliku od metotreksata ili leflunomida, primarno dijelu protiv specifičnih molekula (čimbenik tumorske nekroze ili TNF, interleukin 1 ili 6, antagonisti receptora limfocita T). Biološki lijekovi pokazali su se kao

vrlo bitni u blokiranju upalnog procesa tipičnog za JIA-a. Trenutno postoji nekoliko bioloških lijekova od kojih gotovo svi imaju posebno odobrenje za korištenje u bolesnika s JIA-om.
Svi biološki lijekovi su vrlo skupi. Biosličnи lijekovi (engl. biosimilars) razvijeni su za nekoliko bioloških lijekova, tako da nakon isteka patenta mogu postati dostupni slični lijekovi po nižoj cijeni.
Općenito su svi biološki lijekovi povezani s povećanim rizikom za infekciju. Stoga je važno da bolesnici/roditelji dobe sve informacije i da se poduzmu profilaktičke mjere poput cijepljenja (znajući da se živa, umrtvljena cjepiva mogu koristiti samo prije početka liječenja, a druga i za vrijeme liječenja). Obavezno se mora provjeriti i da li je prisutna tuberkuloza (pomoću tuberkulinskog kožnog testa PPD-a) u svih bolesnika u kojih se razmatra biološka terapija. Općenito gledano, kad god se pojavi infektivna bolest, liječenje biološkim lijekovima trebalo bi barem privremeno prekinuti. Ipak, prekid se uvijek treba raspraviti s nadležnim liječnikom u svakom pojedinačnom slučaju.
Za moguću vezu s tumorima, vidite niže odjeljak o anti-TNF-u.
Informacije o korištenju bioloških lijekova su ograničene, no općenito se može reći da se preporuča prekinuti s liječenjem; i ovdje se preporuča procjena svakog pojedinačnog slučaja.
Rizici povezani s korištenjem drugih bioloških lijekova slični su onima opisanim uz anti-TNF lijekove; ipak, broj bolesnika liječenih drugim biološkim lijekovima je manji i vrijeme praćenja je kraće. Čini se da su neke komplikacije opažene tijekom liječenja, poput pojave sindroma aktivacije makrofaga u nekih bolesnika, vjerojatnije povezane s osnovnom bolesti (sistemski JIA za sindrom aktivacije makrofaga) nego sa samim liječenjem. Bolne injekcije zbog kojih se prestaje uzimati lijek uglavnom se javljaju uz anakinru. Anafilaktičke reakcije uglavnom se opažaju uz intravenozno davanje lijeka.

13.1 Anti-TNF lijekovi

Anti-TNF lijekovi selektivno blokiraju TNF, neophodnog posrednika u upalnom procesu. Koriste se samostalno ili zajedno s metotreksatom i učinkoviti su u većine bolesnika. Njihov učinak je poprilično brz i pokazalo se da su sigurni barem tijekom pet godina liječenja (vidjeti odjeljak o sigurnosti niže); ipak, potrebno je duže praćenje kako bi se ustanovile potencijalne dugoročne nuspojave. Biološki lijekovi za JIA, uključujući nekoliko vrsta TNF blokatora, najviše se koriste i uvelike se

razlikuju u načinu i učestalosti davanja. Etanercept se daje potkožno jednom ili dva puta tjedno, adalimumab potkožno svaka 2 tjedna i infliksimab u obliku intravenozne infuzije jednom mjesečno. Drugi lijekovi još se uvijek ispituju (npr. glimumab i cetrolizumab pegol). Općenito gledano, anti-TNF-ovi se koriste za većinu oblika JIA-a uz iznimku sistemskog JIA-a, za koji se obično koriste drugi biološki lijekovi poput anti IL-1 (anakinra i canakinumab) i anti IL-6 (tocilizumab). Perzistentni oligoartritis obično se ne liječi biološkim lijekovima. Kao što je slučaj sa svim lijekovima druge razine, i biološki lijekovi moraju se primjenjivati uz striktni medicinski nadzor.
Svi lijekovi imaju jaki protuupalni učinak koji ostaje sve dok se daju. Nuspojave se uglavnom iskazuju kao veća prijemljivost za infekcije, osobito tuberkulozu.
Ako postoje dokazi za ozbiljnu infekciju liječenje se treba prekinuti. U nekim rijetkim slučajevima, liječenje se povezivalo s razvojem drugih autoimunih bolesti pored artritisa. Nema dokaza da liječenje može uzrokovati povećanu učestalost raka u djece.
Prije nekoliko godina, američka Agencija za hranu i lijekove izdala je upozorenje o mogućem povećanju učestalosti tumora (osobito limfoma) povezano s duljim korištenjem ovih lijekova. Ne postoje znanstveni dokazi da je taj rizik stvaran, a postoje i mišljenja da je sama autoimuna bolest povezana s malim povećanjem učestalosti malignih bolesti (kao što je to u odrasloj dobi). Važno je da liječnici rasprave s obiteljima o mogućim štetnim i korisnim učincima povezanim s korištenjem ovih lijekova.
Budući da su iskustva s korištenjem TNF inhibitora svježa, još uvijek nedostaje stvarnih podataka o dugoročnoj sigurnosti. Idući odjeljak opisuje trenutno dostupne anti-TNF lijekove.

13.1.1 Etanercept

Opis: Etanercept je blokator TNF receptora, što znači da taj lijek sprečava povezivanje TNF-a s njegovim receptorom na površini upalnih stanica i stoga blokira ili smanjuje upalni proces koji leži u podlozi juvenilnog idiopatskog artritisa.

Doziranje/način primjene: Etanercept se daje u obliku potkožnih injekcija, jednom (0,8 mg/kg do najviše 50 mg tjedno) ili dva puta tjedno (0,4 mg/kg do najviše 25 mg dva puta tjedno); bolesnici, kao i članovi obitelji mogu se naučiti da sami daju injekcije.

Nuspojave: Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, oticanje) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju.
Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi Juvenilni idiopatski artritis s poliartikularnim tijekom u djece koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata. Koristi se (do danas bez jasnih dokaza) i za liječenje uveitisa povezanog s JIA-om u slučaju da metotreksat i lokalno liječenje glukokortikoidima nisu dovoljni.

13.1.2 Infliksimab

Opis Infliksimab je kimeričko (dio lijeka napravljen je iz mišjeg proteina) monoklonalno antitijelo. Monoklonalna antitijela vežu se na TNF te stoga blokiraju ili smanjuju upalni proces koji leži u podlozi juvenilnog idiopatskog artritisa.
Doziranje/način primjene Infliksimab se daje intravenozno u bolničkim uvjetima, obično svakih 8 tjedana (6 mg/kg prilikom svake infuzije), zajedno s metotreksatom, kako bi se smanjile nuspojave.
Nuspojave Tijekom infuzije može doći do alergijskih reakcija koje mogu biti od blagih (kratkoća daha, crvenilo kože, svrbež) i lako lječivih do ozbiljnih alergijskih reakcija s hipotenzijom (snižavanjem krvnog tlaka) i povećanim rizikom za šok. Navedene alergijske reakcije češće su tijekom prve infuzije i događaju se zbog imunološke reakcije na dio molekule koji je mišjeg porijekla. Ako dođe do alergijske reakcije prekida se primjena lijeka. Korištenje nižih doza lijeka (3 mg/kg infuzije), mada učinkovito, obično se povezuje s većom učestalošću neželjenih reakcija koje također mogu biti ozbiljne.
Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi: Infliksimab nije odobren za juvenilni idiopatski artritis i koristi se bez odobrenja (što znače da nema indikacije za korištenje u juvenilnom idiopatskom artritisu na uputama za liječenje).

13.1.3 Adalimumab

Opis: Adalimumab je ljudsko monoklonalno antitijelo. Monoklonalna antitijela vežu se za TNF te stoga blokiraju ili smanjuju upalni proces koji leži u podlozi juvenilnog idiopatskog artritisa.
Doziranje/način primjene Primjenjuje u obliku potkožnih injekcija svaka 2 tjedna (24 mg/kvadratnom metru po injekciji do najviše 40 mg po injekciji), obično zajedno s metotreksatom.

Nuspojave: Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, oticanje) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju.
Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi: Juvenilni idiopatski artritis s poliartikularnim tijekom u djece koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata. Koristi se (do danas bez jasnih dokaza) i za liječenje uveitisa povezanog s JIA-om u slučaju da metotreksat i lokalno liječenje glukokortikoidima nisu dovoljni.

13.2 Drugi biološki lijekovi

31.2.1 Abatacept

Opis: Abatacept je lijek s drugačijim mehanizmom djelovanja, usmjerenim protiv molekule (CTL4Ig) važne za aktivaciju bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfociti T. Trenutno se može koristiti za liječenje djece s poliartritisom koja ne odgovaraju na metotreksat ili druge biološke lijekove.
Doziranje/način primjene: Abatacept se daje intravenozno u bolničkim uvjetima, mjesečno (10 mg/kg u svakoj infuziji), zajedno s metotreksatom, kako bi se smanjile nuspojave. Potkožna primjena abatacepta trenutno se ispituje za istu indikaciju.
Nuspojave: No danas nisu opažene nikakve veće nuspojave.
Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi: Juvenilni idiopatski artritis s poliartikularnim tijekom u djece koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata ili anti-TNF lijekova.

13.2.2 Anakinra

Opis Anakinra je rekombinantni oblik prirodne molekule (antagonist IL-1 receptora) koji interferira s djelovanjem IL-1 kako bi se inhibirao upalni proces, posebno u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu i autoinflamatornim sindromima poput periodične vrućice povezane s kriopirinom (CAPS-a).
Doziranje/način primjene: Anakinra se primjenjuje u obliku potkožnih injekcija svakodnevno (obično 1 do 2 mg/kg do 5 mg/kg u neke djece male težine s teškim fenotipom, rijetko više od 100 mg dnevno u svakoj injekciji) u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu.
Nuspojave: Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, oticanje) mogu se

pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju. Teške neželjene reakcije na liječenje su rijetke; uključuju neke teške infekcije, neke slučajeve hepatitisa i, u bolesnika s sistemskim JIA-om, neke slučajeve sindroma aktivacije makrofaga.

Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi: Lijek je indiciran za bolesnike s periodičnom vrućicom povezanom s kriopirinom (CAPS-om) nakon druge godine života. Često se koristi bez odobrenja (što znači da nema indikacije za liječenje) u bolesnika s sistemskom juvenilnom idiopatskom artritis koji su ovisni o glukokortikoidimai u nekim drugim autoinflamatornim bolestima.

13.2.3 Canakinumab

Opis: Canakinumab je monoklonalno antitijelo druge generacije specifično za molekulu koja se naziva interleukin 1 (IL1) i stoga inhibira upalni proces, posebno u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu i autoinfalmatornim sindromima, poput periodične vrućice povezane s kriopirinom (CAPS-a).

Doziranje/način primjene: Canakinumab se primjenjuje u obliku potkožnih injekcija svakog mjeseca (4 mg/kg u svakoj injekciji) u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu.

Nuspojve: Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, oticanje) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju.

Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi: Nedavno je odobreno korištenje lijeka u bolesnika sa sistemskom juvenilnom idiopatskim artrtisom koji su ovisni o glukokortikoidima i u djece s periodičnom vrućicom povezanom s kriopirinom (CAPS-om).

13.2.4

Opis: Tocilizumab je monoklonalno antitijelo specifično za receptor molekule koja se naziva interleukin 6 (IL6); inhibira upalni proces, posebno u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu.

Doziranje/način primjene: Tocilizumab se daje intravenozno u bolničkim uvjetima. U sistemskom JIA, tocilizumab se primjenjuje svakih 15 dana (8 mg/kg u djece teže od 30 kg ili 12 mg/kg u djece lakše od 30 kg), obično zajedno s metotreksatom ili glukokortikoidima. U ne-sistemskom JIA s poliartikularnim tijekom, tocilizumab se primjenjuje svaka 4 tjedna (8 mg/kg u djece teže od 30 kg ili 10 mg/kg u djece lakše

od 30 kg).
Nuspojave: Može doći do alergijskih reakcija. Druge teže neželjene reakcije na liječenje su rijetke; uključuju neke teške infekcije, neke slučajeve hepatitisa i, u bolesnika sa sistemskim JIA, neke slučajeve sindroma aktivacije makrofaga. Ponekad se opažaju abnormalnosti jetrenih enzima (transaminaza) i smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutrofila) ili trombocita, kao i promjene u koncentraciji lipida.
Glavne dječje reumatske bolesti za koje se koristi: Nedavno je odobreno korištenje lijeka u bolesnika s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom koji su ovisni i glukokortikoidima i u djece s poliartikularnim tijekom juvenilnog idiopatskog artritisa koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata.

13.3 Drugi biološki lijekovi koji su dostupni ili se ispituju

Postoje drugi biološki lijekovi poput rilonacepta (anti IL-1 za potkožnu primjenu), rituksimaba (anti-CD20 za intravenoznu infuziju), tofacitiniba (JAK-3 inhibitor u obliku tablete) i drugi koji se trenutno koriste za liječenje nekih odraslih bolesnika s reumatskim bolestima i samo eksperimentalno u djece. Trenutno su u tijeku ili će početi u skorijoj budućnosti ispitivanja koja imaju za cilj procijeniti njihovu učinkovitost i sigurnost u djece. U ovom trenutku dostupno je vrlo malo informacija o njihovu korištenju u djece.

14. Novi lijekovi u razvoju

Farmaceutske tvrtke i klinički istraživači, članovi Međunarodne organizacije za provođenje ispitivanja u dječjoj reumatologiju (PRINTO, engl. Pediatric Rheumatology International Trials Organisation) i Udruženja za suradnju u ispitivanjima iz dječje reumatologije (PRCSG, engl. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group s adresom www.prcsg.org). PRINTO i PRCSG uključeni su u reviziju protokola, prikazivanje slučajeva, prikupljanje podataka, analiziranje podataka i objavu podataka u medicinskoj literaturi.
Prije nego što vam doktor može propisati novi lijek, potrebno ga je oprezno testirati u kliničkim ispitivanjima, kako bi se procijenila njegova sigurnost i sposobnost liječenja bolesnika. Općenito, razvoj u djece prati razvoj u odraslih, tako da su neki lijekovi u ovom trenutku dostupni samo za odrasle. Sve većim brojem dostupnih lijekova, upotreba bez

odobrenja trebala bi biti sve rjeđa. Razvoju novog lijeka možete pomoći sudjelovanjem u kliničkim ispitivanjima.
Dodatne informacije možete naći na ovim stranicama:
PRINTO www.printo.it; www.printo.it/pediatric-rheumatology/
PRCSG www.prcsg.org
O kliničkim ispitivanjima u tijeku:
www.clinicaltrialsregister.eu/
www.clinicaltrials.gov
Dogovoreni planovi o razvoju novih lijekova u djece u Europi:
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129
Lijekovi odobreni za upotrebu u djece:
www.ema.europa.eu
http://labels.fda.gov http://labels.fda.gov