https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/SK/intro

Farmakologická Liečba

Verzia 2016

Úvod

Táto časť podáva informácie o farmakologickej liečbe, ktorá sa bežne používa na liečbu detských reumatických ochorení. Každá sekcia je rozdelená do 4 hlavných častí.

Popis

Táto časť obsahuje všeobecný úvod k lieku s mechanizmom jeho účinku a očakávaných vedľajších účinkoch.

Dávkovanie spôsoby podávania

Táto časť obsahuje dávku liečiva, zvyčajne v mg na kg hmotnosti dieťaťa na deň alebo v mg na povrch tela (v metroch štvorcových), ako aj informácie o spôsobe podávania (napr. tabletky, injekcie, infúzie).

Vedľajšie účinky

Táto časť obsahuje informácie o najbežnejších vedľajších účinkov.

Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Táto záverečná časť udáva zoznam detských reumatických ochorení, pre ktoré je liečivo indikované. Indikácia znamená, že liek bol špecificky skúmaný u detí, a regulačné orgány, ako je Európska lieková agentúra (EMA) alebo Food and Drug Administration (FDA) Spojených štátov amerických a ďalšie, dovoľujú jeho použitie u detí. V niektorých prípadoch sa môže Váš lekár rozhodnúť predpísať liek, aj keď osobitné povolenie nie je k dispozícii.

Pediatrický legislatíva, použitie v schválenej indikácii a použitie mimo schválenej indikácie a budúce terapeutické možnosti

Ešte pred 15 rokmi neboli všetky lieky používané na liečbu JIA ani na liečbu mnohých iných detských chorôb u detí riadne skúmané. To znamená že lekári predpisovali lieky na základe osobných skúseností

alebo na základe štúdií u dospelých pacientov.
V skutočnosti, bolo v minulosti ťažké realizovať klinické štúdie v detskej reumatológii, hlavne pre nedostatočný záujem farmaceutických spoločností o malý a neprínosný pediatrický trh a nedostatok finančných prostriedkov na štúdie u detí. Táto situácia sa dramaticky zmenila pred niekoľkými rokmi. Príčinou bolo zavedenie zákona Best Pharmaceuticals for Children Act v Spojených štátoch amerických a osobitných právnych predpisov pre rozvoj pediatrických liekov (Pediatrické nariadenie) v Európskej únii (EÚ). Tieto iniciatívy v zásade prinútili farmaceutické spoločnosti, aby študovali lieky aj u detí.
Iniciatívy USA a EU, spolu s existenciou 2 veľkých skupín, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO na www.printo.it), ktorá združuje viac ako 50 krajín po celom svete, a Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG na www.prcsg.org), so sídlom v Severenej Amerike, mali veľmi priaznivý vplyv na detskú reumatológiu a to najmä na vývoj nových spôsobov liečby pre deti s JIA. Stovky rodín detí s JIA liečených v centrách PRINTO a PRCSG po celom svete sa zúčastnili na týchto klinických štúdiách, čím umožnili všetkým deťom s JIA, aby mohli byť liečené liekmi, ktoré boli špeciálne pre ne študované. Niekedy si účasť v týchto štúdiách vyžaduje použitie placeba (t.j. tabliet alebo infúzie bez aktívnej látky), aby sa uistili, že skúmaný liek prináša úžitku ako škody.
Vďaka týmto dôležitým možnostiam, sú dnes viaceré lieky osobitne schválené na liečbu JIA. To znamená, že regulačné orgány, ako je Food and Drug Administration (FDA), Európska lieková agentúra (EMA) a viaceré národné orgány revidovali vedecké informácie pochádzajúce z klinických štúdií a dovolili farmaceutickým spoločnostiam uviesť v príbalovom letáku lieku, že je účinný a bezpečný pre deti.
Zoznam liekov osobitne schválených pre JIA zahrňuje metotrexát, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab, a kanakinumab. Niekoľko ďalších liekov sa v súčasnej dobe začalo alebo začne skúmať u detí, takže aj Vaše dieťa môže byť vyzvané jeho lekárom na účasť v týchto štúdiách.
Existujú aj iné lieky, ktoré nie sú výslovne schválené pre použitie pre JIA, ako je niekoľko nesteroidných protizápalových liekov (NSA), azatioprin, cyklosporín, anakinra a infliximab. Tieto lieky sa používajú bez schválenej indikácie (tzv. off-label použitie) a Váš lekár môže navrhnúť ich použitie, najmä v prípade, ak nie sú k dispozícii žiadne iné lieky.

Dodržiavanie liečby

Dodržiavanie liečby má najväčší význam pre udržanie dobrého zdravia a to ako v krátkodobom tak i dlhodobom výhľade.
Dodržiavanie liečby znamená nasledovanie liečebného režimu doporučeného Vašim lekárom; to môže zahŕňať rôzne zložky: pravidelné užívanie liekov, pravidelné prehliadky, pravidelnú rehabilitáciu, rutinné laboratórne kontroly atď. Tieto rôzne zložky tvoria jeden celok, vytvárajú komplexný program, ktorý je namierený proti ochoreniu, posilňuje telo Vášho dieťaťa a udržiava ho zdravým. Frekvencia a dávkovanie liekov sú predpokladom udržiavania určitej hladiny lieku v tele. Nedodržiavanie tohto protokolu môže viesť k neúčinne nízkej hladine liekov a zvýšeniu rizika vzplanutia choroby. Aby bolo možné sa tomuto zabrániť, je dôležité užívať injekcie aj perorálne lieky pravidelne. Najčastejším dôvodom pre chýbanie úspechu liečby je nedodržiavanie odporúčaní. Dodržiavanie všetkých detailov liečebného plánu predpísaného lekárom a zdravotníckym personálom výrazne zvyšuje šancu na remisiu ochorenia. Dodržiavanie jednotlivých zložiek liečby môže byť niekedy pre rodičov alebo opatrovníkov náročné. Je však na nich, aby zaistili, aby dieťa dostalo najlepšiu šancu na uzdravenie. Žiaľ, ako dieťa dospieva, obzvlášť keď sa dostane do puberty, stáva sa nedostatok spolupráce častejším problémom. Dospievajúci seba samých odmietajú definovať ako pacientov a vyhýbajú sa nepohodlným súčastiam liečby. V dôsledku toho, sú v tomto období zhoršenia zdravotného stavu veľmi časté. Dodržiavanie liečebného režimu zaisťuje najlepšie šance na vyzdravenie a zlepšenie kvality života.

1. NSA - Nesteroidné protizápalové lieky

1.1 Popis

Nesteroidné protizápalové lieky (NSA) boli tradične hlavnou liečbou pre mnohé detské reumatické ochorenia. Ich úloha je stále dôležitá a väčšina detí je liečená NSA. Sú to symptomatické, protizápalové, protihorúčkové lieky (antipyretické) a bolesť znižujúce (analgetické) lieky. Symptomatické znamená, že neovplyvňujú priamo priebeh choroby, a môžu mať len obmedzený vplyv na progresiu ochorenia, tak ako je to popísané pri reumatoidnej artritíde u dospelých, ale môžu zmierniť prejavy zápalu.

Účinkujú predovšetkým blokádou enzýmu (cyklooxygenázy), ktorý má dôležitú úlohu v produkcii látok, ktoré môžu spôsobiť zápal tzv. prostaglandínov. Tieto látky majú tiež fyziologickú úlohu v organizme, medzi ktoré patrí ochrana žalúdka, regulácia prietoku krvi v obličkách atď. Tieto fyziologické účinky vysvetľujú väčšinu vedľajších účinkov NSA (viď nižšie). V minulosti bol často používaný aspirín, lebo je lacný a účinný, kým v súčasnosti sa používa menej kvôli jeho nežiaducim účinkom. Najrozšírenejšími NSA sú naproxén, ibuprofén a indometacín. Nedávno sa stala dostupná nová generácia NSA známa ako inhibítory cyklooxygenázy (COX-2), ale len málo z nich bolo skúmaných u detí (meloxikam a celekoxib). Ešte stále nie je používanie týchto látok u detí rozšírené. Zdá sa, že tieto lieky majú menej žalúdočných vedľajších účinkov ako iné NSA pri zachovaní rovnakého terapeutického účinku. COX-2 inhibítory sú drahšie ako iné NSA a diskusie o ich bezpečnosti a účinnosti v porovnaní s tradičnými NSA ešte nie sú uzavreté. Skúsenosti s COX-2 inhibítormi u detských pacientov sú obmedzené. Meloxikam a celekoxib sa v kontrolovanej štúdii u detí ukázali ako účinné a bezpečné. Existujú rozdiely v odpovedi detí na rôzne NSA, takže jedno NSA môže byť účinné tam, kde iné zlyhalo.

1.2 Dávkovanie / spôsoby podávania

Na posúdenie účinnosti jedného NSA, je potrebná 4 až 6 týždňová liečba. Nakoľko NSA nie sú chorobu modifikujúce lieky (to znamená, že nie sú schopné ovplyvniť priebeh choroby), sú viac používané na liečbu bolesti, stuhnutosti a horúčky spojenej so systémovou artritídou. Môžu byť v tekutej forme alebo vo forme tabliet.
Iba niekoľko NSA je schválených pre použitie u detí: najbežnejšie sú naproxén, ibuprofén, indometacín, meloxikam a celekoxib.

Naproxén

Naproxén sa podáva v dávke 10 až 20 mg na kg za deň rozdelený do 2 dávok.

Ibuprofén

Ibuprofén da podáva deťom od 6 mesiacov do 12 rokov v typickej dávke 30 až 40 mg/kg deň v 3-4 rozdelených dávkach. U detí sa zvyčajne začína na dolnom konci rozsahu dávkovania, a potom sa podľa potreby postupne dávka zvyšuje. Deti s miernejším ochorením môžu byť liečené dávkou 20 mg/kg/deň; pri prekročení dávky 40 mg/k / deň sa môže zvýšiť riziko vážnych nežiaducich účinkov; dávky vyššie ako 50

mg/kg/deň neboli skúmané a neodporúčajú sa. Maximálna dávka je 2,4 g/deň.

Indometacín

Indometacín sa podáva vo veku 2 až 14 rokov v dávke 2 až 3 mg kg/deň v 2-4 rozdelených dávkach. Dávka sa titruje smerom nahor maximálne na 4 mg/kg/deň alebo 200 mg na deň. Mal by byť podávaný s jedlom alebo bezprostredne po jedle, aby sa znížilo riziko podráždenia žalúdka.

Meloxikam

Meloxikam sa podáva u detí od 2 rokov v dávke 0,125 mg/kg perorálne raz denne s maximálnou dávkou 7,5 mg perorálne denne. V klinických štúdiách nebol preukázaný žiadny ďalší prínos zvýšením dávky nad 0,125 mg/kg raz denne.

Celekoxib

Celekoxib sa podáva u detí starších ako 2 roky: pri hmotnosti dieťaťa 10-25 kg v dávke 50 mg perorálne dvakrát denne; pre deti s hmotnosťou väčšou ako 25 kg, je dávka 100 mg dvakrát denne.
Súčasné podávanie dvoch NSA nie je indikované.

1.3 Nežiaduce účinky

NSA sú obvykle dobre znášané a vedľajšie účinky sú menej časté ako u dospelých. Gastrointestinálne zmeny sú najčastejšie vedľajšie účinky a sú spôsobené podráždením sliznice žalúdka. Príznaky varírujú od miernych bolestí brucha po požití lieku až po silné bolesti brucha a krvácanie zo žalúdka, ktoré sa môže prejaviť čiernou a riedkou stolicou. Gastrointestinálna toxicita NSA je u detí málo zdokumentovaná, ale všeobecne je podstatne menšia ako u dospelých. Avšak rodičia a pacienti by mali byť poučení, aby užívali lieky s jedlom, aby sa minimalizovalo riziko žalúdočnej nevoľnosti. Prospešnosť antacíd, antagonistov histaminového H2 receptora, misoprostolu a inhibítorov protónovej pumpy ako profylaxie závažných gastrointestinálnych komplikácií vyvolaných NSA u detí s chronickou artritídou je nejasná a žiadne oficiálne odporúčania neexistujú. Vedľajšie účinky na pečeň môžu spôsobiť zvýšenie pečeňových enzýmov, ktoré má len zanedbateľný význam, s výnimkou aspirínu.
Problémy s obličkami sú zriedkavé a vyskytujú sa iba u detí, ktoré majú predchádzajúcu poruchu funkcie obličiek, srdca alebo pečene.
U pacientov so systémovou JIA, NSA (podobne ako aj iné lieky) môžu spustiť syndróm aktivácie makrofágov - niekedy aj život ohrozujúcu

aktiváciu imunitného systému.
NSA môžu ovplyvniť zrážanlivosť krvi, ale táto odpoveď nie je klinicky významná, s výnimkou detí, ktoré už majú odchýlku krvnej zrážanlivosti. Aspirín je liek, ktorý spôsobuje väčšie problémy so zrážanlivosťou; tento účinok sa využíva na liečenie chorôb, pri ktorých je zvýšené riziko vzniku trombózy (tvorby patologických krvných zrazenín vo vnútri ciev); v tomto prípade, je aspirín v nízkych dávkach liekom voľby. Indometacín môže byť užitočný na kontrolovanie horúčok u detí s rezistentnou formou systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy

1.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

NSA môžu byť použité pri všetkých detských reumatických ochoreniach.

2. Cyklosporín A

2.1 Popis

Cyklosporín je imunosupresívny liek, pôvodne používaný na prevenciu odvrhnutia transplantovaných orgánov, sa teraz používa aj na liečbu detských reumatických ochorení. Je to silný inhibítor bielych krviniek, ktoré majú zásadnú úlohu v imunitnej odpovedi.

2.2 Dávkovanie/spôsoby podávania

Môže byť podávaný ako tekutina alebo vo forme tabliet v dávke 3-5 mg na kg za deň v 2 dávkach.

2.3 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú pomerne časté, a to najmä pri vysokých dávkach a môžu obmedziť použitie lieku. Patrí medzi ne poškodenie obličiek, vysoký krvný tlak, poškodenie pečene, zväčšenie ďasien, zvýraznenie ochlpenia na tele, nevoľnosť a zvracanie.
Liečba cyklosporínom preto vyžaduje pravidelné klinické a laboratórne vyšetrenia na zhodnotenie vedľajších účinkov liekov. U detí sa musí doma pravidelne kontrolovať krvný tlak.

2.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Syndróm aktivácie makrofágov.

Juvenilná dermatomyozitída.

3. Intravenózne imunoglobulíny

3.1 Popis

Imunoglobulín je synonymom pre protilátku. Intravenózne imunoglobulíny (IVIG) sa pripravujú z veľkého množstva plazmy od zdravých darcov krvi. Plazma je tekutá zložka z ľudskej krvi. IVIG sa používa na liečbu detí, ktorým chýbajú protilátky v dôsledku defektu ich imunitného systému. Avšak, ich mechanizmus účinku stále nie je jasný, a môže sa líšiť v rôznych situáciách. Bolo preukázané, že IVIG sú tiež užitočné v liečbe niektorých autoimunitných a reumatických ochorení.

3.2 Dávkovanie/spôsoby podávania

IVIG sú podávané intravenóznou infúziou, v rôznych dávkovacích schémach v závislosti od ochorenia.

3.3 Nežiaduce účinky

Vedľajšie účinky sú zriedkavé a patria k nim anafylaktické (alergické) reakcie, bolesti svalov, horúčka a bolesti hlavy počas infúzie, bolesť hlavy a vracanie v dôsledku neinfekčného meningeálneho dráždenia (ktoré lekári nazývajú aseptická meningitída, čo znamená, že je to zápal mozgových blán bez prítomnosti baktérií) 24 hodín po ukončení infúzie. Tieto nežiaduce účinky ustúpia spontánne. Niektorí pacienti, najmä tí s Kawasakiho chorobou a hypoalbuminémiou, môžu mať závažnú hypotenziu pri podávaní IVIG; títo pacienti potrebujú byť pozorne sledovaní skúseným tímom.
IVIG neobsahujú vírusy HIV, hepatitídy a väčšiny ďalších známych vírusov

3.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Kawasakiho choroba.
Juvenilná dermatomyozitída.

4. Kortikosteroidy.

4.1 Popis

Kortikosteroidy sú veľká skupina chemických látok (hormónov), ktoré tvorí ľudské telo. Rovnaké alebo veľmi podobné látky môžu byť vyrobené synteticky, a použité na liečbu rôznych stavov, vrátane detských reumatických ochorení.
Steroidy podávané deťom nie sú rovnaké ako tie, ktoré používajú športovci na zvýšenie výkonnosti.
Úplný názov steroidov používaných v liečbe zápalových stavoch je glukokortikosteroidy, alebo stručnejšie kortikosteroidy. Sú veľmi silné a rýchlo pôsobiace lieky na potlačenie zápalu, ktoré pomerne komplexným spôsobom interferujú s imunitnými reakciami. Často sa používajú na dosiahnutie rýchlejšieho klinického zlepšenia stavu pacienta, kým začnú účinkovať iné liečebné postupy používané v kombinácii s kortikosteroidmi.
Okrem ich imunosupresívnych a protizápalových účinkov zasahujú do mnohých ďalších procesov v tele, ako sú kardiovaskulárne funkcie a reakcia na stres, metabolizmus vody, cukrov a tukov, regulácia krvného tlaku a ďalšie.
Okrem ich terapeutických účinkov, existujú aj značné nežiaduce účinky spojené prevažne s dlhodobou liečbou kortikosteroidmi. Je veľmi dôležité, aby bolo dieťa v starostlivosti lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou ochorenia a minimalizáciou vedľajších účinkov týchto liekov.

4.2 Dávkovanie/spôsoby podávania

Kortikosteroidy môžu byť použité systémovo (prehltnutím alebo injekciou do žily), alebo lokálne (injekciou do kĺbu alebo topicky na kožu alebo ako očné kvapky v prípade uveitídy).
Dávka a spôsob podávania sa volí v závislosti na ochorení, ktoré sa má liečiť, a tiež na závažnosti stavu pacienta. Vyššie dávky, najmä ak sú podávané injekčne, majú silný účinok a pôsobia rýchlo.
Orálne tablety sú k dispozícii v rôznych veľkostiach, ktoré obsahujú rôzne množstvá liečiva. Prednizón alebo prednizolón sú dva najčastejšie

používané.
Neexistuje žiadne všeobecne prijaté pravidlo pre dávkovanie a frekvenciu podávania týchto liekov.
Denná dávka (podaná najčastejšie v ranných hodinách), zvyčajne maximálne do 2 mg na kg za deň (maximálne 60 mg na deň), alebo každý druhý deň, má menej nežiaducich účinkov, ale aj menší efekt ako rozdelená denná dávka, čo je niekedy nutné na udržanie kontroly nad ochorením. Pri závažných ochoreniach lekári môžu uprednostňovať vysokú dávku metylprednizolónu, ktorý sa podáva formou infúzie do žily (intravenózne), spravidla raz denne po dobu niekoľkých dní za sebou (až do dávky 30 mg na kilogram za deň, maximálne 1 g denne) počas hospitalizácie.
Niekedy môže byť použité každodenné intravenózne podávanie menších dávok, ak je problém so vstrebaním perorálnej liečby.
Injekcia dlhodobo pôsobiaceho (depotného) kortikosteroidu do zapáleného kĺbu (intraartikulárne) je liečbou voľby juvenilnej idiopatickej artritídy. Depotné kortikosteroidy (zvyčajne triamcinolón-hexacetonid) majú účinnú steroidnú látku viazanú v malých kryštáloch; táto sa po injekcii do kĺbovej dutiny šíri okolo vnútorného povrchu kĺbu a uvoľňuje kortikosteroid po dlhšiu dobu, čím často dosahuje dlhodobý protizápalový účinok.
Avšak, doba trvania tohto účinku je veľmi variabilná, ale zvyčajne u väčšiny pacientov trvá niekoľko mesiacov. Počas jedného sedenia môže byť takto liečený jeden alebo viacero kĺbov s pomocou individuálnej kombinácie lokálnej analgézie (napr. kožného anestetického krému alebo spreju), lokálnej anestézie, sedácie (midazolam, ENTONOX) alebo celkovej anestézie, v závislosti na počte kĺbov, ktoré majú byť ošetrené a veku pacienta.

4.3 Nežiaduce účinky

Vyskytujú sa dva hlavné typy nežiaducich účinkov liečby kortikosteroidmi: tie, ktoré vyplývajú z dlhodobého užívania ich vysokých dávok a tie, ktoré vyplývajú z vysadenia liečby. Ak sú kortikosteroidy užívané nepretržite po dobu dlhšiu ako jeden týždeň, nemôžu byť náhle vysadené, nakoľko to môže spôsobiť vážne problémy. Tieto problémy sa vyvíjajú pre nedostatočnú telu vlastnú tvorbu steroidov, ktorá bola potlačená podávaním syntetického lieku. Účinnosť ako aj typ a závažnosť nežiaducich účinkov kortikosteroidov je

individuálna a preto je ich ťažké predvídať.
Nežiaduce účinky sa zvyčajne vzťahujú k dávke a režimu podávania; napr. rovnaká celková dávka bude mať viac vedľajších účinkov, pokiaľ bude podávaná v rozdelených denných dávkach ako v jednej rannej dávke. Hlavným viditeľným nežiaducim účinkom je zvýšený pocit hladu, čo vedie k nárastu telesnej hmotnosti a vzniku strií na koži. Pre deti je veľmi dôležité, aby dobre vyvážená strava s nízkym obsahom tuku a cukru a vysokým obsahom vlákniny pomáhala kontrolovať priberanie na váhe. Akné na tvári môže byť zvládnuté topickým ošetrením pokožky. Časté sú problémy so spaním a zmenami nálad, s pocitmi nervozity alebo neistoty. Pri dlhodobej liečbe kortikosteroidmi je často potlačený rast. Aby sa u detí predišlo tomuto závažnému nežiaducemu účinku, lekári radšej používajú kortikosteroidy čo najkratšiu možnú dobu a v čo najnižšom dávkovaní. Dávka pod 0,2 mg na kilogram denne (alebo maximálne 10 mg denne, podľa toho, čo je nižšie), sa považovaná za takú, že sa pri nej vyhneme problémom s rastom.
Taktiež môže byť ovplyvnená obrana proti infekciám, čo má v závislosti na rozsahu imunosupresie za následok častejšie alebo viaceré závažnejšie infekcie. Ovčie kiahne môžu prebiehať u imunosuprimovaných detí závažnejšie, takže je veľmi dôležité okamžite upozorniť svojho lekára, ak sa u dieťaťa vyvinú ich prvé príznaky, alebo si uvedomíte, že dieťa bolo v úzkom kontakte s niekým, u koho sa ovčie kiahne následne vyvinuli.
V závislosti od konkrétnej situácie, môžu byť podané injekcie protilátok proti vírusu ovčích kiahní a/alebo protívírusové lieky.
Väčšina z nemých vedľajších účinkov môže byť odhalená dôkladným monitorovaním počas liečby. Patrí medzi ne strata kostných minerálov, čo spôsobuje oslabenie kostí a zvýšenú náchylnosť ku zlomeninám (osteoporóza). Osteoporóza môže byť diagnostikovaná a sledovaná špeciálnou technikou nazývanou kostná denzitometria. Predpokladá sa, že dostatočný prísun vápnika (asi 1000 mg denne) a vitamínu D môžu pomáhať spomaliť vývoj osteoporózy.
Očné nežiaduce účinky zahŕňajú šedý zákal a zvýšený vnútroočný tlak (zelený zákal). V prípade vývoja zvýšenia krvného tlaku (hypertenzie) , je dôležitá strava s nízkym obsahom soli. Hladina cukru v krvi môže stúpať, čo spôsobuje cukrovku vyvolanú steroidmi; v tomto prípade je potrebná diéta s nízkym obsahom cukrov a tukov.
Intraartikulárne steroidné injekcie sú len zriedka spojené s vedľajšími účinkami. Je tu riziko úniku liečiva mimo kĺbovú dutinu s miestnou

atrofiou kože alebo kalcinózou. Riziko infekcie vyvolanej injekčným podaním steroidu sa javí ako mimoriadne nízke (v prípade vykonávania skúseným lekárom asi 1 na 10,000 vnútro kĺbových injekcií).

4.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Kortikosteroidy môžu byť použité pri všetkých detských reumatických ochoreniach; zvyčajne sa používajú čo na najkratšiu možnú dobu a čo v najnižšom dávkovaní.

5. Azathioprin

5.1 Popis

Azatioprin je liek, ktorý znižuje imunitu.
Pôsobí tak, že narúša tvorbu DNA, proces ktorý prebieha vo všetkých bunkách pri ich delení. Potlačenie imunitnej funkcie je v skutočnosti dôsledkom účinkov tohto lieku na rast jedného druhu bielych krvných buniek (lymfocytov).

5.2 Dávkovanie/spôsoby podávania

Podáva sa perorálne v dávke 2-3 mg na kg za deň, a to až do výšky 150 mg na deň.

5.3 Nežiaduce účinky

Azatioprin môže mať niektoré vedľajšie účinky, ktoré treba starostlivo sledovať, hoci je obvykle lepšie znášaný ako cyklofosfamid. Toxicita na tráviaci trakt (vredy v ústach, nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesti v nadbruší) je nezvyčajná. Pečeňová toxicita môže nastať, ale je vzácna. Zníženie počtu cirkulujúcich bielych krviniek (leukopénia) sa môže vyskytnúť, a vo väčšine prípadov je závislá od dávky; menej časté je zníženie počtu krvných doštičiek alebo červených krviniek. Približne u 10% pacientov je riziko hematologických komplikácií (cytopénie, alebo pokles počtu bielych krviniek, červených krviniek alebo krvných doštičiek) kvôli možnej genetickej poruche (čiastočnej poruche tiopurín metyltransferázy - TPMT tiež známej ako genetický polymorfizmus) vyššie. Táto porucha sa dá vyšetriť pred začiatkom liečby a kontrola

krvného obrazu sa môže urobiť za 7 až 10 dní od začiatku liečby a potom v pravidelných mesačných alebo dvojmesačných intervaloch. Dlhodobé užívanie azatioprinu môže byť teoreticky spojené so zvýšeným rizikom rakoviny, ale zatiaľ o tom nie sú rozhodujúce dôkazy. Rovnako ako u iných imunosupresív, liečba vystavuje pacienta zvýšenému riziko infekcií; u pacientov liečených azatioprinom sa pozorovali s vyššou frekvenciou infekcie herpes zoster.

5.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Juvenilný systémový lupus erythematosus.
Niektoré detské systémové vaskulitídy.

6. Cyklofosfamid

6.1 Popis

Cyklofosfamid je imunosupresívny liek, ktorý znižuje zápal a potláča imunitný systém. Pôsobí tak, že narúša množenie buniek tak, že mení tvorbu DNA, a preto je veľmi účinný v bunkách, ako sú krvinky, vlasy a bunky črevnej výstelky, ktoré sa množia veľmi aktívne (bunky potrebujú vytvárať novú DNA, aby sa množili). Biele krvinky, známe ako lymfocyty, sú najviac ovplyvnené cyklofosfamidom a zmeny ich funkcie a počtu vysvetľujú potlačenie imunitnej odpovede. Cyklofosfamid bol zavedený na liečbu niektorých foriem rakoviny. Pri reumatických ochoreniach sa používa ako prerušovaná liečba, a má menej vedľajších účinkov ako u pacientov s rakovinou.

6.2 Dávkovanie/spôsoby podávania

Cyklofosfamid sa podáva perorálne (1-2 mg na kg za deň) alebo častejšie, intravenózne (zvyčajne v mesačných pulzoch 0,5 až 1,0 gram na štvorcový meter po dobu 6 mesiacov a potom 2 kúry každé 3 mesiace, alebo alternatívne pulzy 500 mg na štvorcový meter každé 2 týždne celkom 6 infúzií).

6.3 Nežiaduce účinky

Cyklofosfamid je liek, ktorý výrazne znižuje imunitu a má viaceré vedľajšie účinky, ktoré si vyžadujú dôsledné laboratórne monitorovanie. Najbežnejšie sú nevoľnosť a zvracanie. Vyskytuje sa prechodné rednutie vlasov.
Môže dôjsť k nadmernému zníženiu počtu cirkulujúcich bielych krviniek alebo krvných doštičiek, čo môže vyžadovať úpravu dávky alebo dočasné prerušenie liečby.
Môže sa objaviť postihnutie močového mechúra (krv v moči), ktoré je ale oveľa častejšie pri každodennej perorálnej liečbe ako pri mesačných infúziách. Pitie veľkého množstva vody pomáha predchádzať tomuto problému. Veľké objemy tekutín sa obvykle podávajú aj pri infúznom podaní, aby sa cyklofosfamid vymyl z tela. Dlhodobá liečby zvyšuje riziko zníženia plodnosti a výskytu rakoviny; riziko týchto komplikácií závisí na kumulatívnej dávke liečiva podanej pacientovi v priebehu rokov.
Cyklofosfamid znižuje aktivitu imunitného systému a tým zvyšuje riziko infekcií, a to najmä v prípade ak sa podáva v spojení s inými látkami, ktoré zasahujú do imunity ako sú vysoké dávky kortikosteroidov.

6.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Juvenilný systémový lupus erythematosus.
Niektoré systémové vaskulitídy.

7. Metotrexát

7.1 Popis

Metotrexát (MTX) je liek, ktorý sa používa dlhé roky u detí trpiacich na rôzne detské reumatické ochorenia. Pôvodne bol vyvinutý ako liek proti rakovine, pretože má schopnosť spomaliť rýchlosť delenia buniek (proliferáciu).
Avšak, tento účinok je významný len vo vyšších dávkach. Metotrexát v nízkych prerušovaných dávkach používaných v liečbe reumatických chorôb, dosahuje svoj protizápalový účinok prostredníctvom iných mechanizmov. Pri použití v takýchto malých dávkach sa väčšina nežiaducich účinkov pozorovaných pri vyšších dávkach buď nevyskytuje, alebo sa ľahko sledujú a zvládajú.

7.2 Dávkovanie/spôsoby podávania

Metotrexát je k dispozícii v dvoch hlavných formách: v tabletách a injekčnej tekutine. Liek sa podáva iba raz týždenne, vždy v rovnaký deň v týždni. Obvyklá dávka je 10 až 15 mg na štvorcový meter za týždeň (spravidla maximálne 20 mg za týždeň). Pridanie kyseliny listovej alebo folinátu 24 hodín po podaní MTX znižuje výskyt niektorých nežiaducich účinkov.

Cestu podania ako aj dávkovanie zvolí lekár podľa stavu konkrétneho pacienta.

Tablety sa lepšie vstrebávajú pri užívaní pred jedlom a pokiaľ možno s vodou. Injekcie môžu byť podávané priamo pod kožu, podobne ako inzulínové injekcie na liečbu cukrovky, ale môžu byť podávané tiež do svalu alebo zriedka do žily.

Výhodou injekcií je lepšie vstrebávanie a zvyčajne menšia žalúdočná nevoľnosť. Liečba metotrexátom je zvyčajne dlhodobá v dĺžke až niekoľkých rokov. Väčšina lekárov odporúča pokračovanie liečby po dobu najmenej 6-12 mesiacov po dosiahnutí kontroly nad chorobou (remisie).

7.3 Nežiaduce účinky

Väčšina detí liečených metotrexátom má len veľmi málo nežiaducich účinkov. Patrí medzi ne pocit na zvracanie a žalúdočná nevoľnosť. Môžu byť potlačené podaním lieku v noci. Ako prevencia týchto nežiaducich účinkov je často predpisovaný vitamín: kyselina listová.

Niekedy môže pomôcť podávanie liekov proti nevoľnosti pred a po dávke metotrexátu a/alebo zmena na injekčnú formu. Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú vredy v ústach a menej časté kožné vyrážky. Kašeľ a ťažkosti s dýchaním sú u detí zriedkavé vedľajšie účinky. Ak MTX ovplyvňuje počet krvných buniek, je tento efekt zvyčajne veľmi mierny. Dlhodobé poškodenie pečene (fibróza pečene) sa u detí vyskytuje veľmi zriedkavo, pretože iné hepatotoxické faktory (toxické pre pečeň) ako je konzumácia alkoholu, nie sú prítomné.

Liečba metotrexátom sa zvyčajne preruší, ak sa zvýšia pečeňové enzýmy a opätovne sa začne po ich návrate k norme. Počas liečby metotrexátom sú potrebné pravidelné krvné testy. Liečba metotrexátom obvykle u detí nezvyšuje riziko infekcií.

Ďalšie fakty môžu byť dôležité, ak je Vaše dieťa teenager. Striktne by sa mali vyhýbať príjmu alkoholu, pretože to môže zvýšiť hepatotoxicitu metotrexátu. Metotrexát môže poškodiť nenarodené dieťa, a preto je veľmi dôležité dodržiavať antikoncepčné opatrenia, keď sa mladý človek stane sexuálne aktívnym.

7.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Juvenilná idiopatická artritída.
Juvenilná dermatomyozitída.
Juvenilný systémový lupus erythematosus.
Lokalizovaná sklerodermia.

8. Leflunomid

8.1 Popis

Leflunomid je alternatívnou voľbou pre pacientov, ktorý nereagujú, alebo neznášajú metotrexát. Avšak, skúsenosti s týmto liekom v liečbe artritíd u detí je stále málo a pre liečbu JIA nie je schválený regulačnými orgánmi.

2.2 Dávkovanie/spôsoby podávania

Deti s hmotnosťou menej ako 20 kg dostávajú 100 mg leflunomidu orálne na jeden deň, potom nasleduje udržiavacia dávka 10 mg každý druhý deň. Deti s hmotnosťou 20-40 kilogramov dostávajú 100 mg leflunomidu počas dvoch dní, po ktorom nasleduje udržiavacia dávke 10 mg každý deň. Deti, ktoré vážia viac ako 40 kg dostávajú 100 mg leflunomidu na tri dni, potom nasleduje udržiavacia dávka 20 mg denne.
Vzhľadom k tomu, že leflunomid je teratogénny (môže spôsobiť malformácie plodu), mladé ženy v plodnom veku musia mať pred začatím užívania tohto lieku negatívny tehotenský test a musia užívať spoľahlivú antikoncepciu.

8.3 Nežiaduce účinky

Hlavné nežiaduce účinky sú hnačka, nevoľnosť a vracanie. V prípade toxicity je nutná liečba cholestyraminom pod lekárskym dohľadom.

8.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Juvenilná idiopatická artritída (liek nie je schválený pre použitie pri liečbe juvenilnej idiopatickej artritídy).

9. Hydroxychlorochín

9.1 Popis

Hydroxychlorochín bol pôvodne používaný na liečbu malárie. Bolo preukázané, že zasahuje do viacerých procesov súvisiacich so zápalom.

9.2 Dávkovanie / spôsoby podávania

Podáva sa raz denne vo forme tabliet, v dávke do 7 mg na kg za deň, s jedlom alebo pohárom mlieka.

9.3 Nežiaduce účinky

Hydroxychlorochín sa zvyčajne dobre znáša. Môže sa vyskytnúť gastrointestinálna neznášanlivosť, najmä nevoľnosť, ale nie je závažná. Hlavným problémom je toxicita pre oko. Hydroxychlorochín sa hromadí v časti oka nazývanej sietnica a pretrváva po dlhú dobu aj po tom čo bola liečba prerušená.
Tieto zmeny sú zriedkavé, ale môžu spôsobiť oslepnutie a to aj po ukončení užívania lieku. Toto očné postihnutie je však pri nízkych dávkach, ktoré sa používajú v súčasnosti extrémne vzácne.
Včasné odhalenie tejto komplikácie umožňuje predchádzať strate zraku ak sa liečba preruší. Preto sú indikované pravidelné očné vyšetrenia, hoci prebieha diskusia o potrebe a frekvencii týchto kontrol, keďže pri reumatických ochoreniach sa hydroxychlorochín podáva v nízkych dávkach.

9.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Juvenilná dermatomyozitída
Juvenilný systémový lupus erythematosus

10. Sulfasalazín

10.3 Popis

Sulfalazin je vzniká kombináciou antibakteriálneho a protizápalového liečiva. Bol vyvinutý pred mnohými rokmi, keď bola reumatoidná artritída dospelých považovaná za infekčné ochorenie. Napriek tomu, že pôvodné zdôvodnenie jeho použitia nebolo napokon správne, bolo preukázané, že sulfasalazín je účinný pri niektorých formách artritídy, ako aj v skupine chorôb charakterizovaných chronickým črevným zápalom.

10.2 Dávkovanie/spôsoby podávania

Sulfasalazín sa podáva perorálne v dávke 50 mg na kg za deň, maximálne 2 g za deň.

10.3 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky nie sú neobvyklé, a preto vyžadujú pravidelné krvné testy. Patria medzi ne zažívacie ťažkosti (nechutenstvo, nevoľnosť, vracanie a hnačka), alergia prejavujúca sa kožnou vyrážkou, toxicita na pečeň (zvýšené transaminázy), zníženie počtu cirkulujúcich krviniek a zníženie koncentrácie sérových imunoglobulínov.
Tento liek by sa nikdy nemal podávať pacientom so systémovou JIA alebo JSLE, pretože môže vyvolať závažné vzplanutie ochorenia alebo syndróm aktivácie makrofágov.

10.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Juvenilná idiopatická artritída (hlavne JIA spojená s entezitídou).

11. Kolchicín

11.1. Popis

Kolchicín je známy už staročia. Získava sa zo sušených semien krókusov, čo je rod kvitnúcich rastlín rodu Liliaceae. Potláča funkciu a počty bielych krviniek, a týmto spôsobom blokuje zápal.

11.2 Dávkovanie/spôsoby podávania

Je podávaný perorálne, zvyčajne v dávke 1 až 1,5 mg za deň. V niektorých prípadoch môžu byť potrebné vyššie dávky (2 alebo 2,5 mg za deň). Veľmi zriedka, v rezistentných prípadoch, sa liečiva podáva vnútrožilovo.

11.3 Nežiaduce účinky

Väčšina nežiaducich účinkov súvisí s gastrointestinálnym systémom. Hnačka, nevoľnosť, vracanie a občasné brušné kŕče sa môžu zmierniť stravou bez laktózy. Tieto nežiaduce účinky zvyčajne reagujú na prechodné zníženie dávky.
Po vymiznutí týchto príznakov, sa možno pokúsiť o pomalé zvyšovanie dávky na pôvodnú úroveň. Môže sa vyskytnúť zníženie počtu krvných buniek; preto sú potrebné pravidelné kontroly krvného obrazu.
U pacientov s poškodením obličiek a/alebo pečene môže byť pozorovaná svalová slabosť (myopatia). Rýchle zotavenie sa dosiahne po vysadení lieku.
Ďalší vzácny nežiaduci účinok je poškodenie periférnych nervov (neuropatia) a v týchto zriedkavých prípadoch môže byť zotavenie pomalšie. Niekedy môže byť pozorovaná vyrážka a vypadávanie vlasov.
Po požití veľkého množstva liečiva môže dôjsť k závažnej intoxikácii. Liečba intoxikácie kolchicínom vyžaduje lekársky zásah. Zvyčajne pozorujeme postupné zotavenie, ale niekedy môže byť predávkovanie smrteľné. Rodičia by mali byť veľmi dôslední, aby nebolo liečivo v dosahu malých detí. S liečbou familiárnej stredomorskej horúčky kolchicínom sa môže po konzultácii s gynekológom pokračovať po celú dobu tehotenstva.

11.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Familiárna stredomorská horúčka
Niektoré ďalšie autoinflamačné stavy, vrátane opakujúcich sa perikarditíd.

12. Mykofenolát mofetil

12.1 Popis

Časť imunitného systému je nadmerne aktivovaná pri niektorých detských reumatických ochoreniach. Mykofenolát mofetil potláča množenie B a T lymfocytov (ide o konkrétne typy bielych krviniek). Inými slovami, znižuje rýchlosť vývoja niektorých aktivovaných imunitných buniek. Účinnosť mykofenolát mofetilu je výsledkom tohto potlačenia a prejaví sa po niekoľkých týždňoch.

12.2 Dávkovanie/spôsoby podávania

Liek sa môže podávať ako tablety alebo prášok na prípravu roztoku v dávke 1-3 gramy denne. Odporúča sa, aby mykofenolát mofetil bol podávaný medzi jedlami, pretože príjem potravy môže znížiť absorpciu tejto látky. V prípade vynechania dávky, by následne pacient nemal užiť dvojitú dávku. Preparát by mal byť skladovaný v pôvodnom obale, tesne uzavretý. V ideálnom prípade by mala byť koncentrácia liečiva stanovená analýzou vo viacerých krvných vzorkách odobratých v rôznych časoch v ten istý deň; čo umožňuje správne nastavenie dávky u jednotlivých pacientov.

1.3 Nežiaduce účinky

Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú gastrointestinálne ťažkosti, ktoré bývajú pozorované v 10 až 30% prípadov, a to najmä na začiatku liečby. Môže to byť hnačka, nevoľnosť, vracanie alebo zápcha. Ak tieto nežiaduce účinky pretrvávajú, môže sa podať znížená dávka alebo sa môže zvážiť zmena na podobný produkt (Myfortic). Liečivo by mohlo viesť k zníženiu počtu bielych krviniek a/alebo krvných doštičiek; preto by mali byť sledované každý mesiac. Podávanie liečiva by malo byť dočasne prerušené v prípade poklesu bielych krviniek a/alebo krvných doštičiek.
Liek môže viesť k zvýšenému rizika infekcií. Lieky, ktoré potláčajú

imunitný systém môžu mať za následok abnormálnu reakciu na živé očkovacie látky. Preto sa odporúča, aby Vaše dieťa nedostalo živé vakcíny, ako je aj vakcína proti osýpkam. Poraďte sa s lekárom pred očkovaním a pred cestou do zahraničia. V priebehu liečby mykofenolát mofetilom je potrebné predchádzať tehotenstvu.
Bežné klinické vyšetrenia (mesačne) a kontroly krvi a moču sú nevyhnutné na odhalenie a reagovanie na možné vedľajšie. účinky

12.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Juvenilný systémový lupus erythematosus

13. Biologické lieky

V posledných niekoľkých rokoch sa otvorili nové perspektívy zavedením látok známych ako biologické lieky. Lekári používajú tento termín pre lieky vyrobené prostredníctvom biologického inžinierstva, ktoré, na rozdiel od metotrexátu alebo leflunomidu, sú zamerané predovšetkým proti špecifickým molekulám (faktoru nekrotizujúcemu nádory alebo TNF, interleukínu 1 alebo interleukínu 6, antagonistovi T bunkových receptorov). Biologické látky boli identifikované ako dôležité prostriedky na zablokovanie zápalového procesu, ktorý je typický pre JIA. V súčasnej dobe existuje niekoľko biologických liekov, takmer všetky sú osobitne schválené pre liečbu JIA.
Originálne biologické lieky sú veľmi drahé. Boli vyvinuté viaceré im podobné lieky (tzv. biosimilars), takže po skončení platnosti patentu originálnych biologických liekov už budú k dispozícii podobné lieky s nižšími nákladmi.
Všeobecne platí, že biologické lieky sú spojené so zvýšeným rizikom vzniku infekcie. Preto je dôležité klásť dôraz na informovanie pacienta resp. rodičov o preventívnych opatreniach ako je napríklad očkovanie (s tým, že živé oslabené vakcíny sú odporúčané len pred začatím liečby, zatiaľ čo ostatné očkovania by sa mohli podávať aj v priebehu liečby). Skríning na tuberkulózu (tuberkulínová kožná skúška alebo PPD) je tiež povinná u pacientov, u ktorých sa biologická liečba plánuje. Vo všeobecnosti platí, že vždy, keď sa objaví infekcia, by sa liečba biologickým liekom mala aspoň dočasne prerušiť. Avšak, prerušenie liečby by malo byť vždy individuálne konzultované s ošetrujúcim

lekárom.
Pre informácie o možnej spojitosti s nádormi, viď odsek o anti-TNF liečbe nižšie.
K dispozícii sú iba obmedzené informácie o použití biologických liekov počas tehotenstva, ale všeobecne sa pri tehotenstve odporúča prerušiť užívanie týchto liekov, ale opäť sa odporúča individuálne posúdenie.
Riziká spojené s používaním iných biologických liekov môžu byť podobné tým, ktoré boli diskutované pri anti-TNF liečbe; avšak počet takto liečených pacientov je menší a doba sledovania je kratšia.
Niektoré komplikácie pozorované počas liečby, ako je napríklad syndróm aktivácie makrofágov u niektorých pacientov, sa zdajú byť s vyššou pravdepodobnosťou v súvise so základným ochorením (syndróm aktivácie makrofágov pri systémovej JIA) ako liečbou samotnou.
Bolestivosť injekcií vedie k ukončeniu liečby najmä pri lieku anakinra.
Anafylaktické reakcie sa pozorujú predovšetkým pri intravenóznej liečbe.

13.1 Anti-TNF lieky

Anti-TNF lieky selektívne blokujú TNF (faktor nekrotizujúci nádory) - základný mediátor zápalového procesu. Používajú sa samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom a sú účinné u väčšiny pacientov. Ich účinok je pomerne rýchly a ich dobrá bezpečnosť bola preukázaná aspoň pre niekoľkoročnú liečbu (pozri v sekcii Bezpečnosť nižšie). Naďalej je však potrebné dlhšie sledovanie pre potenciálne vedľajšie účinky pri ich dlhodobom užívaní. Biologické lieky pre JIA, vrátane niekoľkých typov blokátorov TNF, sú najrozšírenejšie a líšia sa hlavne v spôsobe a frekvencii podávania. Etanercept je podávaný podkožne raz alebo dvakrát za týždeň, adalimumab podkožne každé 2 týždne a infliximab intravenóznymi mesačnými infúziami. Ďalšie sú stále predmetom výskumu (napr. golimumab a certolizumab pegol).
Všeobecne platí, že anti-TNF lieky sa používajú pre väčšiny typov JIA s výnimkou systémovej JIA, pri ktorej sa obvykle používajú iné biologické lieky, ako sú napríklad anti-IL-1 (anakinra a kanakinumab) a anti- IL-6 (tocilizumab). Pretrvávajúca oligoartritida sa bežne biologickou liečbou nelieči. Rovnako ako všetky lieky druhej úrovne, musia byť biologické látky podávané pod prísnym lekárskym dohľadom.
Všetky lieky majú silný protizápalový účinok, ktorý pretrváva tak dlho, ako sú podávané. K nežiaducim účinkom patrí predovšetkým väčšia

náchylnosť na infekcie, najmä na tuberkulózu.
Dôkaz závažnej infekcie by mal viesť k vysadeniu lieku. V niektorých zriedkavých prípadoch bola liečba anti-TNF liekmi spojená s rozvojom iných autoimunitných chorôb ako je artritída. Neexistuje žiadny dôkaz, že táto liečba môže viesť k vyššiemu výskytu rakoviny u detí.
Pred niekoľkými rokmi, agentúra Food and Drug Administration vydala varovanie o možnom zvýšení nádorov (najmä lymfómov) v súvislosti s dlhším užívaním týchto liekov. Neexistuje žiadny vedecký dôkaz, že toto riziko reálne, i keď sa predpokladá, že autoimunitné ochorenie je samo o sebe spojené s mierne zvýšeným výskytom malignít (podobne ako u dospelých). Je dôležité, aby lekári prediskutovali s rodinami spektrum rizík a prínosov spojené s užívaním týchto liekov.
Vzhľadom k tomu že skúsenosti s TNF-inhibítormi sú krátke, údaje o reálnej dlhodobej bezpečnosti stále chýbajú. Ďalšia sekcia popisuje anti-TNF preparáty, ktoré sú v súčasnej dobe k dispozícii.

13.1.1 Etanercept

Popis Etanercept je blokátor TNF receptora, čo znamená, že liečivo bráni spojeniu medzi TNF a jeho receptorom v zápalových bunkách tak, že blokuje alebo znižuje zápalový proces, ktorý je podkladom juvenilnej idiopatickej artritídy.
Dávkovanie/spôsoby podávania Etanercept sa podáva podkožnou injekciou, a to buď raz týždenne (0,8 mg/kg - maximálne 50 mg/týždeň) alebo dvakrát týždenne (0,4 mg kg - maximálne 25 mg dvakrát týždenne). Pacienti, rovnako ako členovia rodiny, môžu byť zaučení do podávania injekcie sebe/svojmu dieťaťu.
Nežiaduce účinky V mieste vpichu sa môžu objaviť miestne reakcie (začervenanie, svrbenie, opuch), ale sú zvyčajne krátkeho trvania a miernej intenzity.
13.4 Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách Táto liečby je indikovaná pri juvenilnej idiopatickej artritíde s polyartikulárnym priebehom u detí, ktoré nedostatočne reagovali na iné lieky, ako je metotrexát. Etanercept bol použitý (doteraz bez jasného dôkazu) aj na liečbu uveitídy spojenej s JIA, ak liečba metotrexátom a lokálnymi steroidmi nebola dostatočná.

13.1.2 Infliximab

Popis Infliximab je chimerická (časť lieku je odvodená od myšacej bielkoviny) monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sa viažu na TNF, čím blokujú alebo znižujú zápalový proces, ktorý je podkladom juvenilnej idiopatickej artritídy.

Dávkovanie/spôsoby podávania Infliximab sa podáva intravenózne v zdravotníckom zariadení zvyčajne každých 8 týždňov (6 mg/kg pri každej infúzii) spolu s metotrexátom, aby sa znížili jeho vedľajšie účinky.

Nežiaduce účinky V priebehu infúzie, môže dôjsť k alergickým reakciám, a to od miernej reakcie (dýchavičnosť, červená kožná vyrážka, svrbenie), ktoré sa ľahko liečia, až po závažné alergické reakcie s hypotenziou (znížením krvného tlaku) a rizikom šoku. Tieto alergické reakcie sa častejšie vyskytujú po prvých infúziách a sú dôsledkom imunizácie časťou molekuly, ktorá je myšieho pôvodu. Ak sa vyskytne alergická reakcia, užívanie lieku sa ukončí. Použitie nižšej dávky (3 mg/kg/ infúziu), i keď je účinná, je zvyčajne spojené s vyššou frekvenciou nežiaducich účinkov, ktoré by mohli byť závažné.

Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách Infliximab nie je schválený pre liečbu juvenilnej idiopatickej artritídy a je používaný v režime off-label (t.j. na letáku nie je žiadny údaj o použití lieku na liečbu juvenilnej idiopatickej artritídy).

13.1.3 Adalimumab

Popis Adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sa viažu na TNF, čím blokujú alebo znižujú zápalový proces, ktorý je základom juvenilnej idiopatickej artritídy.

Dávkovanie/spôsoby podávania Podáva sa subkutánnou injekciou každé 2 týždne (24 mg/meter štvorcový na injekciu, maximálne až do 40 mg na injekciu), zvyčajne spolu s metotrexátom .

Nežiaduce účinky V mieste vpichu sa môžu objaviť lokálne reakcie (začervenanie, svrbenie, opuch), ale sú zvyčajne krátkeho trvanie a miernej intenzity.

Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách Juvenilná idiopatická artritída s polyartikulárnym priebehom u detí, ktoré dostatočne nereagovali na iné lieky, ako je metotrexát. Bol použitý (doteraz bez jasného dôkazu) na liečbu uveitídy spojenej s JIA ak liečba metotrexátom a lokálnymi steroidmi nebola dostatočná.

13.2 Iné biologické lieky

13.2.1 Abatacept

Popis Abatacept je liek s odlišným mechanizmom účinku namiereným proti molekule (CTL4Ig), ktorá je dôležitá pre aktiváciu bielych krviniek nazývaných T-lymfocyty. V súčasnej dobe môže byť použitý na liečbu detí s polyartritídou, ktoré nereagujú na metotrexát alebo iné biologické lieky.

Dávkovanie/spôsoby podávania Abatacept sa podáva intravenózne v zdravotníckom zariadení, jedenkrát mesačne, v dávke 10 mg/kg pri každej infúzii a podáva sa spolu s metotrexátom, ktorý znižuje jeho vedľajšie účinky. V rovnakej indikácii sa skúma podkožne podávaný abatacept.

Nežiaduce účinky Ku dnešnému dňu neboli zistené žiadne závažné vedľajšie účinky.

Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách Juvenilná idiopatická artritída s polyartikulárnym priebehom u detí, ktoré nereagovali na iné lieky, ako je metotrexát alebo anti-TNF lieky.

13.2.2 Anakinra

Popis Anakinra je rekombinantná forma prirodzenej molekuly (antagonista receptora IL-1), ktorá zasahuje do pôsobenia IL-1 a tým potláča zápalový proces, a to najmä pri systémovej juvenilnej idiopatickej artritíde a autoinflamačných syndrómoch ako sú periodické syndrómy spojené s kryopyrínom (CAPS).

Dávkovanie/spôsoby podávania Anakinra sa pri systémovej juvenilnej idiopatickej artritíde podáva podkožne každý deň (zvyčajne 1 až 2 mg/kg, do dávky 5 mg/kg u niektorých detí s nízkou hmotnosťou a závažným fenotypom ochorenia, zriedka viac ako 100 mg za deň pri každom injekčnom podaní).

Nežiaduce účinky Lokálne reakcie (začervenanie, svrbenie, opuch) sa môžu objaviť v mieste vpichu, ale sú zvyčajne krátkeho trvania a miernej intenzity. Závažné nežiaduce účinky liečby sú zriedkavé; zahŕňajú niektoré závažné infekcie, niektoré typy hepatitíd a u systémovej formy JIA boli popísané prípady syndrómu aktivácie makrofágov.

Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Liek je indikovaný u detských pacientov s periodickými syndrómami spojenými s kryopyrínom (CAPS) od 2 rokov veku. Často je používaný off-label (t.j. nie je indikácia pre túto liečbu) u pacientov so systémovou formou juvenilnej idiopatickej artritídy, ktorí sú závislí na kortikosteroidoch a v niektorých iných typoch autoinflamačných ochorení.

13.2.3 Kanakinumab

Popis Kanakinumab je monoklonálna protilátka druhej generácie so špecificitou pre molekulu nazývanú interleukín 1 (IL1). Potláča zápalový proces, a to najmä pri systémovej juvenilnej idiopatickej artritíde a autoinflamačných syndrómoch, ako sú napríklad periodické syndrómy spojené s kryopyrínom (CAPS).

Dávkovanie/spôsoby podávania Kanakinumab sa pri liečbe systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy podáva podkožne raz za mesiac (v dávke 4 mg kg na každú injekciu).

Nežiaduce účinky Lokálne reakcie (začervenanie, svrbenie, opuch) sa môžu objaviť v mieste vpichu, ale sú zvyčajne krátkeho trvania a miernej intenzity.

Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách
Liek bol nedávno schválený na liečbu pacientov so systémovou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí sú závislí na kortikosteroidoch a deti s periodickými syndrómami spojenými s kryopyrínom (CAPS).

13.2.4 Tocilizumab

Popis Tocilizumab je monoklonálna protilátka špecifická pre receptor molekuly nazývanej interleukín 6 (IL6). Potláča zápalový proces, najmä pri systémovej juvenilnej idiopatickej artritíde.

Dávkovanie/spôsoby podávania Tocilizumab sa podáva intravenózne v zdravotníckom zariadení. V liečbe systémovej JIA sa tocilizumab podáva každých 15 dní (8 mg/kg u detí s hmotnosťou viac ako 30 kg alebo 12 mg/kg u detí s hmotnosťou nižšou ako 30 kg) zvyčajne spolu s metotrexátom alebo kortikosteroidmi. V liečbe nesystémovej JIA s polyartikulárnym priebehom sa tocilizumab podáva každé 4 týždne (8 mg/kg u detí s hmotnosťou viac ako 30 kg alebo 10 mg/kg u detí s hmotnosťou nižšou ako 30 kg).

Nežiaduce účinky Môžu sa objaviť celkové alergickej reakcie. Ďalšie

závažné nežiaduce účinky liečby sú zriedkavé; zahŕňajú niektoré závažné infekcie, niektoré typy hepatitídy a u pacientov so systémovou JIA aj prípady syndrómu aktivácie makrofágov. Niekedy sa pozorujú abnormality pečeňových enzýmov (transamináz) a zníženie počtu krviniek, ako sú biele krvinky (neutrofily) alebo krvné doštičky ako aj zmeny hladín lipidov.

Hlavné indikácie pri pediatrických reumatických chorobách

Liek nedávno získal súhlas na použitie v liečbe pacientov so systémovou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí sú závislí na kortikosteroidoch a tiež na liečbu juvenilnej idiopatickej artritídy s polyartikulárnym priebehom u detí, ktoré dostatočne nereagovali na iné lieky ako je metotrexát.

13.3 Ďalšie dostupné biologické lieky alebo skúmané lieky

Existujú aj ďalšie biologické lieky ako rilonacept (proti IL-1 na podkožné podanie), rituximab (anti-CD20 na intravenózne infúzie), tofacitinib (JAK-3 inhibítor vo forme tabliet) a iné, ktoré sú používané pri liečbe niektorých reumatických ochorení dospelých a len experimentálne u detí. Štúdie, ktoré hodnotia ich účinnosť a bezpečnostný profil prebiehajú, alebo začnú v najbližších niekoľkých rokoch. V súčasnej dobe sú k dispozícii len veľmi obmedzené informácie o ich použití u detí.

14. Nové lieky vo vývoji

Farmaceutické spoločnosti a klinický vedci patriaci k organizácii Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) a Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG na www.prcsg.org) vyvíjajú nové lieky. PRINTO a PRCSG sú zapojené do revízie protokolov, hlásenia prípadov, zberu a analýzy dát a publikovania údajov v medicínskej literatúre.

Predtým, ako Vám Váš lekár môže predpísať nový liek, musí byť tento starostlivo testovaný v klinických štúdiách, aby sa posúdila jeho bezpečnosť a jeho schopnosť liečiť pacientov. Všeobecne platí, že vývoj liečby detí nasleduje vývoj u dospelých, takže niektoré lieky môžu byť v danej dobe k dispozícii len pre liečbu dospelých. S rastúcim počtom dostupných liekov, by k používaniu liekov off-label malo dochádzať menej často. Možno si budete priať pomôcť pri vývoji nového lieku

svojou účasťou v klinickej štúdii.
Ďalšie informácie môžete nájsť na nasledujúcich internetových stránkach:
PRINTO www.printo.itwww.paediatric-rheumatology.printo.it
PRCSG www.prcsg.org
Informácie o prebiehajúcich klinických štúdiách:
www.clinicaltrialsregister.eu/
www.clinicaltrials.gov
Odsúhlasené plány na vývoj nových liekov pre deti v Európe:
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.
Schválené lieky na použitie u detí:
www.ema.europa.eu
http://labels.fda.gov http://labels.fda.gov