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

Terapija lekovima

Verzija 2016

Uvod

Ovaj odeljak pruža informacije o lekovima koji se uobičajeno koriste za lečenje dečjih reumatskih bolesti. Svaki odeljak je podeljen u 4 glavna dela.

Opis

Ovaj odeljak pruža opšte informacije o lekovima sa mehanizmom njihovog delovanja i očekivanim neželjenim efektima.

Doziranje/način primene

Ovaj odeljak pruža informacije o leku, obično u mg/kg/dan ili mg/m2 telesne površine, kao i informaicje o načinu primene (napr. tablete, injekcije, infuzije).

Neželjeni efekti

Ovaj odeljak pruža informacije o najčešćim, poznatim neželjenim efektima.

Glavne indikaicje u dečjim reumatskim bolestima

Ova j završni odeljak daje spisak dečjih reumatskih bolesti za koje je lek indikovan. Indikacija znači da je lek posebno ispitivan an za primenu kod dece i regulatorna tela kao što su Evropska agencija za lekove (EMA) ili Agencija za hranu i lekove (FDA) u Americi dozvoljavaju primenu kod dece. U izvesnim slučajevima Vaš lekar može da odluči da propiše lek iako zvanično nije odobren.

O pedijatrijskom zakonodavstvu, odobrenoj i neodobrenoj primeni lekova i perspektivama u terapiji

Do pre 15 godina svi lekovi koji su se koristili u lečenju dece sa JIA i drugim reumatskim bolestima nisu bili na adekvatan način ispitivani kod dece. To znači da su lekari propisivali lekove na osnovu ličnog iskustva ili ispitivanja koja su obavljena kod odraslih.

U prošlosti sprovođenje kliničkih istraživanja u dečjoj reumatologiji je bilo teško, pre svega zbog nedostatka finansijskih sredstava za takva istraživanja kod dece, kao i zbog nedostatka interesa od strane farmaceutskih kompanija zbog malog i neisplativog tržišta u pedijatrijskoj populaciji. Situacija se značajno promenila u poslednjih nekoliko godina. Razlog je uvođenje akta "Najbolja farmaceutika za decu" u SAD i posebnog zakona za razvoj lekova u pedijatriji (Pedijatrijska regulativa) u Evropskoj uniji (EU). Ove inicijative su primorale farmaceutske kompanije da proučavaju lekove za primenu kod dece.
Inicijativa SAD i EU , zajedno sa 2 velike intrenacionale mreže- Internacionalna organizacija za studije u pedijatrijskoj reumatologiji (PRINTO na www.printo.it) koja okuplja više od 50 zemalja širom sveta i Kolaborativna studijska grupa u pedijatrijskogj reumatlogiji (PRCSG na www.prcsg.org) sa sedištem u Severnoj Americi, imali su pozitivan uticaj na razvoj pedijatrijske reumatologije, naročito na razvoj novih načina lečenja kod dece sa JIA. Stotine porodica dece sa JIA koja su lečena u centrima širom sveta koji su uključeni u PRINTO ili PRCSG, uzelo je učešća u kliničkim studijama i na taj način omogućili oboleloj deci da se leče lekovima koji su specijalno proučavani zbog njih. Ponekad je učešće u tim studjama zahtevalo upotrebu placeba(tj. tableta ili infuzija bez aktivne substance) kako bi bili sigurni da ispitivani lek ne nanosi više štete nego što ima koristi.
Zahvaljujući ovom važnom projektu nekoliko lekova je odobreno upravo za lečenje dece sa JIA. To znači da su regulatorni organi kao što je FDA, EMA i nekoliko nacionalnih regulatornih organa revidirali naučne informacije do kojih se došlo kliničkim ispitivanjima i da su dozvolili farmaceutskim kompanijama da u uputstvu leka navedu da je on efikasan i bezbedan za primenu kod dece.
Lista lekova koji su specijalno odobreni za lečenje JIA uključuje: metotreksat, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab i kanakimumab.
Neki lekovi su u fazi istraživanja, tako da lekar može da Vas zamoli da Vaše dete učestvuje u takvoj studiji.
Postoje neki drugi lekovi koji zvanično nisu odobreni za primenu kod dece sa JIA, kao što su neki nesteroidni antireumatici, azatioprin, ciklosporin, anakinra, infliksimab, golimumab i certolizumab. Ti lekovi mogu biti korišćeni čak i bez dozvoljenih indikacija (tzv. nelicencirana upotreba) i Vaš doctor može da ih predloži, posebno ako nema drugih

terapijskih mogućnosti.

Privrženost lečenju

Privrženost lečenju je od najvećeg značaja za održanje dobrog zdravlja u kratkoročnom i dugoročnom smislu.
Privrženost lečenju i savetima lekara podrazumeva poštovanje toka lečenja koje je propisao Vaš lekar. To podrazumeva različite aspekte: dosledno pridržavanje režima uzimanja lekova, rutinske posete na klinici, redovno sprovođenje fizikalne terapije, laboratorijske analize idr. Sve ove nabrojane komponente su važne, jer se na osnovu njih formira komplementarni program koji treba da se suprostavi bolesti, da ojača telo Vašeg deteta i da ga održi zdravim. Učestalost i doziranje lekova određuje nivo leka u krvi, koji mora da bude na odgovarajućem nivou kako bi lek bio efikasan. Ukoliko se protokol ne poštuje nivo leka u krvi nije adekvatan, te se stvara mogućnost da zbog neefikasnosti leka dođe do pogoršanja bolesti. Kako bi se ovo izbeglo vrlo je važno da se lekovi redovno koriste kako je lekar propisao.
Najčešći razlog neuspeha lečenja je nepoštovanje i nesaradnja. Poštovanje i privrženost programu lečenja koje je propisao Vaš lekar i tim stručnjaka, u velikoj meri povećava šanse za postizanja remisije. Sprovođenje pojedinih faza protokola lečenja može biti prepušteno roditeljima ili starateljima. Ipak, važno je da se uverite da dete ima najboje uslove za dobar ishod lečenja. Vremenom kako dete raste i zalazi u tinejdžerske godine, saradnja sa lekarom postaje veoma važna. Tinejdžeri imaju otpor da sebe doživljavaju kao bolesnike i skloni su da izbegavaju uzimanje lekova. Posledica toga su rasplamsavanje bolesti koje se često dešava tokom tih godina. Saradnja i privrženost režimu lečenja, pruža najbolje šanse za postizanje remisije i poboljšanje kvaliteta života.

1. NSAIL – nesteroidni antireumatski lekovi

1.1. Opis

Nesteroidni antireumatski lekovi (NSAIL) su tradicionalno osnovni vid lečenja za mnoge dečje reumatske bolesti. Njihova uloga u lečenju raznih bolesti je vrlo važna. Oni deluju simptomski, protivupalno, antipiretski (snižavaju povišenu temperaturu), smanju bol (analgtsko dejstvo). Nazivaju se simptomski, jer ne utiču na tok bolesti, imaju

ograničen efekat na napredovanje bolesti, ali mogu da kontrolišu simptome koji su posledica upale.
Deluju tako što prvenstveno blokiraju enzim (ciklooksigenazu) važan za stvaranje supstanci koje se zovu prostagladini i koje pokreću proces zapaljenja. Ovi enzimi u organizmu imaju i važnu fiziološku ulogu u stvaranju prostaglandina koji štite želudačnu sluznicu, utiču na protok krvi kroz bubrege i dr. Na ovaj način se objašnjavaju neželjeni efekti koji nastaju upotrebom NSAIL (vidi dalje). Aspirin, iako jeftin i efikasan, danas se značajno manje koristi zbog svojih neželjenih efekata.
Najčešće korišćeni NSAIL su naproksen, ibuprofen i indometacin.
U poslednje vreme na tržištu se pojavila nova grupa NSAIL (COX2-inhibitori), ali je samo nekoliko lekova ispitivano kod dece (meloksikam i celekoksib). Ipak njihova primena još uvek nije raširena. Izgleda da ova vrsta lekova ima značajno manji broj neželjenih dejstava na želudac, pri čemu je terapijska efikasnost ista kao drugih NSAIL. COX-2 inhibitori su skuplji od uobičajenih NSAIL i još uvek je aktuelna rasprava o njihovoj relativnoj sigurnosti i efikasnosti u poređenju sa tradicionalnim NSAIL. Iskustva u primeni ovih lekova kod dece su veoma ograničena. U kliničkim studijama dokazano je da su meloksikam i celekoksib efikasni i sigurni za primenu kod dece. Postoje razlike u terapijskom odgovoru na različite NSAIL, tako da će jedan biti efikasan kod jednog deteta, dok drugi lek neće.

1.2 Doziranje /način primene

Da bi se ispoljila terapijska efikasnost NSAIL potrebno je da prođe 4-6 nedelja. S obzirom da NSAIL nisu lekovi koji menjaju tok bolesti, oni se koriste da umanje bol, ukočenost i povišenu temperaturu koja se javlja kod sistemskog oblika. NSAIL su dostupni u obliku sirupa i tableta.
Za primenu kod dece odobreni samo su neki NSAIL. Najčešće se koriste: naproksen, ibuprofen, indometacin, meloksikam i celekoksib.

Naproksen

Naproksen se propisuje u dozi od 10-20mg/kg dnevno, podeljen u 2 doze.

Ibuprofen

Ibuprofen se može dati deci uzrasta 6 meseci do 12 godina, u dozi od 30-40mg/kg/dan podeljen u 3-4 doze. Uobičajeno je da se počinje sa nižom dozom, a ako je potrebno, doza se postepeno povećava. Deca sa blažim oblikom bolesti leče se dozom od 20mg/kg/dan; veće doze od

40mg/kg/dan povećavaju rizik od neželjenih efekata; doze veće od 50mg/kg/dan se ne preporučuju, jer nisu ispitivane kod dece. Maksimalna doza je 2,4 g/dan.

Indometacin

Indometacin može propisati deci od 2-14 godina starost iu dozi od 2-3mg/kg/dan, podeljeno u 2-4 doze. Maksimalna doza je 4mg/kg/dan ili 200mg dnevno. Lek treba uzeti u toku ili neposredno posle obroka da bi se smanjio nadražaj na želudac.

Meloksikam

Meloksikam se može propisati deci od 2 godine i starijoj u dozi od 0,125mg/kg oralno jednom denvno , maksimalna doza je 7,5mg/dnevno. U kliničkim studijama nije dokazano da povećanje doze preko 0,125mg/dan rezultira većoj efikasnosti leka.

Celekoksib

Celekoksib se daje deci 2 godine i starijoj. Za decu težine 10-25kg doziranje je 50mg dva puta dnevno oralno; za decu težu od 25kg doziranje je 100mg oralno, 2 puta dnevno.
Kombinacija dva li više NSAIL se ne preporučuje.

1.3 Neželjeni efekti

NSAIL se obično dobro podnose i sporedni efekti se ređe javljaju nego kod odraslih. Promene u funkciji organa za varenje su najčešći neželjeni efekti, jer ovi lekovi oštećuju sluzokožu želuca i creva. Simptomi variraju od umerene nelagodnosti u stomaku posle uzimanja leka, do pojave ozbiljnih bolova i krvarenja, što se može ispoljiti kao pojava crne ili prolivaste stolice. Toksično delovanje na organe za varenje kod dece nije u potpunosti dokazano i uopšteno se smatra da su ova neželjena dejstva značajno ređe nego u odraslih osoba. Roditeljima i deci treba preporučiti da ove lekove uvek uzimaju u toku obroka, kako bi se smanjio rizik od oštećenja sluznice. Za sada nema zvaničnih preporuka o primeni lekova koji smanjuju nivo kiseline u želucu (antacidi), antagonista receptora histamina 2- misoprostol i inhibitora protonske pumpe u cilju profilakse ozbiljnih komplikacija u gastrointestinalnom traktu sa hroničnim artritisom kod dece. Neželjeni efekti na jetru podrazumevaju povećanje aktivnosti jetrenih enzima, ali to obično nije od većeg značaja, osim kod korišćenja aspirina.
Komplikacije na bubrezima su izuzetno retke i sreću se samo kod dece kod koje je predhodno postojao poremećaj funkcije bubrega, srca, ili

jetre.
Kod dece sa sistemskim oblikom JIA, NSAIL (kao i drugi lekovi) mogu da budu okidač sindroma aktivacije makrofaga, stanje prekomerne aktivacije imunog sistema, koje potencijalno može da ugrozi život bolesnika.
NSAIL mogu da utiču na proces zgrušavanja krvi, ali ovo nije od većeg kliničkog značaja, osim kod dece koja već imaju neki poremećaj koagulacije. Aspirin može značajnije da utiče na proces zgrušavanja krvi. Zato se ovaj njegov efekat upravo koristi u lečenju bolesti koje dovode do ubrzanog zgrušavanja krvi i pojave tromboza (proces patološkog formiranja ugrušaka u krvnim sudovima). U ovim slučajevima aspirin u malim dozama je lek izbora. Indometacin može biti koristan u stanjima visoke temperature kod bolesnika sa sistemskim oblikom, kada drugi lekovi nisu bili efikasni.

1.4 Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima
NSAIL se mogu koristiti u svim reumatskim bolestima dece.

2. Ciklosporin

2.1 Opis
Ciklosporin A je imunosupresivni lek, koji je prvi put primenjen za sprečavanje odbacivanja presađenih organa, kod bolesnika koji su bili podvrgnuti transplantaciji, ali sada se koristi i u reumatskim bolestima dece. Ovaj lek je moćan inhibitor grupe belih krvnih zrnaca koji igraju glavnu ulogu u imunološkom odgovoru.

2.2 Doziranje/način primene
Lek je dostupan u obliku sirupa i tableta i daje se u dozi od 3-5mg/kg/dan podeljeno u 2 doze.

2.3 Neželjeni efekti
Neželjeni efekti ovog leka su prilično česti, posebno kod primene visokih doza, što može da ograniči njegovu primenu. U neželjene efekte spadaju: oštećenje bubrežne funkcije, visok krvni pritisak, oštećenje

funkcije jetre, otok desni, povećana maljavost po telu, mučnina i povraćanje.
Lečenje ciklosporinom zahteva redovne kontrole lekara i laboratorijske analize, kako bi se na vreme oučili neželjeni efekti. Neophodno je redovno kontrolisati krvni pritisak kod kuće.

2.4 Glavne indikaicje u dečjim reumatskim bolestima

Sindrom aktivacije makrofaga

Juvenilni dermatomiozitis

3. Intravenski imunoglobulini

3.1 Opis

Imunoglobulin je sinonim za antitelo. Intravenski imunoglobulini (IVIG) dobijaju se izdvajanjem iz velikih količina ljudske plazme dobijene od zdravih davalaca. Plazma je tečna komponenta krvi. IVIG se koriste u lečenju dece koja imaju urođeni nedostatak stvaranja antitela. Mehanizam njihovog dejstva još uvek nije dovoljno poznat i razlikuje se u različitim situacijama. Dokazano je da IVIG imaju dobar terapijski efekat u lečenju nekih autoimunskih i reumatskih bolesti.

3.2 Doziranje/način primene

IVIG se daju kroz intravensku infuziju, a doziranje zavisi od vrste bolesti.

3.3 Neželjeni efekti

Neželjeni efekti su retki i uključuju pojavu anafilaktoidne (alergijske) reakcije, bol u mišićima, temperaturu i glavobolju u toku infuzije, glavobolju i povraćanje (zbog nadražaja moždanica) u prvih 24h posle infuzije.
Navedeni neželjeni efekti se spontano povlače. Kod nekih bolesnika, posebno onih koji imaju Kavasakijevu bolest i hipoalbuminemiju, može se javiti ozbiljna hipotenzija (nizak krvni pritisak) u toku primene IVIG. Takve bolesnike treba brižljivo da kontroliše iskusan tim lekara.
Primenom IVIG ne može se preneti virus side, hepatitisa ili drugi poznati

virusi.

3.4 Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima

Kavasakijeva bolest
Juvenilni dermatomiozitis

4. Kortikosteroidi

4.1 Opis

Kortikosteroidi (KS) su velika grupa različitih hemijskih supstanci (hormona) koji se stvaraju u ljudskom organizmu. Iste ili slične supstance dobijaju se i sintetičkim putem i koriste za lečenje različitih patoloških stanja, uključujući i dečje reumatske bolesti.
Steroidi koji se propisuju deci radi lečenja, nisu isti kao preparati koje koriste sportisti radi povećanja fizičkih sposobnosti.
Puno ime steroida koji se koriste u lečenju su glikokortikosteroidi ili skraćeno kortikosteroidi (KS). To su vrlo moćni lekovi koji deluju ubrzo nakon davanja na smirivanje upalnog procesa i utiču na imunološke reakcije preko vrlo kompleksnih mehanizama. Obično se koriste za postizanje brzog kliničkog poboljšanja pre nego što počnu da deluju drugi lekovi koji se uključuju u dugotrajno lečenje.
Pored imunosupresivnog i protivupalnog delovanja, ovi preparati su uključeni u regulaciju velikog broja drugih procesa u organizmu, kao što su funkcija kardiovaskularnog sistema, reakcija na stres, metabolizam vode, šećera i masti, regulacija krvnog pritiska i dr.
Pored značajnih terapijskih efekata koje imaju, ovi preparati dovode i do pojave većeg broja neželjenih efekata, posebno kada se dugotrajno uzimaju. Iz ovog razloga neophodno je da dete koje koristi KS u terapiji bude pod stalnom kontrolom lekara koji ima iskustva u lečenju određene bolesti upotrebom ovih lekova, kako bi se smanjila učestalost neželjenih efekata.

4.2 Doziranje/način primene

Kortikosteroidi se mogu primeniti sistemski (kao tablete ili intravenska infuzija) ili se mogu dati lokalno (u obliku injekcija u zglob, ili lokalno na kožu, ili u oko kao kapi, u slučaju uveitisa).

Doza i način davanja leka zavise od vrste i težine određene bolesti. Visoke doze, posebno kad su date putem injekcije, imaju vrlo snažan efekat i deluju vrlo brzo.
Tablete mogu da sadrže različitu količinu leka. Najčešće se koriste prednizon ili prednizolon.
Ne postoji opšte prihvaćeno pravilo o doziranju i vremenskim intervalima u kojima treba davati lek.
Uzimanje dnevne doze (obično ujutro) maksimalno do 2mg/kg/dan (maksimalno 60mg/dan) ili svakog drugog dana (alternativno davanje) ređe dovodi do neželejnih efekata. Ali je manje terapijski efikasan način primene od podele celokupne doze leka u dva dela u toku dana, što je nekad neophodno kako bi se postigla kontrola aktivnosti bolesti. U težim oblicima bolesti, najveći broj lekara odlučuje se za primenu visokih doza metil-prednizolona koje se daju u vidu infuzije u venu, obično jednom dnevno u toku nekoliko dana za redom (do 30mg/kg/dan, maksimalno 1g dnevno) u bolničkim uslovima.
Ponekad je neophodno davati intravenski manje količine leka kada postoji sumnja da se lek ne apsorbuje dovoljno iz creva, nakon oralne primene.
Terapija izbora u JIA je injekcija dugodelujućeg leka (depo preparat KS) u zapaljene zglobove (intraartikulno). Depo preparati (obično se koriste triamcinolon hexacetonid) imaju aktivnu supstancu steroida vezanu za kristale, koji se posle davanja injekcije u zglob postepeno šire po unutrašnjoj površini zgloba i polako je tokom vremena oslobađaju. Na ovaj način postiže se produžen antizapaljenski efekat leka.
Dužina pozitivnog terapijskog delovanja leka je različita, ali kod većine bolesnika traje nekoliko meseci. Na ovaj način se može lečiti jedan ili više zglobova uz upotrebu individualnog oblika analgezije: lokalna analgezija (anestetik koji deluje na kožu u vidu krema ili spreja), lokalne anestezije, sedacije (midazolam, hloral hidrat) ili opšte anestezije, zavisno od broja zglobova i uzrasta bolesnika.

4.3 Neželjeni efekti

Dva glavna oblika neželjenih efekata KS nastaju zbog dugotrajnog uzimanja visokih doza ili zbog naglog prekida lečenja. Ukoliko se steroidi koriste neprekidno, duže od nedelju dana, sa njihovim uzimanjem se ne sme prestati naglo, jer to može da dovede do pojave ozbiljnih problema. Ovi problemi nastaju zbog nedovoljnog stvaranja

sopstvenih steroidnih hormona u telu, što nastaje kao posledica uzimanja sintetičkih KS, tj. leka. Efikasnost, vrsta i težina neželjenih efekata je individualna i stoga se ne mogu predvideti.
Neželjeni efekti su obično direktno povezani sa dozom i načinom davanja leka, tako da ista ukupna doza leka može izazvati više neželjenih efekata ukoliko se lek daje 2 puta dnevno, umesto u jednoj jutarnjoj dozi. Glavni vidljivi neželjeni efekti su: povećanje osećaja gladi koja se teško kontroliše, što dovodi do povećanja telesne mase i pojave strija po koži. Potrebna je uravnotežena dijeta koja sadrži malo masti i šećera, sa puno vlaknaste hrane što može da pomogne da se kontroliše telesna masa. Pojava bubuljica (akni) na licu sprečava se upotrebom dermatoloških preparata. Mogu se javiti problemi sa spavanjem i promenom raspoloženja sa pojavom potištenosti ili razdražljivosti. Dugotrajna primena KS dovodi do zaustavljanja rasta. Da bi se ovi efekti izbegli, lekari nastoje da propisuju KS u najkraćem mogućem periodu i u najmanjoj dozi. Doziranje ispod 0,2mg/kg/dan (ili maksimalno 10mg/dan, nekad i niže) ne utiče na rast.
Odbrana protiv infekcija obično je oslabljenja, što za posledicu može imati češću pojavu ili teže oblike infekcija, u zavisnosti od stepena imunosupresije. Infekcija ovčijim boginjama može imati vrlo nepovoljan i komplikovan tok kod dece koja su na imunosupresivnoj terapiji. Zato je vrlo važno da se odmah obavesti izabrani lekar, ukoliko ukoliko se pojave prvi znaci infekcije, ili ukoliko je bilo u bliskom kontaktu sa nekim ko je imao ovčje boginje.
U zavisnosti od pojedinačne situacije, lekar će odlučiti da li dete treba da dobije gotova antitela protiv infekcije virusom ovčijih boginja i/ili antivirusne lekove.
Pažljivom kontrolom deteta može na vreme da se otkrije najveći broj prikrivenih neželjenih efekata. U ovu grupu neželjenih efekata spada gubitak koštane mase sa povećanom sklonošću za pojavu preloma (osteoporoza). Osteoporoza može se dokazati i pratiti upotrebom specijalne tehnike koja se naziva osteodenzitometrija. Veruje se da dovoljan unos kalcijuma (oko 1000 mg /dan) i vitamina D može biti koristan da uspori nastanak i razvoj osteoporoze.
Neželjeni efekti na očima uključuju pojavu zamućenja sočiva (katarakte) i povećanog očnog pritiska (glaukom). Ukoliko se pojavi povećan krvni pritisak (hipertenzija) neophodno je uvesti dijetu sa smanjenim unosom soli. Ponekad može doći do povećanja nivoa šećera u krvi, sa razvojem steroidnog dijabetesa, pa je tada neophodna primena dijete sa malo

masti i šećera.
Intraartikulne injekcije retko daju neželjene efekte. Postoji rizik od "curenja" leka iz zgloba i kao posledica nastaje lokalna atrofija kože ili kalcifikacije. Rizik od razvoja infekcije nakon davanja injekcije u zglob je izuzetno mali (oko 1/10000 intrartikulnih injekcija kad ih obavlja iskusan lekar).

4.4 Glavne indikaicje u pedijatrijskoj reumatologiji

Kortikosteroidi se koriste u svim dečjim reumatskim bolestima. Uobičajeno se koriste u najkraćem mogućem vremenskom periodu i u najnižoj mogućoj dozi.

5. Azatioprin

5.1 Opis

Azatioprin je lek koji smanjuje imunski odgovor organizma.
On deluje tako što utiče na stvaranje dezoksiribonukleinske kiseline - DNK (belančevina u jedru), proces koji obezbeđuje stalnu deobu ćelija u organizmu. Ovim lekom se postiže inhibicija (kočenje) imunoloških funkcija, tako što što on onemogućava sazrevanje jedne vrste belih krvnih ćelija (limfocita).

5.2 Doziranje/način primene

Lek se primenjuje oralno u dozi od 2-3mg/kg/dan, do maksimalne doze od 150mg/dan.

5.3 Neželjena dejstva

lako se podnosi bolje od ciklofosfamida može imati neželjene efekte zbog čega je neophodna stalna kontrola. Toksični efekti na sistem za varenje (pojava ulceracija u ustima, mučnina, povraćanje, proliv, bol u gornjem delu stomaka) su vrlo retki. Toksično delovanje na jetru je takođe retko. Može doći do smanjenja broja belih krvnih zrnaca (leukopenija) i u većini slučajeva to zavisi od doze leka. Nešto ređe se sreće smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca i krvnih pločica. Oko 10% bolesnika ima veći rizik od hematoloških komplikacija (citopenije, ili

smanjenje belih, crvenih krvnih zrnaca, ili krvnih pločica) usled genetskog defekta (delimičan nedostatak tiopurin metil transferaze-TPMT, poznat i kao genetski polimrfizam). To može da se proveri pre početka lečenja i kontrola laboratorijskih analiza treba da se uradi 7-10 dana nakon uvođenja leka, a zatim redovno mesečno ili dvomesečno. Dugotrajno uzimanje azatioprina teoretski može da bude udruženo sa povećanim rizikom od pojave malignih bolesti, ali za sada ne postoje pouzdani dokazi za to.
Kao i kod drugih lekova koji smanjuju imunološki odgovor, terapija ovim lekom povećava sklonost infekcijama, tako da je infekcija herpes zoster virusom posebno česta.

5.4 Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima

Juvenilni sistemski eritemski lupus
Neki oblici dečjih vaskulitisa

6. Ciklofosfamid

6.1 Opis

Ciklofosfamid je imunosupresivni lek koji smanjuje zapaljensku reakciju i suprimira imunološki odgovor. Deluje tako što utiče na proces umnožavanja ćelija i sprečava sintezu DNK. Posebno je efikasan u delovanju na krvne ćelije, ćelije kose i organa za varenje koje se stalno aktivno dele (ćelije kojima stalno treba nova količina DNK za deobu). Efekat delovanja leka na supresiju imunskog odgovora ogleda se u smanjenju broja i funkcije limfocita. Ciklofosfamid se koristi za lečenje nekih vrsta karcinoma. Kod bolesnika sa reumatskim bolestima, kod kojih se koristi kao povremena terapija, ima manje neželjenih efekata nego kod bolesnika sa malignim bolestima.

6.2 Doziranje/način primene

Ciklofosfamid se daje oralno (1-2 mg/kg/dan) ili mnogo češće intravenski (obično mesečno u pulsnoj dozi od 0,5-1,0 g/m2 tokom 6 meseci, a zatim 2 pulsa svaka 3 meseca, ili pulsevi od 500mg/m2 svake 2 nedelje, ukupno 6 infuzija).

6.3 Neželjeni efekti

Ciklofosfamid je lek koji značajno smanjuje imunitet i ima nekoliko neželjenih efekata koji zahtevaju stalno laboratorijsko praćenje. Najčešći su mučnina i povraćanje, kao i privremeni gubitak kose. Izrazito smanjenje broja belih krvnih ćelija i trombocita može zahtevati smanjenje doze leka ili njegovo privremeno isključivanje iz terapije. Može da dođe do oštećenja sluznice mokraćne bešike (pojava krvi u mokraći), ali je to mnogo češće ukoliko se lek uzima oralno, nego kada se daje intravenski. Da bi se izbegla ova komplikacija neophodno je da bolesnik unosi velike količine tečnosti. Nakon intravenske infuzije daje se velika količina tečnosti kako bi se organizam očistio od leka. Uzimanje leka u dugom vremenskom periodu, povećava rizik od steriliteta i pojave malignih bolesti. Ova dva neželjena efekta direktno zavise od ukupne, kumulativne doze leka koju je bolesnik dobio tokom godina.
Ciklofosfamid smanjuje imunološku odbranu organizma i zato značajno povećava rizik za pojavu infekcija, posebno ukoliko se daje u kombinaciji sa drugim lekovima koji utiču na imunitet, kao što su velike doze kortikosteroida.

6.4 Glavne indikaicje u dečjim reumatskim bolestima

Juvenilni sistemski eritemski lupus
Neki oblici sistemskih vaskulitisa

7. Metotreksat

7.1 Opis

Metotreksat je lek koji se već duži niz godina koristi kod dece za lečenje različitih reumatskih bolesti. Prvobitno je korišćen kao lek protiv raka, zbog svoje sposobnosti da usporava deobu ćelija (proliferaciju).
Ovaj efekat leka ispoljava se samo kod primene visokih doza. Upotrebljen u malim, povremenim dozama, metotreksat ispoljava svoj protivupalni efekat drugačijim mehanizmima. Kada se daje u malim dozama većina neželjenih efekata ovog leka se ne ispoljava, ili su efekti krajnje blagi i lako se mogu uočiti i lečiti.

7.2 Doziranje/način primene

Metotreksat je na tržištu dostupan u dva glavna oblika: tablete i rastvor za injekcije. Dozira se jednom nedeljno, istog dana u nedelji. Uobičajena doza leka je 10-15mg/m2/nedeljno (maksimalno 20mg/nedeljno). Dodatak folne ili folinske kiseline 24h nakon primene smanjuje učestalost nekih neželjenih efekata.
Način davanja leka, kao i dozu određuje lekar u zavisnosti od težine bolesti svakog bolesnika.
Tablete se mnogo bolje resorbuju ukoliko se uzimaju pre obroka, najbolje sa vodom. Injekcije se mogu davati potkožno, slično insulinskim injekcijama, ali se mogi davati i u mišić ili retko u venskim putem.
Lek dat kao injekcija značajno se bolje resorbuje i izaziva znatno manje stomačnih tegoba. Lečenje metotreksatom obično je dugotrajno. Najveći broj lekara preporučuje da se terapija nastavi još 6-12 meseci nakon što se bolest smiri tj. postigne remisija.

7.3 Neželjeni efekti

Najveći broj dece koja koriste metotreksat ima vrlo malo neželjenjih efekata, koji uključuju mučninu i nelagodnost u stomaku. Ovo se može izbeći, ukoliko se lek uzima tokom noći. Upotrebom vitamina folna kiselina može se sprečiti pojava ovih neželjenih efekta.
U nekim slučajevima upotreba lekova protiv mučnine i/ili promena načina uzimanja leka (injekcije umesto tableta) može sprečiti pojavu stomačnih tegoba. Neželjeni efekti se mogu manifestovati kao afte u ustima ili ili ređe kao ospa po koži. Kašalj i otežano disanje vrlo se retko sreću kod dece. Uticaj na smanjenje broja krvnih ćelija, ako se javi, uglavnom je blagog stepena. Oštećenje funkcije jetre sa dugotrajnim posledicama (fibroza jetre) izrazito je retka kod dece, jer drugi predisponirajući faktori kao što je konzumacija alkohola, kod dece nisu prisutni.
Lečenje metotreksatom se prekida ukoliko su enzimi jetre povišeni, a započinje ponovo kada se oni vrate u granice normalnih vrednosti. Zato su neophodne redovne laboratorijske kontrole. Rizik od infekcija nije povećan kod dece koja se leče metotreksatom.
Ako je Vaše dete adolescent neke druge činjenice mogu da budu od posebne važnosti. Ovo uključuje strogu zabranu konzumiranja alkohola, jer on značajno povećava toksičnost leka na jetru. Pored ovoga,

metotreksat može da naškodi razvoju ploda u toku trudnoće, pa je neophodno preduzeti mere kontracepcije ukoliko je adolescent seksulano aktivan.

7.4 Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima

Juvenilni idiopatski artritis
Juvenilni dermatomiozitis
Juvenilni sistemski eritemski lupus
Lokalizovana skleroderma

8. Leflunomid

8.1 Opis

Leflunomid je alternativna terapija za bolesnike koji ne reaguju ili ne podnose metotreksat. Iskustvo sa ovim lekom u terapiji hroničnih artritisa dece, je oskudno i lek nije odobren za lečenje JIA od strane regulatronih organa.

8.2 Doziranje/način primene

Deca sa težinom manjom od 20 kg dobijaju 100mg leflunomida oralno prvi dan, a nakon toga je doza održavanja 10mg svakog drugog dana. Deca težine 20-40kg dobijaju 100mg leflunomida tokom 2 dana, a nastavlja se sa dozom od 10mg dnevno. Deca težine preko 40kg dobijaju leflunomid 100mg dnevno tokom 3 dana, a nastavlja se sa 20mg/dan.
Pre početka lečenja potrebno je uraditi test na trudnoću kod adolescentkinja i mladih žena, jer leflunomid ima teratogeni efekat (može da izazove malformacije ploda), a tokom lečenja se savetuje kontracepcija.

8.3 Neželjeni efekti

Dijareja, mučnina, povraćanje su glavni neželjeni efekti. U slučaju toksičnosti potrebna je primena holestiramina pod medicinskim nadzorom.

8.4 Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima

Juvenilni idiopatski artritis (lek nije odobren za primenu kod dece sa JIA)

9. Hidroksihlorokvin

9.1 Opis

Hidroksihlorokvin se prvobitno koristio za lečenje malarije. Kasnije je pokazano da ovaj lek utiče i na različite imunološke procese.

9.2 Doziranje/način primene

Uzima se u obliku tableta do 7mg/kg/dan sa hranom ili čašom mleka.

9.3 Neželjeni efekti

Hidroksihlorokvin se obično dobro podnosi. Problemi od strane organa za varenje, uglavnom mučnina, su blagi. Ozbiljan neželjeni efekat je toksično delovanje na oči. Hidroksihlorokvin se nakuplja u delu oka koji se zove mrežnjača (retina) i tu se zadržava dugo vremena i posle prestanka uzimanja leka.

Ove promene su retke, ali mogu da izazovu slepilo, čak i kad se prekine terapija. Problemi sa očima su vrlo retki prilikom upotrebe preporučene doze leka.

Rano otkrivanje ove komplikacije sprečava gubitak vida, ukoliko se prekine uzimanje leka. Zato su neophodni periodični oftalmološki pregledi, mada nije pouzdano utvrđeno koliko često ih treba ponavljati s obzirom da se u reumatskim bolestima lek uzima u malim dozama.

9.4 Glavne indikacije u reumatskim

Juvenilni dermatomiozitis

Juvenilni sistemski eritemski lupus

10. Sulfasalazin

10.1. Opis

Sulfasalazin je dobijen kombinacijom anti-bakterijskog i anti-zapaljenskog leka. Prvi put je primenjen pre mnogo godina kada se smatralo da je reumatoidni artritis izazvan infekcijom. Iako je utvrđeno da ovo nije tačno, pokazano je da sulfasalazin efikasan u lečenju nekih oblika artritisa kao i hroničnih upala creva.

10.2 Doziranje/način primene

Sulfasalazin se daje oralno u dozi od 50mg/kg/dan, maksimalno 2g dnevno.

10.3 Neželjeni efekti

Neželjeni efekti nisu retki i zahtevaju periodične laboratorijske kontrole. Najčešći neželjeni efekti su gastrointestinalne tegobe (gubitak apetita, mučnina, povraćanje, proliv), alergijske promene po koži, toksični efekti na jetru (povišena aktivnost transaminaza), smanjenje broja krvnih ćelija, smanjeno stvaranje imunoglobulina.
Ovaj lek nikada ne treba davati u sistemskom obliku JIA i juvenilnom sistemskom eritemskom lupusu, jer može izazvati ozbiljno pogoršanje bolesti ili sindrom aktivacije makrofaga.

10.4 Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima

Juvenilni idiopatski artritis (prvenstveno podgrupa entezitis povezan sa artritisom)

11. Kolhicin

11.1 Opis

Kolhicin je poznat vekovima i dobija se iz sasušenog semena kolhikuma, biljke koja pripada familiji Lileaceae. Ova supstanca blokira funkcije različitih belih krvnih ćelija i tako utiče na proces zapaljenja.

11.2 Doziranje/način primene

Daje se oralno, obično u dozi 1-1,5mg/dan. U nekim slučajevima potrebno je dati veće doze (2-2,5mg/dan). Vrlo retko lek se može dati

intravenskim putem.

11.3 Neželjeni efekti

Najčešći neželjeni efekti su od strane gastrointestinalnog trakta. Proliv, mučnina, povraćanje i povremeni stomačni grčevi mogu da se spreče upotrebom dijete bez mlečnog šećera-laktoze. Neželjeni efekti su znatno blaži ili ih nema, ako se smanji doza leka.
Kada prestanu neželjeni efekti, prelazi se na postepeno povećanje doze na predhodni nivo. Zbog mogućnosti pada broja krvnih ćelija, neophodne su periodične kontrole krvne slike.
Slabost mišića (miopatija) može da se pojavi kod bolesnika koji već imaju probleme u funkciji bubrega i/ili jetre, ali odmah po prestanku uzimanja leka ovi simptomi nestaju.
Drugi vrlo retki neželjeni efekat je periferna neuropatija (izmenjena funkcija perifernih nerava) koja se sporo povlači, čak i posle prestanka uzimanja leka. Ponekad može da se javi ospa po koži i gubitak kose.
Znaci teškog trovanja lekom sreću se kod uzimanja velikih količina, kada je neophodno bolničko lečenje. Bolesnici se sporo oporavljaju od ovog trovanja, a ishod lečenja je krajnje neizvestan i ponekad fatalan. Zato roditelji moraju da vode računa da lek ne bude na dohvat maloj deci. Terapija kolhicinom u slučaju porodične mediteranske groznice primenjuje se čak i u vreme trudnoće uz konsultaciju sa ginekologom.

11.4 Glavne indikaicje u dečjim reumatskim bolestima

Porodična mediteranska groznica
Druge forme autoinflamatornih stanja uključujući i povratni perikarditis.

12. Mikofenola mofetil

12.1 Opis

U nekim dečjim reumatskim bolestima deo imunskog sistema je preterano aktivan. Mikofenolat mofetil inhibira proliferaciju (razmnožavanje) B i T limfocita (specifičnih belih krvnih zrnaca), drugim rečima ovaj lek smanjuje stepen razvoja nekih ćelija koje učestvuju u imunom odgovoru. Zbog načina delovanja dejstvo mikofenolat mofetila počinje kasnije , tek nakon nekoliko nedelja.

12.2 Doziranje/način primene

Lek se daje u obliku tableta ili praška koji se rastvara u vodi 1-3g/dan. Preporuka je da se lek uzima između obroka, pošto hrana može da uspori apsorpciju leka iz creva. Ako je doza preskočena, ne sme se uzimati dupla doza u narednom terminu. Lek treba čuvati u zatvorenom, originalnom pakovanju. Idelano bi bilo da se odredi koncentracija leka u krvi, analizom nekoliko uzoraka krvi koji su uzeti istog dana, u različito vreme. Na ovaj način doza može da se koriguje individulano prema pacijentu.

12.3 Neželjeni efekti

Najčešći neželjeni efekat je gastrointestinalna nelagodnost koja se sreće kod 10-30% bolesnika, posebno na početku lečenja. Takođe su prisutne dijareja, mučnina, povraćanje ili zatvor. Ako neželjeni efekti traju, treba razmisliti o redukciji doze, ili se lek može zameniti sličnim preparatom (mifortik). Može doći do sniženja belih krvnih zrnaca i/ili krvnih pločica i u tom slučaju lek treba privremeno isključiti iz terapije Zato su neophodne redovne laboratorijske kontrole.
Mikofenola mofetil može da poveća rizik od pojave infekcija. Lek koji utiče na imuni sistem može da dovede do abnormalnog odgovora na žive vakcine. Zato dete ne sme da primi žive vakicne, kao što je vakcina protiv malih boginja. Obavezno se treba konsultovati sa lekarom pre vakcinacije i pre putovanja u inostranstvo. Trudnoća se ne preporučuje tokom lečenja ovim lekom.
Potrebni su redovni pregledi (mesečno) i rutinske laboratorijske analize krvi i urina da bi se procenila efikasnost i uočili mogući neželjeni efekti.

12.4 Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima

Juvenilni sistemski eritemski lupus

13. Biološki lekovi

Poslednjih godina otvorene su nove perspektive u terapiji JIA uvođenjem bioloških lekova. Lekari koriste ovaj izraz za lekove koji su dobijeni biološkim inžinjeringom, koji su za razliku od metotreksata i

leflunomida, primarno su usmereni prtiv specifičnih molekula (faktor nekroze tumora-TNF, interleukin 1 ili 6, antagonist na receptor T ćelija). Dokazano je da biološki lekovi imaju snažan efekat na blokadu upalnog procesa koji je tipičan za JIA. Daans posotji nekoliko bioloških lekova i većina su specijalno odobrena za primenu u JIA.
Biološki lekovi su vrlo skupi. Biosimilarsi su razvijeni u iste svrhe. Nakon što istekne patent za biološki lek, sličan lek, ali znatno jeftiniji, može da bude primenjen umesto originalnog biolškog leka.
Generalno, biološki lekovi povećavaju rizik od infekcija. Zato je važno pružiti pacijentu/roditelju informacije i preduzeti profikaltičke mere, kao što je vakcinacija (imajući u vidu da su žive vakcine preporučene isključivo pre početka lečenja, dok se druge vakcine mogu primeniti i tokom lečenja). Otkrivanje tuberkuloze (kožni test ili PPD) je takođe obavezna kod bolesnika kod kojih se planira biološka terapija. Kad se neka infekcija pojavi, biološki lek se mora privremeno obustaviti. Međutim, o prekidu bi trebalo odlučiti u konsulataciji sa lekarom i to je uglavnom od slučaja do slučaja.
Za moguću povezanost sa tumorima, vidi odeljak o anti TNF dalje.
Informacije koje se tiču primene biološkog leka u trudnoći su vrlo ograničene, ali je opšta preporuka da se primena leka obustavi. Procena treba da se odnosi od slučaja do slučaja.
Rizici povezani sa primenom drugih bioloških lekova su slični onima o kojima je bilo reči u vezi sa primenom anti TNF lekova, međutim broj bolesnika je mali i vreme njihove primene je kratko. Uočena je pojava nekih komplikacija, mada se čini da je to više povezano sa osnovnom bolešću (sindrom aktivacije makrofaga i sistemski oblik JIA) nego sa primenom leka. Bol nakon primene leka koji zahteva prekid terapije uglavnom se sreće kod anakinre. Anafilaktičke reakcije su mahom uočene kod intravenske primene lekova.

13.1 Anti TNF lekovi

Anti TNF lekovi slektivno blokiraju TNF molekul koji je ključni posrednik u upalnom procesu. Oni se koriste samostalno ili u kombinaciji sa metotreksatom i vrlo su efikasni kod većine bolesnika. Njihov efekat je vrlo brz, a pokazano je da je bezbednost pouzdana najmanje tokom par godina lečenja (vidi dalje odeljak o bezbednosti). Međutim, potrebno je duže praćenje kako bi se ustanovli dugoročni neželjeni efekti. Primena bioloških lekova za JIA, uključujući nekoliko vrsta blokatora TNF, široko

je rasprostranjena. Oni se razlikuju u pogledu učestalosti i načina primene. Etanercept se daje supkutano jednom ili dva puta nedeljno, adalimumab supkutano svake 2 nedelje i infliksimab mesečno intravenskom infuzijom. Drugi biološki lekovi su u fazi istraživanja (napr. golimumab i certolizumab pegol).
Gnerelano, anti TNF se primenjuju kod većine grupa JIA, sa izuzetkom sistemskog oblika, gde se koriste drugi biološki lekovi, kao što su anti IL-1 (anakinra i kanakimumab) i anti IL-6 (tocilizumab). Trajni oligoartritis se ne leči biološkim lekovima. Primena ovih lekova mora da bude pod strogim medicinskim nadzorom, kao što važi i za sve lekove druge linije.
Svi lekovi imaju snažan protivupalni efekat koji traje onoliko dugo koliko se primenjuju. Neželjeni efekti se prevashodno manifestju kao povećana sklonost infekcijama, posebno tuberkulozi.
U slučaju pojave ozbiljnih infekcija primena leka se obustavlja. U retkim slučajevima primena ovih lekova može dovesti do razvoja neke druge autoimune bolesti pred artritisa. Nema dokaza da ovi lekovi povećavaju sklonost ka malignim bolestima.
Pre nekoliko godina, Agencija za hranu i lekove (FDA) skrenula je pažnju na moguće povećanje učestalosti tumora (posebno limfoma) koje je udruženo sa dužom primenom ovih lekova. Za sada nema naučnih dokaza da je takav rizik opravdan, mada se skreće pažnja da su autoimunske bolesti po svojoj prirodi povezane sa povećanjem stope obolevanja od malignih bolesti (kao što je primećeno kod odraslih). Važno je da lekari razgovaraju sa porodicom o tom riziku i bezbednosnom profilu ovih lekova.
Pošto je iskustvo sa TNF inhibitorima od nedavno, podaci o bezbednosti leka još uvek nisu potpuni. Sledeći odeljak opisuje anti TNF lekove koji su trenutno dostupni.

13.1.1. Etanercept

Opis Etanercept je blokator receptora anti TNF molekula, što znači da lek sprečava vezivanje između TNF i njegovog receptora na upalnim ćelijama i na taj način blokira, ili smanjuje upalni proces koji je u osnovi juvenilnog idiopaktsog artritisa.

Doziranje/način primene Etanercept se daje kao supkutana injekcija, ili 0,8mg/kg, maksimalno 50mg/nedeljno, ili dva puta nedeljno (0,4 mg/kg, maksimalno 2x 25mg nedeljno). Bolesnike kao i članove

porodice treba da podsticati da sami sebi daju injekcije.

Neželjeni efekti Može se javiti lokalna reakcija (crvenilo, svrab, otok) na mestu injekcije, ali je obično kratkog trajanja i blagog intenziteta.

Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima Juvenilni idiopatski artritis sa poliartikulnim tokom kod dece kod kojih metotreksat i drugi lekovi nisu pokazali zadovoljavajući efekat. Koristi se (ali bez jasnih dokaza) za lečenje uveitisa udruženog sa JIA kada metotreksat i lokalna GK terapija nije bila zadovoljavajuća.

13.1.2. Infliksimab

Opis Infliksimab je himerično monoklonsko antitelo (deo molekula je sintetisan od mišjih proteina). Monoklonska antitela se vezuju za TNF molekul, na taj način blokiraju i smanjuju upalni proces, koji je u osnovi juvenilnog idiopatskog artritisa.

Doziranje/način primene Infliksimab se daje intravenski u bolničkim uslovima, obično svakih 8 nedelja (6mg/kg u jendoj infuziji), u kombinaciji sa metotreksatom da smanji neželjene efekte.

Neželjeni efekti Tokom infuzije mogu se javiti alergijske reakcije, počevši od blagih reakcija (gubitak vazduha, crvenilo po koži, svrab) čije je lečenje lako, do ozbiljnih alergijskih reakcija sa niskim pritiskom (hipotenzijom) sa mogućnošću šoka. Ove alergijske reakcije se češće javljau nakon prve infuzije i posledica su imunizacije protiv dela molekula koji je mišjeg porekla. Ako se jave navedene reakcije primena leka se obustavlja. Primena nižih doza (3mg/kg u jednoj infuziji) mada je efikasna, obično je udružena sa većom učestalošću neželjenih efekata koji takođe mogu da budu ozbiljni.

Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima Infliksimab nije odobren za primenu u JIA i za sada se koristi nelincenciran (tj. JIA nije odobrena indikacija).

13.1.3 Adalimumab

Opis Adalimumab je monoklonsko antitelo ljudskog porekla. Monoklonska antitela se vezuju sa TNF molekul i na taj način blokiraju i smanjuju stepen upalnog procesa koji je u osnovi JIA.

Doziranje/način primene Ovaj lek se daje potkožno svake 2 nedelje (24mg/m2, maksimalno 40mg po dozi) obično u kombinaciji sa metotreksatom.

Neželjeni efekti Lokalna reakcija (crvenilo, svrab, otok) na mestu injekcije, ali je obično kratkog trajanja i blagog intenziteta.
Glavne indikaicje u dečjim reumatskim bolestima Juvenilni idiopatski artritis sa poliartikulnim tokom kod koga primena drugih lekova kao napr. metotreksat nije dala zadovoljavajući efekat. On se korisiti za lečenje JIA udruženog sa uveitisom kada je primena metotreksata i lokalno datih steroidnih preparata bila neefikasna.

13.2 Drugi biolški lekovi

13.2.1 Abatacept

Opis Abatacept je lek sa različitim mehanizmom dejstva koji je usmeren protiv molekula (CTL4 Ig) koji je važan za aktivaciju belih krvnih zrnaca koji se zovu T limfociti. Trenutno on se koristi za lečenje dece sa poliartritisom kod kojih metotreksat i drugi biološki lekovi nisu bili efikasni.
Doziranje/način primene Abatecept se daje intravenski, u bolničkim uslovima, mesečno (10 mg/kg po infuziji) u kombinaciji sa metotreksatom da bi se smanjili neželjeni efekti. Supkutana primena abatacepta je ispitivana za iste indikacije.
Neželejni efekti Do sada nisu uočeni ozbiljniji neželjeni efekti.
Glavne indikaicje u dečjim reumatskim bolestima Juvenilni idiopatski artritis sa poliartikulnim oblikom kod kojih metotreksat i drugi anti TNF lekovi nisu bili efikasni.

13.2.2 Anakinra

Opis Anakinra je rekombinantna verzija prirodnog molekula (antagonist receptra za IL-1) koji interferira sa akcijom IL-1 inhibirajući upalni proces, posebno kod sistemskog oblika JIA i autoiflamatornih sindroma kao što je periodični sindrom povezan sa kriopirinom (CAPS).
Doziranje/način primene Anakinra se daje supkupano svakog dana kod bolesnika sa sistemskim oblikom JIA (obično 1-2mg/kg, do 5mg/kg u nekim slučajevima kod dece sa manjom težinom i težim oblikom bolesti, retko iznad 100mg/dan po dozi).
Neželjeni efekti Može se javiti lokalna reakcija (crvenilo, svrab, otok) na mestu injekcije, ali je to kratkotrajno i blagog intenziteta. Ozbiljni neželjeni efekti su retki i uključuju neke teške infekcije, neke slučajeve

hepatitisa i kod sistemskog oblika sindrom aktivacije makrofaga.
Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima Lek je indikovan kod bolesnika sa periodičnim sindromom povezanim sa kriopirinom (CAPS) uzrasta iznad 2 godine. Ovaj lek se često koristi kao neliceniran (tj. nema zvanične indikacije za primenu) kod bolesnika sa sistemskim JIA koji su zavisni od kortikosteroia i kod nekih autoinflamatornih sindroma.

13.2.3 Kanakimumab

Opis Kanakimumab je druga generacija monoklonskih antitela koji su specifični za molekul koji se zove interleukin 1 (IL1) jer inhibira upalni proces, posebno u sistemskom obliku i autoinflamatornim sindromima, kao što je periodični sindrom udružen sa kriopirinom (CAPS).
Doziranje/način primene Kanakimumab se primenjuje supkutano svakog meseca (4mg/kg) u sistemskom obliku JIA.
Neželjeni efekti Može se javiti lokalna reakcija (crvenilo, svrab, otok) na mestu injekcije, ali je ona kratkog trajanja i blagog intenziteta.
Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima Ovaj lek je skoro dobio odobrenje za primenu u sistemskom JIA kod bolesnika koji su zavisni od primene kortikosteroida i kod dece sa periodičnim sindromom povezanim sa kriopirinom (CAPS).

13.2.4 Tocilizumab

Opis Tocilizumab je monoklonsko antitelo za receptor molekula koji se zove interleukin 6 (IL6). On inhibira inflamacijski proces.
Doziranje/način primene Tocilizumab se daje intravenski u bolničkim uslovima. U sistemskoj JIA, tocilizumab se daje svakog 15. dana (8mg/kg kod dece težine 30kg i više, ili 12mg/kg kod dece sa težinom manjom od 30kg) obično u kombinaicji sa metotreksatom ili kortikosteroidima. Kod dece sa poliartikulnim oblikom bolesti lek se daje svake 4 nedelje (8mg/kg kod dece 30kg i više ili 10mg/kg kod dece koja imaju manje od 30kg)
Neželjeni efekti Mogu se javiti opšte alergijske reakcije. Drugi teški neželjeni efekti su retki. Mogu se javiti teške infekcije, hepatitis i sindrom aktivacije makrofaga. Abnormalnosti enzima jetre (transminaze) i smanjenje nekih vrsta belih krvnih zrnaca - (neutrofila) i krvnih pločica, kao i povećanje koncentracije masti u krvi mogu se

ponekad uočiti.
Glavne indikacije u dečjim reumatskim bolestima Lek je nedavno odobren za primenu u sistemskom obliku kod bolesnika koji su zavisni od kortikosteroida i kod dece sa poliartikulnim oblikom kod kojih drugi lekovi kao metotreksat nisu bili efikasni.

13.3 Drugi dostupni ili biološki lekovi u fazi istraživanja

Postoje i drugi biološki lekovi kao rilonacept (anti IL-1 za supkutanu primenu), rituksimab (anti CD20 za intravensku primenu), tofacitinib (inhibitor JAK-3 kinaza, u obliku tableta) i drugi koji se koriste u lečenju nekih reumatskih bolesti kod odraslih, a za sada su u eksperimentalnoj fazi kod dece. Studije koje analiziraju njihovu efikasnost i bezbednosni profil su u toku ili se planiraju u narednih nekoliko godina. Trenutno informacije o njihovoj primeni kod dece su vrlo oskudne.

14. Novi lekovi u fazi razvoja

Istraživanja na polju otkrića novih lekova sprovode farmaceutske kompanije i istraživački centri koji pripadaju Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) i Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG at www.prcsg.org). PRINTO i PRCSG su uključeni u dizajniranju protokola i formulara za bolesnike, sakupljanju podataka o bolesnicima, statističkoj analizi i objavljivanju rezultata u medicinskoj literaturi.
Pre nego što Vaš lekar propiše novi lek, on mora brižljivo da bude testiran u pogledu bezbednosti, a njegova efikasnost mora biti testirana kroz kliničke studije. Generalno, razvoj novih lekova kod dece prati razvoj kod odraslih, ali u ovom momentu neki lekovi su dostupni samo za lečenje odraslih. Sa rastućim brojem novih lekova koji su dostupni, primena nelicenciranih lekova biće sve ređa. Možda biste želeli da pomognete u razvoju novih medikamenata na taj način što bi učestvovali u kliničkim studijama.
Dodatne informacije se mogu naći na sledećim vebsajtovima:
PRINTO www.printo.it; www.printo.it/pediatric-rheumatology/
PRCSG www.prcsg.org
Kliničke studije u toku:
www.clinicaltrialsregister.eu/
www.clinicaltrials.gov

Dogovoren plan za razvoj novih lekova kod dece u Evropi:
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129
Autorizovani lekovi za primenu kod dece:
www.ema.europa.eu
labels.fda.gov