



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

## Medikamentozna Terapija

Verzija

### Uvod

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

### Opis

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

### Doziranje/način primjene

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

### Neželjeni efekti

Ovaj dio daje informacije o najpoznatijim nuspojavama.

### Indikacije za glavne dječije reumatske bolesti

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

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

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

---

značilo da su ljekari propisivali lijekove na temelju ličnog iskustva ili ispitivanja provedenih u odraslih bolesnika.

Provođenje kliničkih ispitivanja u dječijoj reumatologiji u prošlosti je bilo teško, uglavnom zbog nedostatka sredstava za ispitivanja u djece i nedovoljnog interesa farmaceutskih kompanija za malo i neisplativo pedijatrijsko tržište. Situacija se dramatično promijenila prije nekoliko godina. Do toga je došlo zbog predstavljanja Zakona o najboljim lijekovima za djecu u SAD-u i posebnih zakona za razvoj lijekova za djecu (Pedijatrijska regulativa) u Evropskoj uniji (EU). Ove inicijative zapravo su prisilile farmaceutske kompanije da lijekove ispituju i u djece.

Inicijative iz SAD-a i EU-a zajedno s 2 velike mreže, Međunarodne organizacije za provođenje ispitivanja u dječijoj reumatologiji (PRINTO na adresi [www.printo.it](http://www.printo.it)), koja ujedinjuje 50 zemlja iz cijeloga svijeta, i Udruženje za saradnju u ispitivanjima iz dječije reumatologije (PRCSG na adresi [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)), sa sjedištem u Sjevernoj Americi, imale su vrlo pozitivan utjecaj na dječiju reumatologiju, posebno na razvoj novih lijekova za djecu s JIA-om. Stotine porodica djece oboljele od JIA-a liječene u PRINTO ili PRCSG centrima širom svijeta sudjelovalo je u ovim kliničkim ispitivanjima, što je omogućilo da sva djeca s JIA-om budu liječena lijekovima posebno ispitanim za njih. Ponekad je je sudjelovanje u tim ispitivanjima zahtijevalo upotrebu placeba (tablete ili infuzije bez aktivne supstance) kako bi se osiguralo da ispitivani lijek stvara više koristi nego štete.

Zbog tih važnih mogućnosti, danas je nekoliko lijekova posebno odobreno za liječenje JIA-a. To znači da su regulatorne agencije, poput Agencije za hranu i lijekove (FDA), Evropske agencija za lijekove (EMA) i nekoliko nacionalnih tijela, pregledale naučne informacije dostupne iz kliničkih ispitivanja i da su dozvolile farmaceutskim kompanijama da u informacijama o lijeku napišu kako je lijek efikasan i siguran u djece. Lista lijekova s posebnim odobrenjem za liječenje JIA-a uključuje metotreksat, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab i canakinumab.

Nekoliko drugih lijekova trenutno se ispituje ili će se ispitivati u djece, tako da vaš ljekar možda zamoli da i vaše dijete sudjeluje u ispitivanju. Postoje i drugi lijekovi koji nisu eksplicitno odobreni za liječenje JIA-a, poput nekoliko nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-ovi), azatioprin, ciklosporin, anakinra i infliksimab. Ovi lijekovi koriste se bez odobrenja (tzv. off-label use) i vaš ljekar može predložiti njihovo

---

korištenje posebno ako nema drugih dostupnih lijekova.

## **Saradnja**

Saradnja u liječenju izuzetno je važna za kratkoročno i dugoročno održavanje zdravlja.

Saradnja u liječenju znači pridržavanje uputa o liječenju koje vam je dao vaš doktor; to može uključivati različite stavke: redovno uzimanje lijeka, rutinske preglede u ambulanti, redovna fizikalna terapija, rutinske laboratorijske preglede itd. Ove različite stavke međusobno se nadopunjuju, čime se stvara sveobuhvatni program za borbu protiv bolesti, jačanje djeteta i očuvanje njegova zdravlja. Učestalost uzimanja i doza lijeka određena je potrebom da se održi određeni nivo lijeka u tijelu. Nedostatak saradnje može dovesti do neefikasnosti zbog niskih razina lijeka i povećava vjerojatnoću pogoršanja bolesti. Kako bi se to spriječilo, važno je redovno uzimati lijekove na usta ali i one koje se daju u obliku injekcija.

Najčešći razlog za izostanak povoljnog odgovora u liječenju je nesaradnja. Saradnja u svim detaljima programa liječenja koji je izradio vaš ljekar i tim medicinskih stručnjaka uveliko povećava vjerojatnoću remisije (poboljšanja bolesti). Pridržavanje različitih uputa u liječenju ponekad može biti zamorno za roditelje i staratelje. Ipak, na njima je da dijete dobije najbolju priliku za oporavak. Nažalost, rastom djeteta, posebno u tinejdžerskoj dobi, saradnja postaje veći problem. Tinejdžeri odbijaju gledati na sebe kao na bolesne i preskaču neugodne dijelove njihovog liječenja. Kao posljedica toga pogoršanja su vrlo česta u toj dobi. Saradnja u režimu liječenja osigurava najbolju šansu za poboljšanje bolesti i kvalitete života.

## **1. NSAIL-ovi (nesteroidni antiupalni lijekovi)**

### **1.1. Opis**

Nesteroidni antiupalni lijekovi (NSAIL-ovi) tradicionalno su osnova liječenja mnogih dječijih reumatskih bolesti. Njihova uloga i dalje je vrlo važna i većini djece preporučuje se liječenje NSAIL-ovima. To su simptomatski, antiupalni, antipiretski (protiv temperature) i analgetski (protiv boli) lijekovi; simptomatski znači da ne utiču direktno na tok bolesti, mogu imati ograničeni učinak na napredovanje bolesti, kao što je opisano u odraslih s reumatoidnim artritismom, no mogu kontrolisati

---

simptome nastale zbog upale.

Djeluju uglavnom tako što blokiraju enzim (ciklooksigenazu) koji je važan u stvaranju supstanci koje mogu biti uzrok upale, a nazivaju se prostaglandini. Navedene supstance također imaju fiziološku ulogu u tijelu koja uključuje zaštitu želuca, regulaciju protoka krvi kroz bubrege itd. Ovu fiziološki učinci objašnjavaju većinu nuspojava NSAID-ova (vidite niže). Aspirin je bio u prošlosti puno korišten zbog male cijene i dobre efikasnosti, dok se danas manje koristi zbog nuspojava. Najviše korišteni NSAID-ovi su naproksen, ibuprofen i indometacin.

Nedavno je postala dostupna i nova generacija NSAID-ova, poznata pod nazivom inhibitori ciklooksigenaze (COX)-2, no tek nekoliko ih je ispitano u djece (meloksikam i celekoksib). Uprkos tome, njihova primjena u djece još uvijek nije raširena. Čini se da ovi lijekovi imaju manje nuspojava od strane želuca nego drugi NSAID-ovi, uz održavanje istog terapijskog efekta. COX-2 inhibitori su skuplji od drugih NSAID-ova i debata o njihovoj sigurnosti i efikasnosti u poređenju s tradicionalnim NSAID-ovima još uvijek nije završena. Iskustva s COX-2 inhibitorima u pedijatrijskih bolesnika su ograničena. U kontrolisanim ispitivanjima dokazalo se kako su meloksikam i celekoksib efikasni i sigurni za primjenu kod djece.

## **1.2. Doziranje/način primjene**

Za procjenu efikasnosti NSAID je potrebno uzimati 4 do 6 sedmica. Ipak, s obzirom da NSAID-ovi nisu lijekovi koji utiču na bolest (što znači da ne mogu utjecati na tok bolesti), više se koriste za liječenje boli, ukočenosti i temperature povezane sa sistemskim artritisom. Mogu se davati u obliku sirupa ili tableta.

Samo nekolicina NSAID-ova odobrena je za primjenu u djece: najčešće se koristi naproksen, ibuprofen, indometacin, meloksikam i celekoksib.

### **Naproxen**

Naproxen se daje 10-20 mg/kgTT/dan u dvije doze

### **Ibuprofen**

Ibuprofen se daje djeci u dobi od 6 mjeseci do 12 godina u uobičajenoj dozi od 30-40 mg/kg/dan podijeljeno u 3 do 4 davanja. Djeca obično počinju s nižim dozama koje se postepeno povećavaju ovisno o potrebama. Djeca s blažom bolesti mogu se liječiti s 20 mg/kg/dan; doze veće od 40 mg/kg/dnevno mogu povećati rizik za ozbiljne nuspojave; doze veće od 50 mg/kg/dan nisu ispitane i ne preporučuju

---

se. Najveća dopuštena doza je 2,4 g dnevno.

### **Indometacin**

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

### **Meloxicam**

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

### **Celecoxib**

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

Istovremeno uzimanje više NSAID-ova nije indicirano.

## **1.3. Neželjeni efekti**

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

U bolesnika sa sistemskim oblikom JIA-a, NSAID-ovi (kao i drugi lijekovi) mogu potaknuti sindrom aktivacije makrofaga, ponekad i po život opasno stanje u kojem dolazi do aktivacije imunološkog sistema. NSAID-ovi mogu utjecati na zgrušavanje krvi no bez kliničkog značaja,

---

osim u djece koja već imaju abnormalnosti zgrušavanja krvi. Aspirin je lijek koji uzrokuje više problema s zgrušavanjem krvi; takav efekat koristi se u liječenju bolesti u kojima postoji povećani rizik za trombozu (stvaranje patoloških krvnih ugrušaka u krvnim sudovima); u takvim slučajevima, niske doze aspirina predstavljaju lijek izbora. Indometacin može biti koristan u regulisanju tvrdokorne febrilnosti u sistemskom obliku juvenilnog idiopatskog artritisa.

#### **1.4. Glavne indikacije kod dječjih reumatskih bolesti**

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

## **2. Cyclosporin A**

### **2.1. Opis**

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

### **2.2. Doziranje/način primjene**

Može se dati u tečnom obliku ili tablet u dozi 3-5 mg/kgTT/dan u dvije doze.

### **2.3. neželjeni efekti**

Nuspojave su vrlo česte, naročito ako se daju visoke doze, te mogu ograničiti korištenje lijeka. Uključuju oštećenje bubrega, visoki krvni pritisak, oštećenje jetre, povećanje gingive, rast dlaka po tijelu, mučninu i povraćanje.

Liječenje ciklosporinom stoga zahtjeva redovno kliničko i laboratorijsko praćenje kako bi se procijenile nuspojave. Djeci se redovno kod kuće mora mjeriti krvni pritisak.

### **2.4. Glavne indikacije u pedijatrijskoj reumatologiji**

---

Sindrom aktivacije makrofaga

Juvenilni dermatomiozitis

### **3. Intravenski imunoglobulini**

#### **3.1. Opis**

Imunoglobulin je sinonim za antitijelo. Intravenski imunoglobulini (IVIG) proizvode se od više uzoraka plazme zdravih darivaoca krvi. IVIG se koristi za liječenje djece koja zbog greške u imunološkom sistemu imaju nedostatak antitijela. Ipak, mehanizam njihovog djelovanja još uvijek nije u potpunosti jasan i različit je u različitim situacijama. IVIG se također pokazao efiksna u liječenju nekih autoimunih i reumatskih bolesti.

#### **3.2. Doziranje/način primjene**

Daju se intravenskom infuzijom, različitim rasporedom, ovisno o bolesti.

#### **3.3. Neželjeni efekti**

Nuspojave su rijetke i uključuju anafilaktoidne (alergijske) reakcije, bol u mišićima, febrilnost i glavobolju tokom primanja infuzije te povraćanje zbog neinfektivnog nadražaja meninga (koji ljekari nazivaju aseptički meningitis, što označava upalu ovojnice koje obavijaju mozak) oko 24 h nakon infuzije.

Ove nuspojave prolaze spontano. Neki bolesnici, pogotovo oni sa Kawasakijskom bolešću i hipoalbuminemijom, mogu imati tešku hipotenziju dok primaju IVIG; ovi bolesnici zahtijevaju pomno praćenje iskusnog tima.

U IVIG-u nema HIV-a, hepatitisa i većine drugih virusa.

#### **3.4. Glavne indikacije u pedijatrijskoj reumatologiji**

Kawasakijska bolest

Juvenilni dermatomiozitis

---

## 4. Kortikosteroidi

### 4.1. Opis

Kortikosteroidi su velika grupa hemijskih spojeva (hormona) koji se proizvode u ljudskom tijelu. Isti ili vrlo slični spojevi mogu se proizvesti sintetski i koristiti za različita stanja uključujući i dječije reumatske bolesti.

Kortikosteroidi koje prima vaše dijete nisu steroidi koje primaju sportaši u svrhu poboljšanja rezultata.

Puno ime steroida koji se koriste u upalnim stanjima je glukokortikosteroidi ili kraće glukokortikoidi ili kortikosteroidi. To su vrlo moćni i brzo djelujući lijekovi koji suprimiraju upalni odgovor interferirajući s imunološkom reakcijama na vrlo komplikovan način. Često se koriste kako bi se postiglo brže poboljšanje kliničkog stanja bolesnika, prije nego što drugi lijekovi koji se koriste u kombinaciji s kortikosteroidima počnu djelovati.

Osim immunosupresivnog i antiupalnog djelovanja, uključeni su i u mnoge druge procese u tijelu, kao što su funkcionisanje kardiovaskularnog sistema i reakcija na stres, metabolizam vode, šećera i masti, regulacija krvnog pritiska i mnogi drugi.

Uz terapijski učinak postoje i značajne nuspojave, povezane uglavnom s dugotrajnim liječenjem kortikosteroidima. Vrlo je važno da je dijete pod kontrolom ljekara koji ima iskustva u liječenju bolesti i u svođenju nuspojava ovih lijekova na najmanju moguću mjeru.

### 4.2. Doziranje/način primjene

kortikosteroidi se mogu koristiti sistemski (na usta ili iniciranjem u venu) ili lokalno (injiciranjem u zglob ili topički na kožu ili u obliku kapi za uči u slučaju uveitisa).

Doza i način primjene odabire se na temelju bolesti koja se liječi te na temelju težine stanja bolesnika. Više doze, osobito kada se daju injiciranjem, vrlo su snažne i djeluju vrlo brzo.

Oralne tablete dostupne su u različitim veličinama i sadrže različite količine lijeka. Najčešće se koriste prednizon ili prednizolon.

Nema opšteprihvaćenog pravila za doziranje lijeka i učestalost davanja. Jedno uzimanje dnevno (često ujutro), obično do najviše 2 mg po kg dnevno (najviše do 60mg dnevno), ili uzimanje svakog drugog dana, ima manje nuspojava, no i manje je efikasno nego uzimanje više puta



---

dnevno, koje je neki puta potrebno kako bi se bolest držala pod kontrolom. U teškim bolestima, ljekar može odabrati visoke doze metilprednizolona, koje se daju u obliku infuzije u venu (intravenozno), obično jednom dnevno tokom nekoliko dana zaredom (sve do 30 mg po kg dnevno do najviše 1 g dnevno) i u bolničkom uslovima.

U slučajevima kada apsorpcija oralnih pripravaka predstavlja problem može se koristiti i dnevno intravenozno davanje manjih doza.

Injiciranje dugodjelujućih (depo) kortikosteroida u upaljeni zglob (intraartikularno) liječenje je izbora u juvenilnom idiopatskom artritisu. Depo kortikosteroidi (obično triamcinolon heksacetonid) imaju aktivni sastojak kortikosteroida vezan na male kristaliće; jednom kad se iniciraju u zglobni prostor, šire se oko unutrašnje površine zgloba i otpuštaju kortikosteroide tokom dužeg razdoblja, često postižući dugotrajni antiupalni učinak.

Ipak, trajanje tog efekta vrlo je varijabilno, no obično iznosi mnogo mjeseci u mnogih bolesnika. Jedan ili više zglobova mogu se liječiti u jednom navratu korištenjem pojedinačnih kombinacija topičkih analgetika (npr. anestetski sprej ili krema za kožu), lokalne anestezije, sedacije (midazolam, entonoks) ili opće anestezije, ovisno o broju zglobova koje se treba liječiti i dobi bolesnika.

### **4.3. Neželjeni efekti**

Postoje dvije glavne vrste nuspojava kortikosteroida: one koje nastaju zbog produžene primjene velikih doza i one koje nastaju zbog prestanka uzimanja lijeka. Ako se kortikosteroidi uzimaju kontinuirano tokom više od sedmicu dana, ne mogu se prestati uzimati naglo, budući da to može uzrokovati ozbiljne probleme. Do tih problema dolazi zbog nedostatnog stvaranja vlastitih kortikosteroida u tijelu do kojeg je došlo zbog korištenja sintetskih preparata. Kao i efikasnost, i vrsta i težina nuspojava kortikosteroida su vrlo individualne i teško se mogu predvidjeti.

Nuspojave se obično povezuju s dozom i rasporedom primjene; npr. ista ukupna doza ima više nuspojava ako se podjeli u više dnevnih davanja nego ako se uzima kao jedna jutarnja doza. Glavna nuspojava koja se može opaziti je pojačana glad, što rezultira prirastom tjelesne težine i razvojem strija na koži. Vrlo je važno da djeca održavaju dobro uravnoteženu prehranu s malo masti i šećera i puno vlakana, kako bi se pomoglo u kontroli prirasta tjelesne težine. Akne na licu mogu se

---

tretirati topičkim kožnim pripravcima. Česti su problemi sa spavanjem i promjenama raspoloženja te osjećajem razdražljivosti ili nesigurnosti. Dugotrajno liječenje kortikosteroidima često dovodi do supresije rasta; kako bi se izbjegla ova u djece važna nuspojava, ljekari preferiraju najkraću moguću upotrebu kortikosteroida u najmanjim mogućim dozama. Smatra se da se dozom ispod 0,2 mg po kg dnevno (ili maksimalno 10 mg dnevno, što god je niže) izbjegavaju problemi s rastom.

I odbrana protiv infekcija također može biti narušena, što rezultira učestalijim ili težim infekcijama, ovisno o stepenu imunosupresije. Varičele mogu biti vrlo teške u imunosuprimirane djece te je stoga vrlo važno obavijestiti vašeg ljekara odmah nakon što vaše dijete razvije prve znakove ili nakon što shvatite da je bilo u bliskom kontaktu s nekim ko je naknadno razvio bolest.

Ovisno o pojedinačnom slučaju, može biti potrebna injekcija antitijela protiv virusa varičela i/ili antivirusici (lijekovi protiv virusa).

Većina tih nuspojava može se otkriti pažljivim praćenjem bolesnika tokom liječenja. Tihe nuspojave uključuju gubitak koštanih minerala, što uzrokuje slabljenje kosti i povećava sklonost frakturama (osteoporozi). Osteoporoza se može otkriti i kontrolirati posebnom tehnikom koja se naziva koštana denzitometrija. Vjeruje se da dovoljna količina kalcija (oko 100 mg dnevno) i vitamina D može koristiti u usporavanju napredovanja osteoporoze.

Nuspojave na očima uključuju kataraktu i povećani intraokularni tlak (glaukom). Ako dođe do razvoja povećanog krvnog pritiska (hipertenzije), važna je prehrana sa smanjenim unosom soli. Nivo šećera u krvi može porasti i uzrokovati dijabetes induciran kortikosteroidima; u tom slučaju potrebna je prehrana s malim unosom šećera i masti.

Intraartikularne injekcije kortikosteroida rijetko su povezane s nuspojavama. Postoji rizik od ekstravazacije lijeka uz lokalnu atrofiju kože ili kalcinozu. Čini se da je rizik za infekciju induciranu injekcijama glukokortikoida vrlo mali (oko 1 na 10,000 intraartikularnih injekcija u slučaju kada ih daje iskusni ljekar).

#### **4.4. Glavne indikacije u pedijatrijskoj reumatologiji**

Kortikosteroidi se mogu koristiti u svim dječijim reumatskim bolestima; obično se koriste najkraće moguće vrijeme u najnižim dozama.

---

## **5. Azatioprin**

### **5.1. Opis**

Azatioprin je lijek koji smanjuje imunost.

Djeluje tako što interferira sa stvaranjem DNA, što je proces koji je potreban svim ćelijama kako bi se podijelile. Inhibicija funkcije imunološkog sistema zapravo se ostvaruje zbog efekta lijeka na rast jedne vrste bijelih krvnih ćelija (limfocita).

### **5.2. Doziranje/način primjene**

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

### **5.3. Neželjeni efekti**

Mada se obično toleriše bolje nego ciklofosamid, azatioprin može imati neke ozbiljne nuspojave koje zahtijevaju pomno praćenje. Često djeluje toksično za gastrointestinalni sistem (oralne ulceracije, mučnina, povraćanje, proljev, bol u epigastriju). Može biti toksičan i za jetru, no rjeđe. Može se pojaviti smanjenje broja cirkulirajućih bijelih krvnih ćelija (leukopenija), što je najčešće povezano s dozom; rjeđe se javlja smanjenje broja trombocita ili crvenih krvnih stanica. Oko 10% bolesnika ima povećani rizik za hematološke komplikacije (citopenija, odnosno smanjenje broja bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica ili trombocita) zbog poznatog genetskog defekta (djelomični nedostatak tiopurin metiltransferaze (TPMT), što je također poznato kao genetski polimorfizam). To se može testirati prije započinjanja terapije, a kontrola broja krvnih ćelija može se napraviti 7 do 10 dana nakon započinjanja terapije i nakon toga u redovnim mjesečnim ili polumjesečnim intervalima.

Dugotrajna upotreba azatioprina teoretski se može povezati s povećanim rizikom za raka, no to još uvijek nije potvrđeno dokazima. Kao i kod drugih imunosupresivnih lijekova, liječenje ovim lijekom izlaže bolesnika povećanom riziku za infekcije; herpes zoster infekcija češće se opaža u bolesnika liječenih azatioprinom.

---

## **5.4. Glavne indikacije u pedijatrijskoj reumatologiji**

Juvenilni sistemski lupus eritematosus

Neki pedijatrijski sistemski vaskulitisi

## **6. Ciklofosfamid**

### **6.1. Opis**

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

### **6.2. doziranje/način primjene**

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

### **6.3. Neželjeni efekti**

Ciklofosfamid je lijek koji uveliko smanjuje imunitet i ima nekoliko nuspojava koje zahtijevaju pomno laboratorijsko praćenje. Najčešće su mučnina i povraćanje. Dolazi i do reverzibilnog istanjenja kože. Zbog značajnog smanjenja broja cirkulirajućih bijelih krvnih ćelija ili trombocita može biti potrebno prilagođavanje doze ili privremeni prestanak uzimanja lijeka.

Može doći i do promjena u mokraćnom mjehuru (krv u urinu), što se znatno češće događa tokom svakodnevnog oralnog uzimanja lijeka

---

nego tokom mjesečnih davanja injekcija. Uzimanje dovoljne količine vode pomaže u sprečavanju ovog problema. Nakon venske injekcije obično se daju veliki volumen tekućine kako bi se isprao ciklofosfamid iz tijela. Dugotrajno liječenje sa sobom nosi rizik neplodnosti i povećava učestalost raka; rizik za ove komplikacije ovisi o kumulativnoj dozi lijeka koju je bolesnik primio tokom godina.

Ciklofosfamid smanjuje imunološku odbranu i stoga povećava rizik za infekcije, naročito ako se daje zajedno s drugim lijekovima koji interferiraju s imunitetom, kao što su visoke doze kortikosteroida.

#### **6.4. Glavne indikacije u pedijatrijskoj reumatologiji**

Juvenilni sistemski lupus eritematosus

Neki sistemski vaskulitisi

### **7. Metotrexat**

#### **7.1. Opis**

Metotrexat je lijek koji se već godinama koristi u djece s različitim dječijim reumatskim bolestima. U početku je razvijen kao lijek za liječenje raka zbog sposobnosti da uspori brzinu umnožavanja stanica (proliferaciju).

Na, takav efekat značajan je samo u višim dozama. U niskim intrermitentnim (isprekidanim) dozama koje se koriste u reumatskim bolestima, metotrexat postiže antiupalni efekat drugim mehanizmima. Kada se koristi u tako malim dozama, do većine nuspojava koje se vide korištenjem većih doza ili ne dolazi ili se jednostavno prate i zbrinjavaju.

#### **7.2. Doziranje/način primjene**

Metotrexat je dostupan u dva glavna oblika: tablete i tekućina za injekcije. Daje se jednom sedmično, isti dan u sedmici. Uobičajena doza je 10-15 mg po kvadratnom metru sedmično (obično do 20 mg sedmično). Dodavanjem folne ili folinične kiseline 24h nakon primjene metotreksata smanjuje se učestalost nekih nuspojava.

Način primjene, kao i dozu, odabire ljekar ovisno o stanju svakog pojedinačnog bolesnika.

Tablete se bolje apsorbiraju kada se uzimaju prije obroka i po mogućnosti

---

s vodom. Injekcije se mogu primijeniti pod kožu, slično kao i injekcije inzulina za dijabetes, no mogu se primijeniti i u mišić ili vrlo rijetko u venu.

Injekcije imaju prednost zbog bolje apsorpcije i obično manje uznemiruju želudac. Liječenje metotreksatom obično traje i do nekoliko godina. Većina ljekara preporučuje da se liječenje nastavi najmanje 6 - 12 mjeseci nakon što se postigne kontrola bolesti (remisija).

### **7.3. Neželjeni efekti**

Većina djece na metotreksatu ima vrlo malo nuspojava. One uključuju mučninu i nelagodu u želucu. To se može spriječiti tako da se doza uzima po noći. Vitamin, folna kiselina, često se propisuje kako bi se spriječile ove nuspojave.

Ponekad može pomoći korištenje lijeka protiv mučnine prije i poslije davanja doze metotreksata i/ili promjena u oblik lijeka koji se injicira. U druge nuspojave spadaju ulceracije u usnoj šupljini i rjeđe osip na koži. Kašalj i problemi sa disanjem spadaju u rijetke nuspojave u djece.

Učinak na broj krvnih ćelija, ako je prisutan, obično je vrlo blag. Čini se da je dugoročno oštećenje jetre (fibroza jetre) vrlo rijetko u djece zbog toga što nisu prisutni i drugi hepatotoksični (toksični za jetru) faktori, poput upotrebe alkohola.

Liječenje metotreksatom obično se prekida kada dođe do porasta jetrenih enzima i ponovno se započinje kada se enzimi vrate na normalu. Tokom uzimanja metotreksata stoga je potrebno redovno kontrolisanje krvi. Rizik za infekciju obično nije povećan u djece koja se liječe metotreksatom.

Ako je vaše dijete tinejdžer i druge stavke mogu postati bitne.

Konзумaciju alkohola treba striktno izbjegavati, s obzirom da može povećati toksičnost metotreksata za jetru. Metotreksat može naštetiti nerođenom djetetu, tako da je vrlo važno da se poduzmu mjere kontracepcije kada dijete postane spolno aktivno.

### **7.4. Glavne indikacije u pedijatrijskoj reumatologiji**

Juvenilni idiopatski artritis

Juvenilni dermatomiozitis

Juvenilni sistemski lupus eritematosus

Lokalizirana skleroderma

---

## **8. Leflunomid**

### **8.1. Opis**

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

### **8.2. Doziranje/način primjene**

Djeca sa težinom manje od 20kg prime 100 mg leflunomida oralno jedan dan, a nakon toga primaju dozu održavanja od 10 mg svaki drugi dan. Djeca sa težinom od 20 do 40 kg primaju 100 mg leflunomida dva dana, a nakon toga dozu održavanja od 10 mg dnevno. Djeca koja teže više od 40 kg primaju 100 mg leflunomida tri dana, a nakon toga dozu održavanja od 20 mg dnevno.

Budući da je leflunomid teratogen (može uzrokovati malformacije fetusa), mlade žene reproduktivne dobi moraju imati negativan test za trudnoću prije nego što počnu uzimati ovaj lijek i moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju.

### **8.3. Neželjeni efekti**

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

### **8.4. Glavne indikacije u dječjoj reumatologiji**

Juvenilni idiopatski arthrititis (lijek nije odobren kod juvenilnog artritisa).

## **9. Hydroxychloroquin**

### **9.1. Opis**

Hydroxchloroquin se u početku upotrebljavao za liječenje malarije. Pokazalo se da interferira s nekoliko procesa povezanih s upalom.

---

## **9.2. Doziranje/način primjene**

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

## **9.3. Neželjeni efekti**

Hydroxchloroquin se obično dobro podnosi. Može doći do intolerancije od strane probavnog sistema, uglavnom u obliku mučnine, no to obično nije teška nuspojava. Glavni razlog za zabrinutost predstavlja toksičnost za oči. Hydroxchloroquin se nakuplja u djelu oka koji se naziva retina i tamo ostaje još dugo nakon što se prestao koristiti.

Takve promjene su rijetke, no mogu uzrokovati sljepilo, čak i nakon što se prestalo s uzimanjem lijeka. Ipak, problem s okom vrlo je rijedak ako se koriste niske doze.

Rano otkrivanje te komplikacija sprečava gubitak vida ako se prestane s uzimanjem lijeka; zbog toga su potrebni povremeni pregledi očiju, mada se debatira o potrebi i učestalosti takvih kontrolnih pregleda ako se hydroxchloroquin primjenjuje u malim dozama, kao što je to slučaj u reumatskim bolestima.

## **9.4. Glavne indikacije u dječjoj reumatologiji**

Juvenilni dermatomiozitis

Juvenilni sistemski lupus eritematosus

## **10. Sulfasalazin**

### **10.1. Opis**

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

### **10.2. Doziranje/način primjene**



---

Sulfasalazin se primjenjuje oralno u dozi od 50 mg po kg dnevno do ukupno 2 g dnevno.

### **10.3. Neželjeni efekti**

Nuspojave nisu česte i zahtijevaju povremene testove krvi. Uključuju gastrointestinalne probleme (anoreksija, mučnina, povraćanje i proljev), alergiju s osipom na koži, toksičnost za jetru (povišene transaminaze), smanjen broj cirkulirajućih krvnih ćelija, smanjenu koncentraciju serumskih imunoglobulina.

Ovaj lijek nikada se ne bi trebao dati bolesnicima sa sistemskim oblikom JIA ili SLE-om, budući da može potaknuti teško pogoršanje bolesti sa sindromom aktivacije makrofaga.

### **10.4. Glavne indikacije u dječijoj reumatologiji**

Juvenilni idiopatski arthritus (uglavnom entezitis-udruženi arthritus)

## **11. Kolhicin**

### **11.1.**

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

### **11.2. Doziranje/načinj primjene**

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

### **11.3. Neželjeni efekti**

Većina nuspojava povezana je s gastrointestinalnim sistemom. Proljev, mučnina, povraćanje i povremeni grčevi u abdomenu mogu se popraviti uz prehranu bez laktoze. Ove nuspojave obično odgovaraju na privremeno smanjenje doze.

Nakon nestanka ovih simptoma može se pokušati sa postepenim povećanjem doze na početni nivo. Može se javiti i smanjenje broja

---

krvnih ćelija; stoga su potrebne povremene kontrole broja krvnih ćelija. Slabost mišića (miopatija) može se vidjeti u bolesnika koji imaju problema s bubrezima i/ili jetrom. Nakon prestanka uzimanja lijeka dolazi do brzog oporavka.

Druga rijetka nuspojava je promjena na perifernim živcima (neuropatija) i u tim rijetkim slučajevima oporavak može biti sporiji. Osip i gubitak kose (alopecija) također se mogu povremeno opaziti.

Nakon uzimanja velike količine lijeka može doći do ozbiljnog otrovanja. Za liječenje otrovanja kolhicinom potrebna je medicinska pomoć.

Obično dolazi do postepenog oporavka, no ponekad predoziranje može biti i fatalno. Roditelji trebaju biti vrlo oprezni da lijek ne bude u dohvatu male djece. Liječenje kolhicinom u bolesnika s Familijarnom mediteranskom groznicom može se nastaviti i za vrijeme trudnoće u konsultaciji s ginekologom.

#### **11.4. Glavne indikacije u pedijatrijskoj reumatologiji**

Familijarna mediteranska groznica

Neka autoinflamatorna stanja uključujući rekurentni perikarditis

### **12. Mycophenolat mofetil**

#### **12.1. Opis**

U nekim dječijim reumatskim bolestima prekomjerno je aktivan dio imunološkog sistema. Mikofenolat mofetil inhibira proliferaciju (umnožavanje) limfocita B i T (to su posebne bijele krvne ćelije); drugim riječima, smanjuje brzinu razvoja neki aktivnih stanica imunološkog sistema. Efikasnost mikofenolat mofetila temelji se stoga na toj inhibiciji i djelovanje počinje nakon nekoliko sedmica.

#### **12.2. Doziranje/način primjene**

Lijek se može dati u obliku tableta ili praha za otopinu u dozi od 1 do 3 g dnevno. Preporučljivo je da se uzima između obroka, budući da uzimanje hrane može smanjiti apsorpciju ovoga lijeka. Ako se propusti jedna doza, bolesnik ne bi trebao uzeti duplu dozu prilikom slijedećeg uzimanja. Lijek treba čuvati u originalnoj ambalaži, čvrsto zatvoren. U idealnim uslovima koncentraciju lijeka trebalo bi odrediti analiziranjem

---

nekoliko uzoraka krvi uzetih isti dan u različito vrijeme; to omogućava pravilnu prilagođavanje doze svakom bolesniku.

### **12.3. Neželjeni efekti**

Najčešća nuspojava je nelagoda u gastrointestinalnom sistemu koja se vidi u 10-30% slučajeva, posebno na početku liječenja. Može se raditi o proljevu, mučnini, povraćanju ili opstipaciji (zatvor). Ako su nuspojave izražene, može se razmotriti smanjivanje doze ili prelazak na slični lijek (mifortik). Lijek može dovesti i do smanjenja broja bijelih krvnih ćelija i/ili trombocita; stoga su potrebne redovne mjesečne kontrole. Primjena lijeka treba se privremeno prekinuti u slučaju smanjenja broja bijelih krvnih ćelija i/ili trombocita.

Lijek može uzrokovati povećan rizik od infekcije. Lijekovi koji suprimiraju imunološki sistem mogu uzrokovati abnormalni odgovor na žive vakcine. Stoga se preporučuje da dijete ne prima žive vakcine kao što je vakcina protiv morbila. Potrebno je savjetovanje s ljekarom prije vakcinisanja i prije međunarodnih putovanja. Trudnoću treba izbjeći tokom uzimanja mikofenolat mofetila.

Rutinski klinički pregled (mjesečni) te kontrole krvi i urina potrebne su kako bi se otkrile i zbrinule eventualne nuspojave.

### **12.4. Glavne indikacije u dječijoj reumatologiji**

Juvenilni sistemska lupus eritematosus

## **13. Biološki lijekovi**

Proteklih nekoliko godina došlo je do novih pomaka u liječenju primjenom supstanci poznatih kao biološki lijekovi. Ljekari upotrebljavaju ovaj pojam za lijekovi proizvedene biološkim inženjeringom, koji, za razliku od metotreksata ili leflunomida, primarno djeluju protiv specifičnih molekula (faktor tumorske nekroze ili TNF, interleukin 1 ili 6, antagonisti receptora limfocita T). Biološki lijekovi pokazali su se kao vrlo bitni u blokiranju upalnog procesa tipičnog za JIA-a. Trenutno postoji nekoliko bioloških lijekova od kojih gotovo svi imaju posebno odobrenje za korištenje u bolesnika s JIA-om.

Svi biološki lijekovi su vrlo skupi. Bioslični lijekovi (engl. biosimilars) razvijeni su za nekoliko bioloških lijekova, tako da nakon isteka patenta

---

mogu postati dostupni slični lijekovi po nižoj cijeni.

Općenito su svi biološki lijekovi povezani s povećanim rizikom za infekciju. Stoga je važno da bolesnici/roditelji dobiju sve informacije i da se poduzmu profilaktičke mjere poput vakcinisanja (znajući da se žive, umrtvljene vakcine mogu koristiti samo prije početka liječenja, a druga i za vrijeme liječenja). Obavezno se mora provjeriti i da li je prisutna tuberkuloza (pomoću tuberkulinskog kožnog testa PPD-a) u svih bolesnika u kojih se razmatra biološka terapija. Općenito, kad god se pojavi infektivna bolest, liječenje biološkim lijekovima trebalo bi barem privremeno prekinuti. Ipak, prekid se uvijek treba raspraviti s nadležnim ljekarom u svakom pojedinačnom slučaju.

Za moguću vezu s tumorima, vidite niže poglavlje o anti-TNF-u.

Informacije o korištenju bioloških lijekova tokom trudnoće su ograničene, no općenito se može reći da se preporučuje prekinuti s liječenjem; i ovdje se preporučuje procjena svakog pojedinačnog slučaja.

Rizici povezani s korištenjem drugih bioloških lijekova slični su onima opisanim uz anti-TNF lijekove; ipak, broj bolesnika liječenih drugim biološkim lijekovima je manji i vrijeme praćenja je kraće. Čini se da su neke komplikacije opažene tijekom liječenja, poput pojave sindroma aktivacije makrofaga u nekih bolesnika, vjerojatnije povezane s osnovnom bolesti (sistemski JIA za sindrom aktivacije makrofaga) nego sa samim liječenjem. Bolne injekcije zbog kojih se prestaje uzimati lijek uglavnom se javljaju uz anakinru. Anafilaktičke reakcije uglavnom se opažaju uz intravenozno davanje lijeka.

### **13.1. Anti-TNF terapija**

Anti-TNF lijekovi selektivno blokiraju TNF, neophodnog posrednika u upalnom procesu. Koriste se samostalno ili zajedno s metotreksatom i efikasni su u većine bolesnika. Njihov učinak je poprilično brz i pokazalo se da su sigurni barem tokom pet godina liječenja (vidjeti poglavlje o sigurnosti niže); ipak, potrebno je duže praćenje kako bi se ustanovile potencijalne dugoročne nuspojave. Biološki lijekovi za JIA, uključujući nekoliko vrsta TNF blokatora, najviše se koriste i bitno se razlikuju u načinu i učestalosti davanja. Etanercept se daje potkožno jednom ili dva puta sedmično, adalimumab subkutano svake druge sedmice i infliximab mjesčnom intravenskom infuzijom. Drugi lijekovi se još uvijek ispituju (npr. glimumab i cetrolizumab pegol).

---

Općenito gledano, anti-TNF-ovi se koriste za većinu oblika JIA-a uz iznimku sistemskog JIA-a, za koji se obično koriste drugi biološki lijekovi poput anti IL-1 (anakinra i canakinumab) i anti IL-6 (tocilizumab). Perzistentni oligoartritis obično se ne liječi biološkim lijekovima. Kao što je slučaj sa svim lijekovima druge razine, i biološki lijekovi moraju se primjenjivati uz striktni medicinski nadzor. Svi lijekovi imaju jaki antiupalni efekat koji je prisutan okoliko dugo koliko se prima lijek. Nuspojave se ogledaju uglavnom kao povećana osjetljivost ka infekcijama, posebno tuberkulozi. Ako postoje dokazi za ozbiljnu infekciju liječenje se treba prekinuti. U nekim rijetkim slučajevima, liječenje se povezivalo s razvojem drugih autoimunih bolesti pored artritisa. Nema dokaza da liječenje može uzrokovati povećanu učestalost raka u djece. Prije nekoliko godina, Američka Agencija za hranu i lijekove izdala je upozorenje o mogućem povećanju učestalosti tumora (naročito limfoma) povezano s dužim korištenjem ovih lijekova. Ne postoje naučni dokazi da je taj rizik stvaran, a postoje i mišljenja da je sama autoimuna bolest povezana s malim povećanjem učestalosti malignih bolesti (kao što je to u odrasloj dobi). Važno je da ljekari razgovaraju s porodicama o mogućim štetnim i korisnim efektima povezanim s korištenjem ovih lijekova. Budući da su iskustva s korištenjem TNF inhibitora svježija, još uvijek nedostaje stvarnih podataka o dugoročnoj sigurnosti. Iduće poglavlje opisuje trenutno dostupne anti-TNF lijekove.

### **13.1.1. Etanercept**

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

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

**Neželjeni efekti :** Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, otok) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju.

**Glavne indikacije u dječijoj reumatologiji :** Juvenilni idiopatski artritis s poliartikularnim tokom u djece koja nisu odgovorila na druge

---

lijekove poput metotreksata. Koristi se (do danas bez jasnih dokaza) i za liječenje uveitisa povezanog s JIA-om u slučaju da metotreksat i lokalno liječenje kortikosteroidima nisu dovoljni.

### **13.1.2. Infliximab**

**Opis :** Infliksimab je himeričko (dio lijeka napravljen je iz mišjeg proteina) monoklonalno antitijelo. Monoklonalna antitijela vežu se na TNF te stoga blokiraju ili smanjuju upalni proces koji leži u podlozi juvenilnog idiopatskog artritisa.

**Doziranje/način primjene :** Infliksimab se daje intravenozno u bolničkim uslovima, obično svakih 8 sedmica (6 mg/kg prilikom svake infuzije), zajedno s metotreksatom, kako bi se smanjile nuspojave.

**Neželjeni efekti:** Tokom infuzije može doći do alergijskih reakcija koje mogu biti od blagih (kratkoća daha, crvenilo kože, svrbež) i lako lječivih do ozbiljnih alergijskih reakcija s hipotenzijom (snižavanjem krvnog pritiska) i povećanim rizikom za šok. Navedene alergijske reakcije češće su tokom prve infuzije i događaju se zbog imunološke reakcije na dio molekule koji je mišjeg porijekla. Ako dođe do alergijske reakcije prekida se primjena lijeka. Korištenje nižih doza lijeka (3 mg/kg infuzije), mada učinkovito, obično se povezuje s većom učestalošću neželjenih reakcija koje također mogu biti ozbiljne.

**Glavne indikacije u dječjoj reumatologiji :** Infliksimab nije odobren za juvenilni idiopatski artritis i koristi se bez odobrenja (što znače da nema indikacije za korištenje u juvenilnom idiopatskom artritisu na uputama za liječenje).

### **13.1.3. Adalimumab :**

**Opis :** Adalimumab je humano monoklonalno antitijelo. Monoklonalna antitijela vežu se za TNF te stoga blokiraju ili smanjuju upalni proces koji leži u podlozi juvenilnog idiopatskog artritisa.

**Doziranje/način primjene:** Primjenjuje u obliku potkožnih injekcija svake 2 sedmice (24 mg/kvadratnom metru po injekciji do najviše 40 mg po injekciji), obično zajedno s metotreksatom.

**Neželjeni efekti :** Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, otok) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju.

**Glavne indikacije u dječjoj reumatologiji :** Juvenilni idiopatski artritis s poliartikularnim tokom u djece koja nisu odgovorila na druge

---

lijekove poput metotreksata. Koristi se (do danas bez jasnih dokaza) i za liječenje uveitisa povezanog s JIA-om u slučaju da metotreksat i lokalno liječenje kortikosteroidima nisu dovoljni.

## **13.2. Drugi biološki lijekovi :**

### **13.2.1. Abatacept**

**Opis :** Abatacept je lijek s drugačijim mehanizmom djelovanja, usmjerenim protiv molekule (CTL4Ig) važne za aktivaciju bijelih krvnih ćelija koje se nazivaju limfociti T. Trenutno se može koristiti za liječenje djece s poliartritisom koja ne odgovaraju na metotreksat ili druge biološke lijekove.

**Doziranje/način primjene :** Abatacept se daje intravenski u bolničkim uslovima, mjesečno (10 mg/kg u svakoj infuziji), zajedno s metotreksatom, kako bi se smanjile nuspojave. Potkožna primjena abatacepta trenutno se ispituje za istu indikaciju.

**Neželjeni efekti :** No danas nisu opažene nikakve veće nuspojave.

**Glavne indikacije u dječijoj reumatologiji :** Juvenilni idiopatski artritis s poliartikularnim tokom u djece koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata ili anti-TNF lijekova.

### **13.2.2. Anakinra**

**Opis :** Anakinra je rekombinirani oblik prirodne molekule (antagonist IL-1 receptora) koji interferira s djelovanjem IL-1 kako bi se inhibirao upalni proces, posebno u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu i autoinflamatornim sindromima poput periodičnog febrilnog stanja povezane s kriopirinom (CAPS-a).

**Doziranje/način primjene :** Anakinra se primjenjuje u obliku potkožnih injekcija svakodnevno (obično 1 do 2 mg/kg do 5 mg/kg u neke djece male težine s teškim fenotipom, rijetko više od 100 mg dnevno u svakoj injekciji) u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu.

**Neželjeni efekti :** Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, otok) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju. Teške neželjene reakcije na liječenje su rijetke; uključuju neke teške infekcije, neke slučajeve hepatitisa i, u bolesnika s sistemskim JIA-om, neke slučajeve sindroma aktivacije makrofaga.

---

**Glavne indikacije u dječijoj reumatologiji :** Lijek je indiciran za bolesnike s periodičnom febrilnim stanjem povezanom s kriopirinom (CAPS-om) nakon druge godine života. Često se koristi bez odobrenja (što znači da nema indikacije za liječenje) u bolesnika s sistemskim juvenilnim idiopatski artritisom koji je ovisan o koritkosteroidima i u nekim drugim autoinflamatornim bolestima.

### **13.2.3. Canakinumab**

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

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

**Neželjeni efekti :** Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, otok) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju.

**Glavne indikacije u dječijoj reumatologiji** Nedavno je odobreno korištenje lijeka u bolesnika sa sistemskim juvenilnom idiopatskim artritisom koji su ovisni o koritkosteroidima i u djece s periodičnom febrilnim stanjem povezanom s kriopirinom (CAPS-om).

### **13.2.4. Tocilizumab**

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

**Doziranje/način primjene :** Tocilizumab se daje intravenozno u bolničkim uslovima. U sistemskom JIA, tocilizumab se primjenjuje svakih 15 dana (8 mg/kg u djece teže od 30 kg ili 12 mg/kg u djece lakše od 30 kg), obično zajedno s metotreksatom ili koritkosteroidima. U ne-sistemskom JIA s poliartikularnim tokom, tocilizumab se primjenjuje svake 4 sedmice (8 mg/kg u djece teže od 30 kg ili 10 mg/kg u djece lakše od 30 kg).

**Neželjeni efekti :** Može doći do alergijskih reakcija. Druge teže neželjene reakcije na liječenje su rijetke; uključuju neke teške infekcije, neke slučajeve hepatitisa i, u bolesnika sa sistemskim JIA, neke



---

slučajeve sindroma aktivacije makrofaga. Ponekad se opažaju abnormalnosti jetrenih enzima (transaminaza) i smanjenje broja bijelih krvnih ćelija (neutrofila) ili trombocita, kao i promjene u koncentraciji lipida.

**Glavne indikacije u dječjoj reumatologiji:** Nedavno je odobreno korištenje lijeka u bolesnika s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritismom koji su ovisni o kortikosteroidima i u djece s poliartikularnim tokom juvenilnog idiopatskog artritisa koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata.

### **13.3. Drugi biološki lijekovi koji su dostupni ili se ispituju**

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

### **14. Novi lijekovi u razvoju**

Farmaceutske kompanije i klinički istraživači, članovi Međunarodne organizacije za provođenje ispitivanja u dječjoj reumatologiji (PRINTO, engl. Pediatric Rheumatology International Trials Organisation) i Udruženja za saradnju u ispitivanjima iz dječje reumatologije (PRCSG, engl. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group s adresom [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)). PRINTO i PRCSG uključeni su u reviziju protokola, prikazivanje slučajeva, prikupljanje podataka, analiziranje podataka i objavu podataka u medicinskoj literaturi.

Prije nego što vam doktor može propisati novi lijek, potrebno ga je oprezno testirati u kliničkim ispitivanjima, kako bi se procijenila njegova sigurnost i sposobnost liječenja bolesnika. Općenito, razvoj u djece prati razvoj u odraslih, tako da su neki lijekovi u ovom trenutku dostupni samo za odrasle. Sve većim brojem dostupnih lijekova, upotreba bez odobrenja trebala bi biti sve rjeđa. Razvoju novog lijeka možete pomoći sudjelovanjem u kliničkim ispitivanjima.

Dodatne informacije možete naći na ovim stranicama:

---

PRINTO [www.printo.it](http://www.printo.it)[www.paediatric-rheumatology.printo.it](http://www.paediatric-rheumatology.printo.it)

PRCSG [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)

O kliničkim ispitivanjima u toku:

[www.clinicaltrialsregister.eu/](http://www.clinicaltrialsregister.eu/)

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Dogovoreni planovi o razvoju novih lijekova u djece u Europi:

[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip\\_research.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_research.jsp&mid=WC0b01ac058001d129)

Lijekovi odobreni za upotrebu u djece:

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

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