



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

Leczenie Farmakologiczne

Wersja 2016

Wprowadzenie

W tym rozdziale podano informacje o lekach powszechnie stosowanych w leczeniu chorób reumatycznych wieku rozwojowego. Każdy podrozdział podzielono na 4 główne części.

Opis

Ta część zawiera podstawowe informacje o leku, mechanizmie jego działania i oczekiwanych działaniach niepożądanych.

Dawkowanie/sposób podania

W tej części podano dawkowanie leku, zwykle w mg na kg na dzień lub w mg na powierzchnię ciała (metry kwadratowe) oraz informacje o sposobie podania leku (np. tabletki, zastrzyki, infuzje).

Działania niepożądane

W tej części omówiono najpowszechniejsze działania niepożądane.

Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku rozwojowego

W końcowej części podano listę chorób reumatycznych wieku rozwojowego, w których lek jest wskazany do stosowania. Wskazanie oznacza, że lek został przebadany szczególnie pod kątem jego działania u dzieci, a organy regulacyjne, takie jak Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) albo amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) i inne, pozwalają na stosowanie go u dzieci. W pewnych przypadkach lekarz prowadzący może zdecydować się przepisać dany lek, nawet jeśli nie ma specjalnego pozwolenia.

Przepisy pediatryczne, stosowanie rejestracyjne i pozarejestracyjne oraz przyszłe możliwości terapeutyczne

Jeszcze 15 lat temu wszystkie leki stosowane w leczeniu MIZS oraz

wielu innych chorób dziecięcych nie były odpowiednio przebadane na dzieciach. Oznacza to, że lekarze przepisywali leki, kierując się własnym doświadczeniem lub badaniami prowadzonymi na dorosłych pacjentach. Rzeczywiście, w przeszłości prowadzenie badań klinicznych z zakresu reumatologii dziecięcej było trudne, głównie ze względu na brak finansowania badań u dzieci oraz brak zainteresowania ze strony firm farmaceutycznych małym i nieopłacalnym rynkiem pediatrycznym. Kilka lat temu sytuacja diametralnie się zmieniła. Było to spowodowane wprowadzeniem w USA ustawy o najlepszych środkach farmaceutycznych dla dzieci, a w Unii Europejskiej (UE) szczególnych przepisów dotyczących rozwoju leków stosowanych w pediatrii (Rozporządzenie Pediatryczne). Inicjatywy te zmusiły firmy farmaceutyczne do badań także nad lekami stosowanymi u dzieci. Inicjatywy USA i UE oraz działalność dwóch dużych sieci: Międzynarodowej Organizacji Badawczej Reumatologów Dziecięcych (ang. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO, www.printo.it), która zrzesza ponad 50 krajów na całym świecie, i Wspólnej Grupy Badawczej Reumatologów Dziecięcych (ang. Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group – PRCSG, www.prcsg.org), z siedzibą w Ameryce Północnej, miały pozytywny wpływ na rozwój reumatologii dziecięcej, w szczególności na rozwój nowych metod leczenia dzieci z MIZS. W tych badaniach klinicznych wzięły udział setki rodzin dzieci z MIZS, leczonych w ośrodkach PRINTO lub PRCSG na całym świecie, umożliwiając tym samym leczenie wszystkich dzieci z MIZS lekami opracowanymi specjalnie dla nich. Czasami udział w badaniach wymagał podania placebo (tj. tabletki lub infuzji pozbawionej substancji aktywnej), aby upewnić się, że badany lek przynosi więcej korzyści niż szkód. Dzięki tym niezwykle istotnym możliwościom istnieje obecnie kilka leków zatwierdzonych konkretnie do leczenia MIZS. Oznacza to, że organy regulacyjne, takie jak amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), Europejska Agencja Leków (European Medicine Agency, EMA) i kilka organów krajowych dokonały korekty danych naukowych pochodzących z badań klinicznych i pozwoliły firmom farmaceutycznym na umieszczenie na etykiecie informacji, że lek jest skuteczny i bezpieczny dla dzieci. Lista leków zatwierdzonych konkretnie do leczenia MIZS obejmuje metotreksat, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab i kanakinumab.

Obecnie trwają badania również nad innymi lekami, dlatego Pana(-i) dziecko może zostać poproszone przez swojego lekarza o uczestniczenie w nich.

Istnieją inne leki, które nie zostały formalnie zatwierdzone do stosowania w MIZS, takie jak kilka niesteroidowych leków przeciwzapalnych, , azatiopryna, cyklosporyna, anakinra i infliximab. Leki te można stosować bez zatwierdzonego wskazania (jest to tzw. pozarejestrowane stosowanie leków), a lekarz może zaproponować ich użycie, zwłaszcza jeśli nie istnieją inne dostępne metody leczenia.

Przestrzeganie zasad

Największe znaczenie w utrzymaniu dobrego zdrowia ma przestrzeganie zasad leczenia, zarówno w krótkim okresie, jak i długofalowo.

Przestrzeganie zasad leczenia to postępowanie zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego; może ono obejmować różne elementy składowe: konsekwentne przyjmowanie leku, rutynowe badania w klinice, regularną fizjoterapię, dalsze badania laboratoryjne pod kątem obserwacji itp. Elementy te łączą się, tworząc kompleksowy program, dzięki któremu można walczyć z chorobą, który wzmacnia organizm dziecka i utrzymuje je w dobrym zdrowiu. Częstość i dawkowanie leków zależy od potrzeby utrzymania określonego poziomu leku w organizmie. Niestosowanie się do tego wymagania może skutkować nieefektywnie niskim stężeniem leku u pacjenta i zwiększać ryzyko zaostrzenia objawów choroby. Aby do tego nie dopuścić, należy regularnie przyjmować leki doustne i zastrzyki.

Najbardziej powszechną przyczyną braku poprawy stanu zdrowia podczas leczenia jest niestosowanie się do zaleceń. Przestrzeganie wszystkich szczegółów harmonogramu leczenia zaleconego przez lekarza i zespół lekarski wyraźnie zwiększa szansę na osiągnięcie fazy remisji. Realizowanie różnych punktów leczenia czasem może być obciążeniem dla rodziców i opiekunów. Niemniej jednak to na nich spoczywa obowiązek upewnienia się, że dziecko otrzymuje najlepszą szansę powrotu do zdrowia. Niestety, w miarę jak dziecko dorasta, zwłaszcza gdy wchodzi w okres dojrzewania, przestrzeganie zaleceń staje się coraz większym problemem. Nastolatki nie chcą uznać siebie za pacjentów i pomijają niewygodne dla nich elementy leczenia. Dlatego też w tym okresie często zdarzają się fazy zaostrzenia objawów choroby. Ścisła realizacja harmonogramu leczenia zapewnia największe szanse na remisję i poprawę jakości życia.

1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

1.1 Opis

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) tradycyjnie były główną formą leczenia wielu reumatycznych chorób wieku rozwojowego. Leki te nadal odgrywają ważną rolę i są przepisywane większości dzieci. Mają one działanie objawowe, przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe; objawowość oznacza, że nie wpływają na przebieg choroby, mogą mieć ograniczony wpływ na postęp choroby, jak w przypadku dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ale mogą też ograniczać objawy stanu zapalnego.

Leki te działają głównie poprzez blokowanie enzymu (cyklooksygenazy), odgrywającego ważną rolę w procesie tworzenia substancji zwanych prostaglandynami, które mogą powodować zapalenie. Substancje te odgrywają również fizjologiczną rolę w organizmie, między innymi chronią żołądek, regulują przepływ krwi w nerkach. Te fizjologiczne działania wyjaśniają większość działań niepożądanych NLPZ (patrz poniżej). Dawniej powszechnie stosowano aspirynę, ponieważ jest tania i skuteczna, jednak dzisiaj jest używana rzadziej ze względu na działania niepożądane, jakie wywołuje. Najbardziej popularne NLPZ to naproksen, ibuprofen i indometacyna.

Od niedawna dostępna jest nowa generacja NLPZ, znanych jako inhibitory cyklooksygenazy (COX)-2, ale na dzieciach przebadano tylko kilka z nich (meloksykam i celekoksyb). W związku z powyższym obecnie tych substancji nie stosuje się powszechnie u dzieci. Omawiane leki wydają się wywoływać mniej działań niepożądanych w przewodzie pokarmowym niż inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, ale mają tę samą moc terapeutyczną. Inhibitory COX-2 są droższe niż inne niesteroidowe leki przeciwzapalne i nadal trwa dyskusja na temat ich bezpieczeństwa i skuteczności w porównaniu z tradycyjnymi NLPZ. Doświadczenie związane ze stosowaniem inhibitorów COX-2 u dzieci jest ograniczone. W kontrolowanym badaniu stosowanie meloksykamu i celekoksybu u dzieci okazało się skuteczne i bezpieczne. U dzieci istnieją różnice w odpowiedzi na różne NLPZ, a zatem jeden NLPZ może być skuteczny w przypadkach, w których inny zawiódł.

1.2 Dawkowanie/sposób podania

Aby ocenić skuteczność NLPZ, należy przeprowadzić badanie trwające od 4 do 6 tygodni. Jednak z uwagi na to, że NLPZ nie są lekami modyfikującymi przebieg choroby (tzn. nie mogą go zmieniać), stosuje się je raczej w leczeniu bólu, sztywności i gorączki związanych z chorobami reumatycznymi. Leki te mogą być podawane w postaci płynnej albo w formie tabletek.

Zaledwie kilka NLPZ zostało zatwierdzonych do stosowania u dzieci: naproksen, ibuprofen, indometacyna, meloksykam i celekoksyb to najpowszechniej stosowane leki tego typu.

Naproksen

Naproksen przyjmuje się dziennie 10–20 mg na kilogram masy ciała, w dwóch dawkach.

Ibuprofen

Ibuprofen stosuje się u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat w typowej dawce wynoszącej od 30 do 40 mg/kg dziennie w 3–4 dawkach. Zwykle stosowanie leku u dzieci zaczyna się od małej dawki, którą później w razie potrzeby stopniowo się zwiększa. Dzieci z łagodniejszą postacią choroby można leczyć dawką wynoszącą 20 mg/kg dziennie; dawki większe niż 40 mg/kg dziennie mogą zwiększać ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych; podawanie dawek większych niż 50 mg/kg dziennie nie zostało przebadane i nie jest zalecane. Dawka maksymalna to 2,4 g na dzień.

Indometacyna

Indometacyna jest stosowana u dzieci w wieku od 2 do 14 lat w dawce od 2 do 3 mg/kg dziennie, w 2–4 dawkach podzielonych. Dawkę zwiększa się do maksymalnie 4 mg/kg/dzień albo do 200 mg dziennie. Lek powinno się przyjmować w trakcie posiłku lub zaraz po nim, by zmniejszyć podrażnienie żołądka.

Meloksykam

Meloksykam stosuje się u dzieci w wieku 2 lat lub starszych, doustnie, w dawce 0,125 mg/kg, raz dziennie. Dawka maksymalna to 7,5 mg dziennie, doustnie. Badania kliniczne nie wykazały żadnej dodatkowej korzyści płynącej ze zwiększania dawki powyżej 0,125 mg/kg dziennie.

Celekoksyb

Celekoksyb jest podawany dzieciom w wieku 2 lat albo starszym: dzieciom ważącym od 10 do 25 kg w dawce 50 mg doustnie, dwa razy dziennie, a dzieciom o masie ciała większej niż 25 kg – 100 mg doustnie dwa razy dziennie.

Nie stwierdzono interakcji pomiędzy różnymi NLPZ.

1.3 Działania niepożądane

NLPZ są zwykle dobrze tolerowane, a wywoływane przez nie działania niepożądane są rzadsze niż u dorosłych. Do najbardziej powszechnych działań niepożądanych należą zmiany w jelitach powodujące uszkodzenia śluzówki żołądka. Działania niepożądane obejmują objawy od łagodnych dolegliwości żołądkowych odczuwanych po zażyciu leku po silne bóle brzucha i krwawienie z żołądka, które może objawiać się czarnymi i luźnymi stolcami. Żołądkowo-jelitowa toksyczność NLPZ u dzieci jest słabo udokumentowana, ale ogólnie jest znacznie mniejsza niż obserwowana u dorosłych. Niemniej jednak powinno się poinformować rodziców i pacjentów, że lek należy zażywać z jedzeniem, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia dolegliwości żołądkowych.

Przydatność środków zobojętniających kwas solny, antagonistów receptora histaminy-2, mizoprostolu i inhibitorów pompy protonowej w profilaktyce poważnych problemów żołądkowo-jelitowych wywołanych przez NLPZ u dzieci z przewlekłym zapaleniem stawów jest niejasna i nie istnieją żadne oficjalne zalecenia z tym związane. Działaniem niepożądanym dotyczącym wątroby jest wzrost poziomu enzymów wątrobowych, ale jest on niewielki, z wyjątkiem przypadków związanych ze stosowaniem aspiryny.

Problemy z nerkami są rzadkie i występują tylko u dzieci, u których częściej występują zaburzenia pracy nerek, serca albo wątroby.

U pacjentów z uogólnioną postacią MIZS, NLPZ (jak i inne leki) mogą wywołać zespół aktywacji makrofagów, zagrażające życiu uaktywnienie układu odpornościowego.

NLPZ mogą mieć wpływ na proces krzepnięcia krwi, ale działanie to jest nieznaczne, z wyjątkiem przypadków dzieci, u których już występują nieprawidłowości związane z krzepliwością krwi. Aspiryna to lek, który powoduje problemy z krzepliwością; działanie to jest wykorzystywane w leczeniu chorób, w których istnieje zwiększone ryzyko zakrzepicy (tworzenie się patologicznych zakrzepów wewnątrz naczyń krwionośnych); w tym przypadku aspiryna w niskich dawkach to lek pierwszego wyboru. Indometacyna może być przydatna w zwalczaniu gorączki u dzieci z postacią układową MIZS.

1.4 Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku rozwojowego

NLPZ można stosować we wszystkich reumatycznych chorobach wieku dziecięcego. .

2. Cyklosporyna A

2.1 Opis

Cyklosporyna A jest lekiem immunosupresyjnym, początkowo stosowanym do zapobiegania odrzucaniu narządów u pacjentów po przeszczepie. Obecnie stosuje się ją również w leczeniu reumatycznych chorób wieku rozwojowego. Jest ona silnie działającym inhibitorem grupy białych krwinek, które pełnią kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu.

2.2 Dawkowanie/sposób podania

Można ją podawać w formie płynu albo tabletek, a dawkowanie wynosi 3-5 mg na kilogram masy ciała dziennie w 2 dawkach.

2.3 Działania niepożądane

Działania niepożądane są dość częste, szczególnie przy dużych dawkach i mogą ograniczać stosowanie leku. Obejmują one uszkodzenia nerek, nadciśnienie, uszkodzenia wątroby, przerost dziąseł, nadmierne owłosienie, nudności i wymioty.

W związku z tym leczenie cyklosporyną wymaga regularnych kontroli klinicznych i laboratoryjnych, aby ocenić działania niepożądane leku. W domu dzieci muszą regularnie kontrolować ciśnienie krwi.

2.4 Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku rozwojowego

Zespół aktywacji makrofagów.

Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe.

3. Dożylnie immunoglobuliny

3.1 Opis

Immunoglobulina to synonim przeciwciała. Dożylnie podawane immunoglobuliny (IVIG) są przygotowane z puli osocza pobranego od zdrowych krwiodawców. Osocze to płynny składnik ludzkiej krwi. IVIG są stosowane w leczeniu dzieci, które nie mają przeciwciał w związku z niedoborem odporności. Jednak mechanizmy ich działania są jeszcze niejasne i mogą być różne w zależności od sytuacji. Wykazano też, że IVIG są przydatne w leczeniu niektórych chorób autoimmunologicznych i reumatycznych.

3.2 Dawkowanie/sposób podania

Podaje się je dożylnie, według różnych schematów, w zależności od choroby.

3.3 Działania niepożądane

Działania niepożądane są rzadkie i obejmują reakcje anafilaktyczne (alergiczne), ból mięśni, gorączkę i ból głowy podczas podawania leku (wlewu), ból głowy i wymioty z powodu nieinfekcyjnego podrażnienia opon mózgowych (które lekarze nazywają aseptycznym i które oznacza istnienie stanu zapalnego błony otaczającej mózg). Występują w ciągu około 24 godzin po wlewie.

Te działania niepożądane ustępują samoistnie. Niektórzy pacjenci, szczególnie cierpiący na chorobę Kawasaki i hipoalbuminemię, podczas przyjmowania IVIG mogą mieć mocno obniżone ciśnienie krwi, w związku z tym muszą pozostawać pod ścisłą kontrolą doświadczonego zespołu lekarzy.

IVIG są wolne od wirusa HIV, wirusa zapalenia wątroby i większości innych znanych wirusów.

3.4 Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku rozwojowego

Choroba Kawasaki.

Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe.

4. Kortykosteroidy

4.1 Opis

Kortykosteroidy to duża grupa substancji chemicznych (hormonów) produkowanych przez organizm człowieka. Te same albo bardzo podobne substancje można wytworzyć syntetycznie i stosować je w leczeniu różnych schorzeń, w tym reumatycznych chorób wieku rozwojowego.

Steroid podany dziecku nie jest tym samym, co substancje stosowane przez sportowców w celu poprawy wyników.

Steroidy stosowane w stanach zapalnych noszą nazwę glikokortykosteroidów albo krócej kortykosteroidów. Są to leki o bardzo silnym i szybkim działaniu, ograniczającym zapalenie poprzez przeciwdziałanie reakcjom odpornościowym. Często stosuje się je w celu osiągnięcia szybszej klinicznej poprawy stanu pacjenta, zanim zaczną działać inne leki stosowane łącznie z kortykosteroidami.

Oprócz tego, że są lekami immunosupresyjnymi i przeciwzapalnymi, kortykosteroidy biorą również udział w wielu innych procesach w organizmie, na przykład w działaniu układu sercowo-naczyniowego i reakcji na stres, metabolizmie wody, cukru i tłuszczów, regulacji ciśnienia krwi i innych.

Obok działań terapeutycznych występują istotne działania niepożądane, związane głównie z długotrwałą terapią kortykosteroidami. Bardzo ważne jest, aby dziecko było pod opieką lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby i w ograniczaniu działań niepożądanych tych leków.

4.2 Dawkowanie/sposób podania

Kortykosteroidy mogą być stosowane ogólnie (doustnie albo dożylnie) albo miejscowo (jako zastrzyk dostawowy, miejscowo na skórze albo jako krople do oczu w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka). Dawka i sposób podania są dobierane w zależności od leczonej choroby oraz od stanu pacjenta. Większe dawki, w szczególności podawane w zastrzykach, mają silne i szybkie działanie.

Dostępne są doustne tabletki różnej wielkości i zawierają różne ilości leku. Dwa z najczęściej stosowanych leków to prednizon lub prednizolon.

Nie ma żadnej powszechnie przyjętej reguły dawkowania leku i częstotliwości jego podawania.

Przyjmowanie leku w dawce dziennej (często rano), wynoszącej zwykle maksymalnie 2 mg na kilogram masy ciała raz dziennie (maksymalnie 60 mg dziennie) albo w dawce podawanej co drugi dzień powoduje mniej działań niepożądanych, ale jest też mniej skuteczne niż przyjmowanie podzielonej dawki dziennej, co nierzadko jest niezbędne, by utrzymać kontrolę nad chorobą. W ciężkich przypadkach lekarze mogą wybrać dużą dawkę metyloprednizolonu, który jest podawany jako wlew dożylny, zwykle raz dziennie przez kilka kolejnych dni (do 30 mg na kilogram masy ciała na dzień, maksymalnie do 1 g dziennie), w warunkach szpitalnych.

Czasami stosuje się codzienne dożylnie podawanie mniejszych dawek, gdy występują problemy z wchłanianiem leku podawanego doustnie. Zastrzyk z długo działającego kortykosteroidu (depot) podany do stawu objętego stanem zapalnym to kuracja pierwszego wyboru w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów. Długo działające kortykosteroidy (zwykle heksacetonid triamcynolonu) mają aktywną substancję steroidową związaną w małe kryształy; po wstrzyknięciu kryształy te rozchodzą się wokół wewnętrznej powierzchni stawu i uwalniają kortykosteroid przez dłuższy czas, co często pozwala osiągnąć długotrwałe działanie przeciwzapalne.

Czas tego działania jest różny, ale u większości pacjentów zazwyczaj wynosi wiele miesięcy. W trakcie jednej sesji leczeniem można objąć jeden lub więcej stawów, stosując indywidualną kombinację znieczulenia zewnętrznego (na przykład kremem lub sprayem znieczulającym), znieczulenia miejscowego, leków uspokajających (midazolam, entonoks) albo znieczulenia ogólnego, zależnie od liczby stawów poddawanych leczeniu i od wieku pacjenta.

4.3 Działania niepożądane

Znane są dwa główne rodzaje działań niepożądanych kortykosteroidów: będące wynikiem długotrwałego stosowania dużych dawek i związane z przerwaniem terapii. Jeśli kortykosteroidy są przyjmowane stale, dłużej niż tydzień, nie można nagle przerwać ich stosowania, bo mogłoby to spowodować duże problemy zdrowotne. Problemy te wynikają z niewystarczającej produkcji własnych sterydów, która została wstrzymana w związku z podawaniem syntetycznego preparatu.

Skuteczność, jak również rodzaj i rozmiar działań niepożądanych kortykosteroidu jest kwestią indywidualną i w związku z tym trudną do przewidzenia.

Działania niepożądane są zwykle związane z dawką i częstością przyjmowania leku; na przykład ta sama dawka całkowita wywołałaby więcej działań niepożądanych, gdyby podawana była w podzielonych dawkach dziennych niż w pojedynczej dawce porannej. Głównym widocznym działaniem niepożądanym jest zwiększone uczucie głodu, skutkujące przyrostem masy ciała i powstawaniem rozstępów na skórze. Bardzo ważne jest, aby dzieci przestrzegały zrównoważonej diety, zawierającej mało tłuszczu i cukrów, a bogatej w błonnik, który pozwala kontrolować przyrost wagi. Trądzik występujący na twarzy można zwalczać doraźnym leczeniem zewnętrznym. Często występują problemy ze snem i zmianami nastrojów, którym towarzyszy poczucie rozdrażnienia lub roztrzęsienia. Przy długoterminowym leczeniu kortykosteroidami może wystąpić zahamowanie wzrostu; aby uniknąć wystąpienia u dzieci tego istotnego działania niepożądanego, lekarze stosują kortykosteroidy przez możliwie najkrótszy czas i w najmniejszej dawce. Dawka poniżej 0,2 mg na kilogram masy ciała na dzień (albo maksymalnie 10 mg dziennie, w zależności od tego, która jest mniejsza) nie powinna powodować problemów ze wzrostem.

Zmianie może ulec obrona organizmu przed infekcjami, co skutkuje częstszymi albo poważniejszymi infekcjami, zależnie od zakresu immunosupresji. U dzieci z obniżoną odpornością ospa wietrzna może mieć poważny przebieg, a zatem bardzo ważne jest, aby skonsultować się z lekarzem natychmiast w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby lub po wystąpieniu kontaktu z osobą, u której później rozwinęła się ta choroba.

W zależności od przypadku podaje się zastrzyk z przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i/lub leki przeciwwirusowe.

Większość działań niepożądanych można wykryć w trakcie szczegółowego monitorowania pacjenta podczas leczenia. Obejmują one między innymi utratę minerałów w kościach, która prowadzi do osłabienia kości i ich łamliwości (osteoporoza). Osteoporozę można zdiagnozować dzięki specjalnej technice zwanej densytometrią kości. Uważa się, że dostarczanie wapnia (około 1000 mg dziennie) i witaminy D może spowalniać rozwój osteoporozy.

Działania niepożądane związane z narządem wzroku obejmują zaćmę i zwiększone ciśnienie śródgałkowe (jaskrę). Jeśli występuje nadciśnienie,

ważne jest zmniejszenie ilości soli w diecie. Poziom cukru we krwi może podnieść się, powodując cukrzycę wywołaną przez steroid – w tym przypadku niezbędne jest zmniejszenie ilości cukrów i tłuszczów w diecie.

Dostawowe zastrzyki ze steroidu rzadko wiążą się z wystąpieniem działań niepożądanych. Istnieje ryzyko wystąpienia wynaczynienia leku i miejscowego zaniku skóry albo wapnicy. Ryzyko infekcji wywołanej przez zastrzyk steroidu wydaje się niezwykle małe (około 1 na 10 000 dostawowych zastrzyków wykonanych przez doświadczonego lekarza).

4.4 Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku rozwojowego

Kortykosteroidy można stosować we wszystkich chorobach reumatycznych wieku dziecięcego; zazwyczaj przepisuje się je na jak najkrótszy okres i w jak najniższych dawkach.

5. Azatiopryna

5.1 Opis

Azatiopryna jest lekiem zmniejszającym odporność.

Lek ten działa poprzez ograniczanie produkcji DNA – procesu, którego wszystkie komórki potrzebują, by się podzielić. Zahamowanie funkcji odpornościowej jest wynikiem wpływu leku na wzrost liczby jednego rodzaju krwinek białych (limfocytów).

5.2 Dawkowanie/sposób podania

Lek jest podawany doustnie w dawce 2–3 mg na kilogram masy ciała na dzień, maksymalnie do 150 mg dziennie.

5.3 Działania niepożądane

Chociaż azatiopryna zwykle jest lepiej tolerowana niż cyklofosfamid, może jednak mieć kilka działań niepożądanych, które wymagają dokładnego monitorowania. Rzadko ma toksyczny wpływ na przewód pokarmowy (owrzodzenia jamy ustnej, nudności, wymioty, biegunka, ból nadbrzusza). Mogą wystąpić problemy z wątrobą, ale są rzadkie.

Może dojść do zmniejszenia liczby białych krwinek (leukopenia), związanego w większości przypadków z dawką leku; mniej powszechne jest zmniejszenie liczby płytek krwi albo czerwonych krwinek. U około 10% z pacjentów występuje większe ryzyko powikłań hematologicznych (cytopenii lub zmniejszenia liczby białych krwinek, czerwonych krwinek albo płytek krwi) z powodu możliwej wady genetycznej (częściowego niedoboru metylotransferazy tiopurynowej znanego jako genetyczny polimorfizm). Można to sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia, a liczbę komórek krwi skontrolować 7 do 10 dni po rozpoczęciu leczenia, a następnie w regularnych miesięcznych albo dwumiesięcznych odstępach.

Długotrwałe użycie azatiopryny teoretycznie może zwiększać ryzyko rozwoju raka, ale dotychczasowe wyniki badań nie są rozstrzygające. Podobnie jak w przypadku innych leków immunosupresyjnych, leczenie zwiększa u pacjenta ryzyko wystąpienia infekcji; u pacjentów leczonych azatiopryną z większą częstością pojawia się zwłaszcza półpasiec.

5.4 Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku rozwojowego

Młodzieńczy toczeń rumieniowaty układowy.
Dziecięce układowe zapalenie naczyń .

6. Cyklofosfamid

6.1 Opis

Cyklofosfamid to lek immunosupresyjny, który zmniejsza stan zapalny i ogranicza działanie układu odpornościowego. Lek ten działa poprzez ograniczanie namnażania się komórek, zmieniając syntezę DNA, i dlatego jest on szczególnie aktywny w komórkach takich, jak komórki krwi, włosów i wyściółki jelit, które rozmnażają się bardzo aktywnie (komórki muszą wytworzyć nowe DNA, by się rozmnożyć). Najbardziej dotknięte działaniem cyklofosfamidu są krwinki białe, znane jako limfocyty, a zmiana ich funkcji i liczby wyjaśnia tłumienie odpowiedzi immunologicznej. Cyklofosfamid został wprowadzony w celu leczenia pewnych form raka. W chorobach reumatologicznych, w których jest stosowany w terapii przerywanej, powoduje mniej działań niepożądanych niż u pacjentów chorych na raka.

6.2 Dawkowanie/sposób podania

Cyklofosfamid podaje się doustnie (1-2 mg na kilogram masy ciała na dzień) lub częściej dożylnie (zwykle w comiesięcznych pulsach wynoszących 0,5-1,0 g na metr kwadratowy przez 6 miesięcy, a następnie 2 pulsy co 3 miesiące albo alternatywnie dawki po 500 mg na metr kwadratowy co 2 tygodnie łącznie w 6 wlewach).

6.3 Działania niepożądane

Cyklofosfamid to lek, który znacznie zmniejsza odporność i wywołuje kilka działań niepożądanych, które wymagają dokładnego monitorowania laboratoryjnego. Najczęstsze z nich to nudności i wymioty. Zdarza się odwracalne przerzedzenie włosów. Może nastąpić nadmierny spadek liczby krwinek białych albo płytek krwi, co będzie wymagało dostosowania dawki albo tymczasowego zaprzestania przyjmowania leku.

Mogą wystąpić zmiany w pęcherzu moczowym (krew w moczu), ale zdarzają się one znacznie częściej przy codziennym leczeniu doustnym niż przy comiesięcznych wlewach dożylnych. Tego problemu można uniknąć, pijąc duże ilości wody. Po wstrzyknięciach dożylnych zazwyczaj podaje się duże ilości płynów, aby wypłukać cyklofosfamid z organizmu. Długoterminowe leczenie grozi zaburzeniami płodności i zwiększoną zapadalnością na raka; ryzyko wystąpienia tych powikłań zależy od łącznej dawki leku przyjętej przez pacjenta na przestrzeni lat.

Cyklofosfamid obniża odporność, przez co zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji, szczególnie jeśli podaje się go w połączeniu z innymi środkami, które wpływają na odporność, takimi jak duże dawki kortykosteroidów.

6.4 Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku rozwojowego

Młodzieńczy toczeń rumieniowaty układowy.
Niektóre układowe zapalenia naczyń.

7. Metotreksat

7.1 Opis

Metotreksat jest lekiem od wielu lat stosowanym u dzieci cierpiących na wiele różnych chorób reumatycznych wieku dziecięcego. Początkowo został opracowany jako lek przeciwnowotworowy ze względu na jego zdolność do zmniejszania szybkości podziału komórek (prolifracji). Niemniej jednak działanie to jest wymierne dopiero przy większych dawkach. Przy małych przerywanych dawkach stosowanych w chorobach reumatycznych metotreksat osiąga swoje działanie przeciwzapalne poprzez inne mechanizmy. W przypadku stosowania leku w tak małych dawkach większość działań niepożądanych obserwowanych przy większych dawkach albo nie występuje, albo są one łatwe do monitorowania i zwalczania.

7.2 Dawkowanie/sposób podania

Metotreksat jest dostępny w dwóch głównych postaciach: tabletek i płynu do wstrzyknięć. Podaje się go tylko raz w tygodniu, zawsze tego samego dnia. Standardowa dawka wynosi 10–15 mg na metr kwadratowy na tydzień (zazwyczaj maksymalnie 20 mg na tydzień). Włączenie kwasu foliowego lub folinowego 24 godziny po podaniu metotreksatu zmniejsza częstość występowania niektórych działań niepożądanych.

Sposób podawania oraz dawkowanie określa lekarz prowadzący na podstawie stanu zdrowia danego pacjenta.

Tabletki są lepiej przyswajane, jeśli zażywa się je przed posiłkiem i popija wodą. Zastrzyki można podawać podskórnie, podobnie jak zastrzyki z insuliny u osób chorych na cukrzycę, ale istnieje również możliwość podania domięśniowego lub, bardzo rzadko, dożylnego. Zastrzyki mają tę zaletę, że są lepiej wchłaniane i zwykle powodują mniej dolegliwości żołądkowych. Leczenie metotreksatem jest zwykle długotrwałe i może trwać nawet kilka lat. Większość lekarzy zaleca kontynuowanie leczenia jeszcze przez co najmniej 6–12 miesięcy po opanowaniu (remisji) choroby.

7.3 Działania niepożądane

U większości dzieci leczonych metotreksatem występuje niewiele działań niepożądanych. Należą do nich nudności i niestrawność. Można im zaradzić, zażywając dawkę leku na noc. Aby zapobiec działaniom

niepożądanym, często podaje się kwas foliowy.

Czasami pomaga podanie leków przeciwwymiotnych przed i po dawce metotreksatu i/lub zmiana postaci leku na zastrzyki. Do innych działań niepożądanych leku należą owrzodzenia jamy ustnej i rzadziej wysypka skórna. Kaszel i problemy z oddychaniem to działania niepożądane rzadko spotykane u dzieci. Działanie na liczbę komórek krwi, jeśli w ogóle występuje, jest nieznaczne. Uszkodzenie wątroby (zwłóknienie wątroby) w dłuższej perspektywie czasu zdarza się u dzieci bardzo rzadko, ponieważ w ich wypadku nie występują inne czynniki hepatotoksyczne (toksyczne dla wątroby), takie jak spożywanie alkoholu.

Leczenie metotretksatem zazwyczaj przerywa się, gdy zwiększa się aktywność enzymów wątrobowych, i ponawia, kiedy wartości te powracają do normy. Dlatego w trakcie terapii metotretksatem niezbędne są regularne badania krwi. U dzieci leczonych metotretksatem zazwyczaj nie wzrasta ryzyko wystąpienia infekcji.

Jeśli Pana(-i) dziecko jest nastolatkiem, ważną rolę mogą odgrywać inne kwestie. Należy bezwzględnie unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on zwiększać toksyczny wpływ metotreksatu na wątrobę.

Metotretksat może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, a zatem niezwykle ważne jest stosowanie środków antykoncepcyjnych, kiedy młody człowiek staje się aktywny seksualnie.

7.4 Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku rozwojowego

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe.

Młodzieńczy toczeń rumieniowaty układowy.

Twardzina ograniczona.

8. Leflunomid

8.1 Opis

Leflunomid stanowi alternatywę dla pacjentów, którzy nie reagują na leczenie metotretksatem lub wykazują nietolerancję na ten lek. Jednak doświadczenie związane z podawaniem tego leku w młodzieńczym zapaleniu stawów jest wciąż niewielkie, a organy regulacyjne nie

dopuszczyć leku do stosowania w MIZS.

8.2 Dawkowanie/sposób podania

Dzieciom o masie ciała poniżej 20 kg podaje się 100 mg leflunomidu doustnie przez jeden dzień, a następnie dawkę podtrzymującą wynoszącą 10 mg co drugi dzień. Dzieciom o masie ciała od 20 do 40 kg podaje się 100 mg leflunomidu przez dwa dni, a następnie codzienną dawkę podtrzymującą wynoszącą 10 mg. Dzieciom o masie ciała powyżej 40 kg podaje się 100 mg leflunomidu przez trzy dni, a następnie codzienną dawkę podtrzymującą wynoszącą 20 mg. Ponieważ leflunomid ma działanie teratogenne (może powodować wady rozwojowe u płodu), przed rozpoczęciem terapii tym lekiem młode kobiety w wieku rozrodczym muszą się upewnić, że nie są w ciąży i zacząć stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne.

8.3 Działania niepożądane

Do głównych działań niepożądanych należą biegunka, nudności i wymioty. W przypadku zatrucia trzeba podać cholestyraminę pod kontrolą lekarza.

8.4 Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku rozwojowego

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (lek nie został dopuszczony do stosowania w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów).

9. Hydroksychlorochina

9.1 Opis

Pierwotnie hydroksychlorochinę stosowano w leczeniu malarii. Wykazano, że zakłóca ona kilka procesów związanych ze stanem zapalnym.

9.2 Dawkowanie/sposób podania

Podaje się ją raz dziennie w formie tabletki, w dawce wynoszącej

maksymalnie 7 mg na kilogram masy ciała na dzień, w trakcie posiłku lub do popicia szklanką mleka.

9.3 Działania niepożądane

Hydroksychlorochina jest zwykle dobrze tolerowana. Może wystąpić nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego, głównie w postaci nudności, ale niezbyt ciężka. Największe obawy budzi toksyczność leku dla oczu. Hydroksychlorochina gromadzi się w części oka zwanej siatkówką i utrzymuje się w niej przez dłuższy czas po przerwaniu leczenia.

Zmiany te należą do rzadkości, ale mogą spowodować ślepotę, nawet jeśli lek odstawiono. Jednak problemy ze wzrokiem występują niezwykle rzadko przy obecnie stosowanych małych dawkach tego leku.

Wczesne wykrycie tego powikłania zapobiega utracie wzroku, jeśli przerwie się przyjmowanie leku; zaleca się zatem okresowe badanie wzroku, choć konieczność i częstość tych kontroli jest dyskusyjna, gdy hydroksychlorochinę podaje się w małych dawkach, jak w przypadku chorób reumatycznych.

9.4 Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku rozwojowego

Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe.
Młodzieńczy toczень rumieniowaty układowy.

10. Sulfasalazyna

10.1 Opis

Sulfasalazyna jest połączeniem leku antybakteryjnego i przeciwzapalnego. Opracowano ją wiele lat temu, gdy jeszcze sądzono, że reumatoidalne zapalenie stawów występujące u osób dorosłych jest chorobą zakaźną. Mimo że stopniowo okazywało się, iż założenie jej użycia było błędne, sulfasalazyna okazała się skuteczna w leczeniu pewnych form zapalenia stawów, a także grupy chorób charakteryzujących się przewlekłym zapaleniem jelit.

10.2 Dawkowanie/sposób podania

Sulfasalazyne podaje się doustnie w dawce 50 mg na kilogram na dzień, maksymalnie 2 g dziennie.

10.3 Działania niepożądane

Działania niepożądane nie należą do rzadkości i wymagają okresowego badania krwi. Obejmują problemy ze strony układu pokarmowego (anoreksję, nudności, wymioty i biegunkę), alergię z wysypką skórą, uszkodzenia wątroby (podwyższony poziom transaminaz), spadek liczby krążących krwinek, zmniejszenie stężenia immunoglobulin w surowicy. Leku nigdy nie należy podawać pacjentom z uogólnionym MIZS ani pacjentom z młodzieńczym toczniem rumieniowatym układowym, ponieważ może to wywołać poważne zaostrzenia choroby lub zespół aktywacji makrofagów.

10.4 Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku rozwojowego

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (głównie zapalenie przyczepów ścięgnistych związane z MIZS).

11. Kolchicyna

11.1 Opis

Kolchicyna jest znana od wieków. Produkuje się ją z nasion zimowita, rośliny należącej do rodziny zimowitowatych. Hamuje ona działanie białych krwinek i ogranicza ich liczbę, blokując tym samym stan zapalny.

11.2 Dawkowanie/sposób podania

Lek podaje się doustnie, zazwyczaj w dawce 1-1,5 mg na dzień. W niektórych przypadkach konieczne jest podawanie wyższych dawek (2-2,5 mg na dzień). Bardzo rzadko, w przypadkach opornych na leczenie, kolchicynę podaje się dożylnie.

11.3 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych występuje ze strony przewodu pokarmowego. Biegunka, nudności, wymioty i sporadyczne skurcze brzucha można ograniczyć, eliminując z diety laktozę. Wspomniane działania niepożądane zazwyczaj ustępują wraz z przejściowym ograniczeniem dawki leku.

Gdy objawy zanikną, można spróbować powoli zwiększać dawkę, aby powrócić do podawania pierwotnie przepisanej ilości leku. Podczas leczenia liczba komórek krwi może się zmniejszać, dlatego trzeba przeprowadzać okresowe badania kontrolne krwi.

U pacjentów z problemami z nerkami i/lub wątrobą może wystąpić osłabienie mięśni (miopatia). Po odstawieniu leku objawy te szybko mijają.

Innym rzadkim działaniem niepożądanym jest schorzenie nerwów obwodowych (neuropatia) i w tych rzadkich przypadkach rekonwalescencja może być wolniejsza. Sporadycznie może wystąpić wysypka i łysienie.

Po przyjęciu bardzo dużej ilości leku może wystąpić ciężkie zatrucie. Leczenie zatruc spowodowanych kolchicyną wymaga pomocy lekarskiej. Zwykle następuje stopniowa rekonwalescencja, ale czasami przedawkowanie leku może być śmiertelne. Rodzice powinni przechowywać lek w miejscu niedostępnym dla małych dzieci. Po konsultacji z ginekologiem pacjentki chore na rodzinną gorączkę śródziemnomorską mogą kontynuować leczenie kolchicyną również w trakcie ciąży.

11.4 Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku rozwojowego

Rodzinna gorączka śródziemnomorska.

Niektóre pozostałe zapalne choroby autozapalne, w tym nawracające zapalenie osierdza.

12. Mykofenolan mofetylu

12.1 Opis

W niektórych reumatycznych chorobach wieku dziecięcego część układu odpornościowego jest nadmiernie aktywna. Mykofenolan

mofetylu hamuje proliferację limfocytów B i T (są to szczególne białe krwinki) – innymi słowy zmniejsza szybkość rozwoju niektórych aktywnych komórek odpornościowych. Działanie mykofenolanu mofetylu związane jest więc z tą właśnie zdolnością i rozpoczyna się po kilku tygodniach.

12.2 Dawkowanie/sposób podania

Lek podaje się w formie tabletek lub proszku do rozpuszczania, w dawce wynoszącej od 1 do 3 mg na dzień. Zaleca się, aby mykofenolan mofetylu był zażywany pomiędzy posiłkami, ponieważ przyjmowane pokarmy mogą zmniejszać absorpcję substancji czynnej. Jeśli pominięto dawkę leku, nie należy przyjmować następnym razem podwójnej dawki. Produkt należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, szczelnie zamknięty. Najlepiej, aby stężenie leku zostało określone na podstawie analizy kilku próbek krwi pobranych w tym samym dniu o różnych porach; takie działanie umożliwia właściwe dostosowanie dawkowania do konkretnego pacjenta.

12.3 Działania niepożądane

Najpowszechniejszym działaniem niepożądanym są dolegliwości żołądkowo-jelitowe, występujące u 10–30% pacjentów zwłaszcza na początku leczenia. Mogą wystąpić biegunka, nudności, wymioty i zaparcia. Jeśli te działania niepożądane utrzymują się przez dłuższy czas, zaleca się zmniejszenie dawki leku lub rozważenie zmiany leku na inny środek (myfortic) o podobnym działaniu. Lek może prowadzić do spadku liczby białych krwinek i/lub płytek krwi, dlatego te parametry należy kontrolować raz w miesiącu. Jeśli doszło do spadku liczby białych krwinek i/lub płytek krwi, powinno się na jakiś czas wstrzymać podawanie leku.

Lek może zwiększać ryzyko wystąpienia infekcji. Leki, które hamują działanie układu immunologicznego, mogą wywołać nieprawidłową odpowiedź na żywą szczepionkę. W związku z tym zaleca się nie szczepić dziecka żywymi szczepionkami, takimi jak szczepionka przeciwko odrze. Przed wykonaniem szczepienia i wyjazdami za granicę należy zasięgnąć porady lekarza. W czasie leczenia mykofenolanem mofetylu należy unikać zajścia w ciążę.

Aby wykryć i właściwie zareagować na występujące działania

niepożądane, należy przeprowadzać okresowe badania kontrolne (co miesiąc) oraz badania krwi i moczu.

12.4 Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku rozwojowego

Młodzieńczy toczeń rumieniowaty układowy.

13. Leki biologiczne

W ciągu ostatnich lat pojawiły się nowe perspektywy leczenia dzięki nowym lekom określanym jako leki biologiczne. Lekarze używają tego określenia w odniesieniu do leków wytwarzanych w procesach inżynierii biologicznej, które, w odróżnieniu od metotreksatu lub leflunomidu, są skierowane głównie przeciwko specyficznym cząsteczkom (czynniki martwicy nowotworów, czyli TNF, interleukinie 1, interleukinie 6 lub antagoniście receptora leukocytów T). Leki biologiczne okazały się ważnym czynnikiem blokującym proces zapalny typowy dla MIZS. Obecnie istnieje kilka leków biologicznych, z których niemal każdy został zatwierdzony konkretnie do stosowania w MIZS.

Wszystkie leki biologiczne są bardzo drogie. Dla kilku z tych terapii opracowano leki biopodobne, tak aby po wygaśnięciu patentu podobne leki były dostępne w niższej cenie.

Zasadniczo stosowanie wszystkich leków biologicznych wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia infekcji. W związku z tym należy kłaść duży nacisk na edukację pacjenta/rodziców i działania profilaktyczne, takie jak szczepienia (biorąc pod uwagę, że żywe szczepionki atenuowane są zalecane tylko przed rozpoczęciem leczenia, a pozostałe szczepienia można wykonywać w trakcie terapii). Badania przesiewowe w kierunku gruźlicy (próba tuberkulinowa lub oczyszczone pochodne białkowe, ang. purified protein derivative, PPD) są obowiązkowe u pacjentów, u których rozważa się zastosowanie terapii lekami biologicznymi. Gdy tylko pojawia się infekcja, należy przynajmniej czasowo przerwać leczenie lekami biologicznymi. Jednak przerwanie leczenia powinno nastąpić po konsultacji z lekarzem prowadzącym, który przeanalizuje dany przypadek.

Możliwe powiązania z powstawaniem nowotworów omówiono w podrozdziale poświęconym inhibitorom TNF, zamieszczonym poniżej. Dane na temat stosowania leków biologicznych w trakcie ciąży są

ograniczone, ale zasadniczo zaleca się odstawienie ich w tym okresie, jednak ważna jest indywidualna ocena każdego przypadku. Ryzyko związane ze stosowaniem innych leków biologicznych może być podobne do ryzyka występującego w leczeniu inhibitorami TNF, jednak liczba leczonych pacjentów jest mniejsza, a okres obserwacji po leczeniu krótszy. Niektóre powikłania obserwowane w ramach leczenia, takie jak występowanie u niektórych pacjentów zespołu aktywacji makrofagów, wydają się powiązane raczej z główną chorobą (uogólnione MIZS przy zespole aktywacji makrofagów) niż z samym leczeniem. Bolesne zastrzyki prowadzące do przerwania leczenia występują głównie przy anakinrze. Reakcje anafilaktyczne obserwuje się głównie podczas podawania leków dożylnie.

13.1 Leki anty-TNF

Leki anty-TNF blokują wybiórczo TNF, zasadniczy czynnik procesu zapalnego. Są stosowane indywidualnie albo w połączeniu z metotreksatem i wykazują skuteczne działanie u większości pacjentów. Leki te działają dość szybko, wykazano bezpieczeństwo ich stosowania co najmniej przez kilka lat (patrz rozdział dotyczący bezpieczeństwa poniżej), jednak potrzebne są dłuższe okresy obserwacji, aby określić potencjalne długoterminowe działania niepożądane. W MIZS najczęściej stosuje się leki biologiczne, w tym kilka typów blokerów TNF, które znacznie różnią się pod względem sposobu i częstości podawania. Etanercept jest podawany podskórnie raz lub dwa razy na tydzień, adalimumab podskórnie co 2 tygodnie, a infliksymab w comiesięcznych wlewach dożylnych. Inne leki biologiczne są nadal w opracowaniu (na przykład golimumab i certolizumab pegol).

Zasadniczo leki anty-TNF stosuje się w większości postaci MIZS, z wyjątkiem uogólnionego MIZS, w którym normalnie podaje się inne leki biologiczne, takie jak anty IL-1 (anakinra i kanakinumab) i anty IL-6 (tocilizumab). Przetrwalego zapalenia skąpostawowego zazwyczaj nie leczy się lekami biologicznymi. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków drugiego poziomu, leki biologiczne należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarza.

Wszystkie leki mają silne działanie przeciwzapalne, które utrzymuje się tak długo, jak długo podawane są leki. Działania niepożądane wiążą się głównie ze zwiększoną podatnością na infekcje, szczególnie gruźlicę. Poważna choroba zakaźna powinna prowadzić do odstawienia leku. W

kilku rzadkich przypadkach leczenie wiązało się z rozwojem chorób autoimmunologicznych innych niż zapalenie stawów. Nie ma żadnego dowodu, że terapia tymi lekami może zwiększać u dzieci ryzyko zachorowania na nowotwór .

Kilka lat temu amerykańska Agencja ds. Żywienia i Leków wydała ostrzeżenie dotyczące możliwego zwiększenia ryzyka rozwoju guzów (szczególnie chłoniaków) związanego z dłuższym stosowaniem tych leków. Nie ma żadnego dowodu naukowego, że ryzyko to faktycznie występuje, chociaż zasugerowano też, że sama choroba autoimmunologiczna wiąże się z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych (jak wykazano w przypadku osób dorosłych). Ważne, aby lekarze omawiali z rodzinami zarówno ryzyko, jak i korzyści płynące ze stosowania tych leków.

Ponieważ doświadczenie w stosowaniu inhibitorów TNF jest stosunkowo krótkie, nie są jeszcze dostępne rzeczywiste długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa tych leków. W następnym podrozdziale opisano aktualnie dostępne inhibitory TNF.

13.1.1 Etanercept

Opis: Etanercept jest blokerem receptora TNF, co oznacza, że blokuje połączenie między TNF a jego receptorem w komórkach objętych zapaleniem i przez to hamuje albo zmniejsza proces zapalny, który stanowi podstawę młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Dawkowanie/sposób podania: Etanercept jest podawany w formie zastrzyku podskórnego raz w tygodniu (0,8 mg/kg, maksymalnie 50 mg/tydzień) albo dwa razy w tygodniu (0,4 mg/kg, maksymalnie 25 mg 2 razy w tygodniu). Pacjenci oraz członkowie ich rodzin mogą się nauczyć samodzielnego podawania leku.

Działania niepożądane: W miejscu podania zastrzyku mogą wystąpić miejscowe odczyny (zaczerwienienie, świąd, obrzęk), ale są one zwykle krótkotrwałe i łagodne.

Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego: Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci, które nie reagowały na inne leki, takie jak metotreksat. Jest on stosowany (dotychczas bez ewidentnych dowodów na skuteczność) w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka związanego z MIZS, kiedy metotreksat i leczenie sterydem działającym miejscowo są niewystarczające.

13.1.2 Infliksymab

Opis: Infliksymab to hybrydowe (część leku pochodzi z białka myszy) przeciwciało monoklonalne. Monoklonalne przeciwciała łączą się z TNF, blokując albo zmniejszając proces zapalny, który jest podstawą młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Dawkowanie/sposób podania: Infliksymab jest podawany dożylnie w warunkach szpitalnych, zwykle co 8 tygodni (6 mg/kg w każdym wlewie) i w połączeniu z metotreksatem, by zmniejszyć jego działania niepożądane.

Działania niepożądane: Podczas wlewu mogą wystąpić reakcje alergiczne, poczynając od łagodnych reakcji (skrócenie oddechu, czerwona wysypka skórna, świąd), które są łatwe do wyleczenia, do poważnych reakcji uczuleniowych z hipotensją (obniżeniem ciśnienia krwi) i ryzykiem wstrząsu. Te reakcje uczuleniowe zdarzają się częściej po pierwszych wlewach i są skutkiem reakcji odpornościowej przeciw części cząsteczki, która pochodzi od myszy. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, powinno się wstrzymać podawanie leku. Zmniejszenie dawkowania (3 mg/kg/wlew), chociaż skuteczne, jest zwykle związane z większą częstością występowania działań niepożądanych, również tych poważnych.

Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego: Infliksymab nie jest zatwierdzony do stosowania w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów i jest stosowany pozarejestacyjnie (to znaczy, że w ulotce leku nie ma żadnego wskazania do stosowania go w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów).

13.1.3 Adalimumab

Opis: Adalimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Monoklonalne przeciwciała łączą się z TNF, blokując albo zmniejszając proces zapalny, który jest podstawą młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Dawkowanie/sposób podania: Jest on podawany jako zastrzyk podskórny co 2 tygodnie (24 mg/metr kwadratowy na zastrzyk do maksymalnie 40 mg na zastrzyk), zwykle w połączeniu z metotreksatem

Działania niepożądane: Mogą wystąpić miejscowe odczyny (zaczerwienienie, świąd, obrzęk) w miejscu podania zastrzyku, ale są one zwykle krótkotrwałe i łagodne.

Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego: Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci, które nie reagują na inne leki, takie jak metotreksat. Jest on stosowany (dotychczas bez ewidentnych dowodów na skuteczność) w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka związanego z MIZS, kiedy metotreksat i miejscowe leczenie sterydem są niewystarczające.

13.2 Inne leki biologiczne

13.2.1 Abatacept

Opis: Abatacept jest lekiem o innym mechanizmie działania, skierowanym przeciwko cząsteczce (CTL4Ig) ważnej dla aktywacji białych krwinek nazywanych limfocytami T. Obecnie może być stosowany w leczeniu dzieci z wielostawową postacią zapalenia stawów, które nie reagują na leczenie metotreksatem lub innymi lekami biologicznymi.

Dawkowanie/sposób podania: Abatacept podaje się dożylnie, w warunkach szpitalnych, raz na miesiąc (10 mg/kg w każdej infuzji), oraz w połączeniu z metotreksatem, aby ograniczyć jego działania niepożądane. Dla tego samego wskazania badane jest podskórne podanie abataceptu.

Działania niepożądane: Do tej pory nie zaobserwowano żadnych poważniejszych działań niepożądanych.

Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego: Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci, które nie reagują na inne leki, takie jak metotreksat lub leki anty-TNF.

13.2.2 Anakinra

Opis: Anakinra jest rekombinowaną postacią naturalnej cząsteczki (antagonisty receptora IL-1), która zakłóca działanie IL-1, aby zahamować proces zapalny, w szczególności w uogólnionej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i chorobach

autozapalnych, takich jak zespoły autozapalne zależne od białka kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS).

Dawkowanie/sposób podania: Anakinrę podaje się podskórnie, codziennie (zazwyczaj w dawce wynoszącej od 1 do 2 mg/kg, maksymalnie 5 mg/kg u niektórych dzieci z małą masą ciała i ciężkim fenotypem, rzadko w dawce większej niż 100 mg na dzień w każdej infuzji codziennej), w uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów.

Działania niepożądane: W miejscu podania zastrzyku mogą wystąpić miejscowe odczyny (zaczerwienienie, świąd, obrzęk), ale są one zwykle krótkotrwałe i łagodne. Ciężkie działania niepożądane zdarzają się rzadko. Obejmują one poważne infekcje, kilka przypadków zapalenia wątroby, a u pacjentów z uogólnionym MIZS przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego: Lek jest wskazany do stosowania u pacjentów z zespołami autozapalnymi zależnymi od białka kriopiryny (CAPS), którzy ukończyli 2. rok życia. Często jest stosowany pozarejestacyjnie (tj. bez wskazania do leczenia) u pacjentów cierpiących na uogólnione młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, wymagających kortykosteroidów, a także w niektórych innych chorobach autozapalnych.

13.2.3 Kanakinumab

Opis: Kanakinumab jest przeciwciałem monoklonalnym drugiej generacji właściwym dla cząsteczki zwanej interleukiną 1 (IL-1) i dlatego hamuje proces zapalny, szczególnie w uogólnionej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i zespołach autozapalnych, takich jak zespoły autozapalne zależne od białka kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS).

Dawkowanie/sposób podania: W uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów kanakinumab jest podawany podskórnie raz w miesiącu (4 mg/kg w każdym wstrzyknięciu).

Działania niepożądane: W miejscu podania zastrzyku mogą wystąpić miejscowe odczyny (zaczerwienienie, świąd, obrzęk), ale są one zwykle krótkotrwałe i łagodne.

Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego: Lek został niedawno zatwierdzony do zastosowania u

pacjentów z uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, wymagających kortykosteroidów, oraz u dzieci z zespołami autozapalnymi zależnymi od białka kriopiryny (CAPS).

13.2.4 Tocilizumab

Opis: Tocilizumab jest przeciwciałem monoklonalnym właściwym dla receptora cząsteczki zwanej interleukiną 6 (IL-6); hamuje proces zapalny, zwłaszcza w uogólnionej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Dawkowanie/sposób podania: Tocilizumab podaje się dożylnie w warunkach szpitalnych. W uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów tocilizumab podaje się co 15 dni (8 mg/kg dzieciom o masie ciała powyżej 30 kg lub 12 mg/kg dzieciom o masie ciała poniżej 30 kg), zazwyczaj w połączeniu z metotreksatem lub kortykosteroidami. W postaci wielostawowej nieuogólnionego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów tocilizumab podaje się co 4 tygodnie (8 mg/kg dzieciom o masie ciała powyżej 30 kg lub 10 mg/kg dzieciom o masie ciała poniżej 30 kg).

Działania niepożądane: Mogą wystąpić ogólne reakcje alergiczne. Ciężkie działania niepożądane zdarzają się rzadko; obejmują one poważne infekcje, kilka przypadków zapalenia wątroby, a u pacjentów z uogólnionym MIZS przypadki zespołu aktywacji makrofagów. Czasami obserwuje się zaburzenia związane z aktywnością enzymów wątrobowych (aminotransferaz) i spadkiem liczby białych krwinek, takich jak neutrofile, i płytek krwi, jak również zmiany poziomów lipidów.

Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego: Lek został niedawno zatwierdzony do zastosowania u pacjentów z uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, wymagających kortykosteroidów, oraz u dzieci z wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u których leczenie innymi lekami, takimi jak metotreksat, nie było skuteczne.

13.3 Inne leki biologiczne dostępne lub w fazie badań

Istnieją również inne leki biologiczne, takie jak ryloncept (inhibitor IL-1 do podawania podskórnego), rytuksymab (inhibitor CD20 do wlewów dożylnych), tofacitinib (inhibitor JAK-3 w tabletkach) i inne, stosowane w

leczeniu niektórych chorób reumatycznych u dorosłych i – tylko eksperymentalnie – u dzieci. Badania mające na celu ocenę ich skuteczności i bezpieczeństwa trwają lub rozpoczną się w ciągu najbliższych kilku lat. Obecnie dostępne informacje na temat ich stosowania u dzieci są bardzo ograniczone.

14. Opracowywane nowe leki

Firmy farmaceutyczne i naukowcy kliniczni z Międzynarodowej Organizacji Badawczej Reumatologów Dziecięcych (PRINTO) i Wspólnej Grupy Badawczej Reumatologów Dziecięcych (Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group -PRCSG na www.prcsg.org) opracowują nowe leki. PRINTO i PRCSG są zaangażowane w przegląd protokołów, tworzenie formularzy opisu przypadku, gromadzenie danych, ich analizę i publikację na łamach literatury medycznej.

Zanim lekarz przepisze nowy lek, trzeba go dokładnie przetestować pod kątem bezpieczeństwa, a zdolność leku do leczenia choroby u pacjentów trzeba potwierdzić w badaniach klinicznych. Ogólnie rzecz biorąc, proces opracowywania leków przeznaczonych dla osób dorosłych poprzedza ten związany z farmaceutykami przeznaczonymi dla dzieci, więc niektóre leki mogą być dostępne na razie tylko dla dorosłych. Dzięki zwiększającej się liczbie dostępnych leków pozarejestrowane stosowanie powinno się zdarzać coraz rzadziej. Może Pan(i) pomóc w opracowywaniu nowych leków, biorąc udział w badaniach klinicznych.

Więcej informacji można znaleźć na poniższych stronach internetowych:

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

PRCSG www.prcsg.org

Trwające badania kliniczne:

www.clinicaltrialsregister.eu/

www.clinicaltrials.gov

Uzgodnione plany opracowywania w Europie nowych leków dla dzieci:

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

Leki zatwierdzone do stosowania u dzieci:

www.ema.europa.eu

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