

Intravenózne imunoglobulíny a ich imunomodulačný účinok v pediatrii

prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH¹, doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.², doc. MUDr. Peter Čížnár, CSc.³

¹2. detská klinika LK UK a DFNSP, Bratislava

²Detská neurologická klinika LK UK a DFNSP, Bratislava

³1. detská klinika LK UK a DFNSP, Bratislava

Do roku 1980 sa imunoglobulíny podávali výhradne v terapii primárneho či sekundárneho deficitu humorálnej imunity. Objavením sa preparátov na intravenóznú aplikáciu (IVIG) a zistením ich mnohých imunomodulačných účinkov došlo k rýchlemu rozšíreniu indikácií. Dnes sa už intravenózne imunoglobulíny (IVIG) podávajú vo vysokých dávkach podľa rôznych dávkovacích schém, pri širokom spektre hematologických, autoimunitných, neurologických a iných ochorení. Vzhľadom na rastúce používanie IVIG a s tým spojené vysoké náklady je snaha vytvoriť odporúčania pre ich racionálnu indikáciu. Aj keď je táto liečba bezpečná v porovnaní s farmakologickou imunosupresiou, lekár má vždy starostlivo hodnotiť a monitorovať pacientov dostávajúcich IVIG v záujme optimalizácie terapie. Zároveň má existovať aj povedomie o potenciálnych nežiaducich účinkoch tejto liečby a postupoch ich riešenia.

Kľúčové slová: intravenózne imunoglobulíny, idiopatická trombocytopenická purpura, Kawasakiho choroba, Guillain-Barrého syndróm.

Intravenous immunoglobulins and their immunomodulatory effect in pediatrics

Until the early 1980s, immunoglobulins were indicated exclusively for replacement therapy of primary humoral immunodeficiencies. Recently, there has been a rapid expansion of the use of intravenous immunoglobulins (IVIG) at a high dose (2 g/kg/month) as an 'immunomodulatory' agent in an increasing number of immune and inflammatory disorders. The limitations for IVIG are the cost of the preparation and the need for intravenous infusions. Due to the cost, shortages and growing use of IVIG there have been attempts to develop evidence-based guidelines for the use of IVIG in a wide variety of hematological, autoimmune and neurological conditions. Although IVIG is a safe treatment option when compared with other immunosuppressive agents there needs to be an understanding of the potential adverse reactions and their management. It is important for the physician to carefully assess and monitor patients on IVIG so that treatment can be optimized.

Key words: intravenous immunoglobulins, IVIG, idiopathic thrombocytopenic purpura, Kawasaki disease, Guillain-Barré syndrome.

Pediatr. prax, 2012, 13(2): 65–70

Imunoglobulíny v klinickej praxi použil po prvýkrát Bruton v roku 1952. Odvtedy sa stali štandardnou liečbou pacientov s primárnymi a sekundárnymi deficienciami humorálnej imunity (3, 4). Nevýhodou pôvodných preparátov na výlučne intramuskulárne podávanie bola bolesťivosť z aplikácie, pomalé vstrebávanie imunoglobulínov do cirkulácie a nemožnosť zvýšiť ich koncentráciu v sére o 2 g/l. Pokusy o intravenóznú aplikáciu boli spojené so vznikom šokovej reakcie s triaškou a hyperpyrexiou.

Až po 29 rokoch, od roku 1981, sa stali vďaka technologickému pokroku dostupnými nové prípravky imunoglobulínov vhodné na intravenózne podávanie (IVIG) aj vo väčšom množstve (6, 9). Dnes sú už dostupné mnohé efektívne a dobre tolerované prípravky IVIG schválené rôznymi regulačnými orgánmi. Jednotlivé prípravky IVIG sa však líšia v niekoľkých ohľadoch, vrátane pomeru podtypov imunoglobulínu G (IgG), obsahu a charakteru protilátok, povolenej rýchlosti podávania a vedľajších nežiaducich účinkov. Odlišné vlastnosti rôznych výrobkov môžu viesť k rozdielom v ich účinnosti a bezpečnosti, a preto môžu mať významný vplyv na výber výrobku pre individuálneho pacienta.

Vďaka terapii IVIG-om sa v ostatných rokoch výrazne zredukoval výskyt aj závažnosť infekcií u pacientov s hypo- a agamaglobulinémiou. Zistením, že intravenózne imunoglobulíny pôsobia aj ako agens s početnými imunomodulačnými účinkami, došlo k rýchlemu rozšíreniu ich indikácií a dnes sa už podávajú podľa rôznych dávkovacích schém pri širokom a neustále rastúcom spektre hematologických, autoimunitných, neurologických a iných ochorení. Podľa nedávnej štúdie v Kanade, hlavnými indikáciami na použitie IVIG sa stali idiopatická trombocytopenická purpura (17,3 %), stavy primárnej imunodeficiencie (14,9 %) a chronické demyelinizačné polyneuropatie (11,8 %). Početné novšie štúdie potvrdzujú, že táto liečba je účinná, bezpečná a nemá vedľajšie účinky steroidnej či imunosupresívnej terapie (2, 6).

Výroba

Takmer všetky prípravky IVIG sú izolované zo zmiešanej ľudskej plazmy od veľkého počtu 1 000 až 10 000 darcov frakčnou alkoholovou destiláciou podľa Cohnovej metódy. Je pochopiteľné, že komerčné preparáty vyrobené zo zmiešanej plazmy od takého obrovského množstva darcov obsahujú

extrémne široké spektrum protilátok. V súčasnosti existujú na trhu rôzne preparáty IVIG, ktoré sú dodávané v lyofilizovanej forme alebo dnes už zväčša v rozpustnej forme na podávanie bez ďalších príprav (pozn. autorov: v SR už lyofilizované nepoužívame). Rôzne preparáty IVIG by však nemali byť hodnotené ako generické produkty, keďže rozdiely v procese ich výroby majú vplyv na opsonizačnú aktivitu imunoglobulínov, funkciu ich Fc-receptorov ako aj na ich schopnosť väzby komplementu (6).

Ideálny preparát IVIG-u má obsahovať intaktne i funkčne neporušené molekuly imunoglobulínu s normálnym biologickým polčasom a normálnym pomerom podtypov IgG. Požiadavkou je aj vysoká koncentrácia protilátok, prípadne špecifických protilátok potrebných na danú indikáciu. Má sa vylúčiť kontaminácia endotoxínmi alebo infekčnými agens. Interferón, interleukín 1 a interleukín 6 majú v preparátoch IVIG biologickú aktivitu, aspoň in vivo. IVIG obsahuje aj prirodzené protilátky (možno neutralizujúce), ktoré môžu byť zodpovedné za niektoré jeho efekty. Väčšina preparátov obsahuje stopové množstvá IgA, ktoré môžu senzibilizovať osoby s deficitom IgA počas dlhodobej liečby. Imunoglobulíny

obsahujú okrem toho aj stopové množstvá cytokínov, solubilné CD4, CD8 a HLA molekuly.

Spôsob podávania

Existujú prípravky imunoglobulínov určené na intramuskulárne, subkutánne resp. intravenózne podávanie. Prípravky na intramuskulárnu a podkožnú aplikáciu sa nesmú podávať intravenózne! Zmiešaný ľudský imunoglobulín na intravenózne podávanie je k dispozícii od roku 1981 a stal sa významným terapeutickým prostriedkom v klinickej medicíne vďaka možnosti infúzneho podávania vysokých dávok imunoglobulínov v krátkom čase. Treba však povedať, že liečba IVIG-om nie je pre všetkých pacientov ideálnym riešením. Ich používanie môže limitovať: 1) zlý cievny prístup, 2) recidivujúce systémové reakcie a 3) potreba hospitalizácie pacienta, eventuálne existencia funkčného programu ambulantnej alebo domácej ošetrovateľskej starostlivosti.

Čo sa týka potenciálnych liekových interakcií, živé očkovacie látky môžu byť kontraindikované počas aplikácie IVIG-u, odporúča sa deti vakcinovať s trojmesačným odstupom po poslednej dávke IVIG.

Bezpečnosť IVIG-u

Infúzia IVIG-u je u 3 až 15 % ľudí spojená so vznikom systémových reakcií. Našťastie, väčšina reakcií je mierna a neanafylaktoidná. Patria k nim bolesti brucha, chrbta, svalov a hlavy, nevoľnosť, zimnica, rinitída, astma, subfebrilita. Tieto zvyčajne spontánne ustupujú, spomalenie alebo zastavenie infúzie na čas 15 – 30 minút často zvráti mnoho reakcií. Užitočné môže byť preventívne podávanie antihistaminík alebo antiflogistík (difenhidramínu 1 mg/kg/dávka, acetaminofénu 15 mg/kg/dávka, kyseliny acetylsalicylovej 15 mg/kg/dávka alebo ibuprofenu 5 mg/kg/dávka). Závažné reakcie si môžu vyžadovať aplikáciu hydrokortizónu v dávke 6 mg/kg, maximálne 100 mg).

Anafylaxia je veľmi vzácna a je zvyčajne spojená s prítomnosťou anti-IgA protilátok u časti pacientov s deficitom IgA (IgA < 0,05 g/l).

IVIG je produkt vyrobený z ľudskej plazmy od veľkého počtu darcov a preto prenos infekčných chorôb nie je možné nikdy úplne vylúčiť. Toto riziko je však veľmi nízke vďaka prísnyim odporúčaniam na skrining darcov na prenosné choroby. Výrobný proces zahŕňa nanofiltráciu a kroky vírusovej inaktivácie alebo odstránenia. Doteraz neexistujú správy o prenose hepatitídy B a HIV preparátmi IVIG, ani informácia o eventuality prenose Creutzfeldt-Jakobovej choroby. Od roku 1984 sa referovalo o prenose hepatitídy C rádovo 10-krát s odhadnutým postihnutím asi 4 000 osôb po celom svete (15).

Tabuľka 1. Niektoré choroby, pri ktorých sa referovalo o priaznivom účinku intravenózných imunoglobulínov

Neurológia	Guillain-Barrého syndróm Myasthenia gravis Zápalové myopatie Chronická zápalová demyelinizujúca polyneuropatia Stiff person syndrome Epilepsia rezistentná u detí Roztrúsená skleróza
Hematológia	Imunitná trombocytopenia Stav po transplantácii kostnej drene Myelóm Chronická lymfoblastická leukémia Aplázia kostnej drene spojená s infekciou parvovírusom B19 Imunitná neutropénia Autoimunitná hemolytická anémia Hemolytická choroba novorodencov Aplastická anémia Diamond-Blackfanova anémia Trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndróm
Dermatológia	Gangrenózna pyoderma Toxická epidermálna nerolýza Imunitná urtikária Atopická dermatitída Skleromyxedém
Iné	Kawasakio choroba Systémové vaskulitídy Systémový lupus erythematosus Streptokokový toxický šok syndróm Autoimunitná uveitída Reumatoidná artritída (adultná aj juvenilná) Dermatomyozitída, polymyozitída

Mechanizmus účinku IVIG

Mechanizmus terapeutického pôsobenia IVIG je zložitý a komplexný (2, 11). V mnohých oblastiach sa dosiahol určitý pokrok v pochopení podstaty terapeutického účinku, ktorá je závislá od patogenézy základného ochorenia ako aj od dávkovania lieku. Prevládajúce mechanizmy terapeutického pôsobenia IVIG môžu byť rozdelené do štyroch hlavných skupín:

1. Akcia sprostredkovaná cez variabilný región imunoglobulínov F(ab)
2. Interakcia Fc regiónu imunoglobulínov s rôznymi typmi receptorov
3. Akcia sprostredkovaná väzbou komplementu v rámci fragmentu Fc
4. Pôsobenie imunomodulačných látok iných ako protilátky v prípravkoch IVIG

Indikácie IVIG

Dnes majú IVIG preparáty viacero osvedčených a mnoho potenciálnych terapeutických indikácií. V USA vydala *Food and Drug Administration* (FDA) licenciu pre šesť hlavných indikácií:

1. Liečba primárnych imunodeficiencií
2. Prevencia bakteriálnych infekcií u pacientov s hypogamaglobulinémiou a opakujúcimi sa infekciami pri B-bunkovej chronickej lymfoblastickej leukémii

3. Prevencia infekcie, pneumónie a akútnej reakcie štepu proti hostiteľovi (GVHD) po transplantácii kostnej drene
4. Zníženie výskytu závažnej bakteriálnej infekcie u detí s HIV
5. Zvýšenie počtu krvných doštičiek u pacientov s idiopatickou trombocytopenickou purpurou na zabránenie alebo obmedzenie krvácania
6. Prevencia vzniku koronárnych aneurýziem u pacientov s Kawasakiho chorobou
Okrem týchto existuje aj široké spektrum hematologických, autoimunitných, neurologických a iných chorôb, pri ktorých sa referovalo o úspešnej liečebnej aplikácii IVIG (tabuľka 1) (1, 5, 11, 12, 13, 18).

Primárna a sekundárna imunodeficiencia

Hlavnou a nespochybniteľnou indikáciou IVIG je náhrada chýbajúcich imunoglobulínov pri primárnej a sekundárnej imunodeficiencii. Závažnosť nedostatku môže byť variabilná od takmer úplnej absencie všetkých hlavných tried imunoglobulínov až po ich parciálnu a/alebo selektívny nedostatok. Pacienti si vyžadujú celoživotnú substitúciu. IVIG pri primárnej (X-viazaná alebo AR agamaglobulinémia, CVID, HIGM, Wiscott-Aldrichov syndróm a ďalšie) alebo

sekundárnej (myelóm, chronická lymfoblastická leukémia, lieky a iné príčiny) hypogamaglobulinémii chráni pred infekciou vytváraním dostatočne vysokej sérovej koncentrácie IgG (3, 11).

Podľa novších správ je rýchle subkutánne podávanie imunoglobulínu (SClg) bezpečná, účinná a dobre znášaná alternatíva k IVIG. SClg liečba nevyžaduje žilový prístup a je spojená s postupným uvoľňovaním IgG do krvi. To umožňuje dlhší rovnovážny stav koncentrácie IgG medzi infúziami, ktoré sa obvykle podávajú v týždenných intervaloch v množstve 0,1 g/kg (4).

Idiopatická trombocytopenická purpura

Imbach a spol. v roku 1981 ako prví referovali o zlepšení trombocytopenie u 9-ročného pacienta s imunitnou trombocytopenickou purpurou (ITP), ktorý dostával IVIG v rámci imuno-profylaxie primárnej hypogamaglobulinémie (9). Od 90. rokov v mnohých krajinách začali podávať vysoké dávky intravenózneho imunoglobulínu ako lieku prvej voľby v liečbe akútnej ITP. IVIG sa takto stal liekom voľby pri závažnom krvácaní, keď je potrebné dosiahnuť rýchly vzostup počtu trombocytov (1, 8, 17).

K hlavným mechanizmom účinku vysokých dávok imunoglobulínov patrí: a) kompetitívna blokáda Fc receptorov retikuloendotelialného systému, čo vedie k inhibícii väzby a zničeniu protilátkami potiahnutých (opsonizovaných) krvných doštičiek (blokáda Fc receptorov je prechodná, účinok liečby IVIG je preto dočasný), b) ovplyvnenie perzistujúcej vírusovej infekcie (2, 8).

Pri liečbe akútnej ITP sa predtým odporúčala celková dávka 2 g/kg rozdelená po 0,4 g/kg na obdobie 5 dní, alebo dávka 1 g/kg/deň v trvaní 2 dní. Neskôr sa zistil priaznivý účinok jedinej dávky IVIG 0,8 – 1 g/kg s podaním ďalšej rovnakej dávky iba v prípade, že nedôjde k vzostupu počtu trombocytov nad $20,0 \times 10^9/l$ do 72 hodín po prvej aplikácii (17). Táto nová schéma dávkovania 1 g/kg/deň na 2 dni sa zdá byť efektívnejšia a je používaná na väčšine pracovísk. Pred podaním IVIG nie je v klinicky jasných prípadoch ITP nutné vykonávať vyšetrenie kostnej drene, to sa odporúča vykonať len v prípade neúspechu liečby.

Alternatívou je *intravenózne* podávanie anti-D imunoglobulínu v dávke 50 – 75 $\mu g/kg$, ktorý u 80 – 90 % Rh pozitívnych pacientov spôsobuje miernu hemolýzu. Antierytrocytové protilátky sa viažu na Fc receptory makrofágov a zasahujú do procesu ničenia a odstránenia krvných doštičiek, čo vzápätí vedie k nárastu ich počtu v cirkulácii nad $20 \times 10^9/l$ do 48 – 72 hodín. Intravenózna terapia anti-D protilátkami nie je účinná u Rh negatívnych osôb (16).

Kortikosteroidy sa aplikujú už dlhší čas v liečbe akútnej aj chronickej ITP u dospelých a detí. Prednizón v dávke 1 – 4 mg/kg/24 hodín môže vyvolať rýchlejší nárast počtu krvných doštičiek v porovnaní s neliečenými pacientmi s ITP. Kortikosteroidy sa zvyčajne podávajú v trvaní 2 – 3 týždňov, resp. do zvýšenia počtu krvných doštičiek nad $20 \times 10^9/l$ a potom sa rýchlo retrahujú v snahe predísť vedľajším účinkom kortikosteroidnej liečby.

Celkovo sa dá konštatovať, že neexistujú dostatočné dôkazy o tom, že liečba dokáže ovplyvniť krátkodobý alebo dlhodobý klinický priebeh ITP. U mnohých pacientov má novodiagnostikovaná ITP aj napriek prítomnosti ťažkej trombocytopenie iba mierne príznaky a nález je obmedzený na prítomnosť petechií a purpury na koži. Zdá sa, že efekt uvedených liečebných postupov spočíva v ich schopnosti vyvolať rýchlejší nárast počtu krvných doštičiek na teoreticky bezpečnú úroveň nad $20 \times 10^9/l$ v porovnaní s kontrolným súborom. Stále však chýbajú dôkazy o význame existujúcich liečebných modalít v prevencii prípadného vnútrolebečného krvácania.

Guillain-Barrého syndróm

IVIG je v USA licencovaný na liečbu Guillain-Barrého syndrómu, ale používa sa aj pri mnohých ďalších neurologických ochoreniach, ako liečba „off-label“ (tabuľka 1).

Guillain-Barrého syndróm (GBS, akútna demyelinizujúca polyradikuloneuritída) sa charakterizuje progresívnou svalovou slabosťou (parézou), parestéziami a areflexiou. Začína sa 2 – 4 týždne po akútnom ochorení alebo imunizácii. Chabá paréza s hypo- až areflexiou sa typicky objaví na dolných končatinách a postupuje ascendentne, rozširuje sa na trup (postihnutie dýchacieho svalstva môže viesť k respiračnému zlyhaniu) a horné končatiny. Môže dôjsť aj k postihnutiu hlavových nervov. Tento typický priebeh sa označuje ako Landryho ascendentná paralýza. Maximálne prejavy obrny spravidla prichádzajú po 2 týždňoch od začiatku ochorenia.

Diagnóza sa určuje na základe klinického obrazu a potvrdzuje sa charakteristickou, tzv. proteínocytologickou disociáciou v mozgomiechovom moku (tzn. zvýšená koncentrácia proteínov pri normálnom počte buniek v likvore). V praxi je dôležité myslieť na diagnózu GBS aj pri iniciálnej negativite likvoru, pretože počas prvých 48 hodín od začiatku prejavov ochorenia môže byť likvorový nález ešte úplne negatívny.

Liečba je primárne zameraná na imuno-moduláciu a zahŕňa dve základné terapeutické

modality – IVIG alebo vykonanie plazmaferézy. V minulosti odporúčané kortikoidy sa dnes už nepodávajú, pretože sa nepreukázal ich pozitívny vplyv na priebeh ochorenia. Princíp účinku IVIG zahŕňa neutralizáciu cirkulujúcich protilátok proti myelínu prostredníctvom anti-idiotypických protilátok, down-reguláciu prozápalových cytokínov, blokádu Fc receptorov makrofágov a blokádu komplementovej kaskády. IVIG sa podáva v celkovej dávke 2 g/kg intravenózne, buď vo forme dvojdňového kurzu po 1 g/kg denne, alebo po 400 mg/kg v trvaní 5 dní. Niektoré štúdie poukazujú na lepší terapeutický efekt dvojdňového kurzu alebo dokonca podanie v jedinej dávke, hlavne v situáciách rýchlej neurologickej deteriorácie. Iné štúdie naopak uvádzajú častejší výskyt skorých relapsov pri užití krátkého kurzu liečby. IVIG redukuje závažnosť ochorenia ako aj dĺžku trvania symptómov. Najlepší efekt možno pozorovať na začiatku liečby už počas prvých dvoch týždňov ochorenia (5, 7, 14, 19).

Použitie plazmaferézy tiež znižuje závažnosť ochorenia a skracuje priebeh. Odporúča sa uskutočniť 4 – 5 sedení v rozpätí 5 – 10 dní. Medzi nevýhody plazmaferézy patrí nedostupnosť, vysoká cena, nutnosť hemodialyzačného kateetra a komplikácie vyplývajúce zo samotného zákroku (hypotenzia, hyperkalcémia, krvácanie z deplécie koagulačných faktorov, sepsa z deplécie imunoglobulínov, trombocytopenia).

Kawasakiho choroba

V r. 1967 opísal Tomisaku Kawasaki v súbore 50 detí syndróm akútnej vaskulitídy s horúčkou a exantémom neznámej etiológie, ktorý pôvodne považoval za benigne ochorenie detského veku (12). O niekoľko rokov neskôr sa však v Japonsku zaznamenali úmrtia detí mladších ako 2 roky, ktoré z pôvodného ochorenia vyzdraveli. Pitevné nálezy prekvapivo ukázali aneurymatické zmeny koronárnych artérií s kompletnou trombotickou oklúziou a infarktom myokardu. Po zavedení echokardiografického vyšetrenia sa zistilo, že takmer u štvrtiny neliečených detí s Kawasakiho chorobou sa vyvinú kardiovaskulárne komplikácie rôzneho stupňa, pričom 2 % pacientov zomierajú náhlou smrťou.

Tabuľka 2. Diagnostické kritériá Kawasakiho choroby

- horúčky trvajúce dlhšie ako 5 dní
- exantém na bruchu, hrudníku a v genitálnej oblasti
- obojstranná nehnisavá konjunktivitída
- zväčšené krčné lymfatické uzliny
- červené, suché, popraskané pery s malinovým jazykom
- opuchy rúk a nôh so začervenaným koloritom

Na stanovenie diagnózy Kawasakiho choroby vždy musia byť prítomné horúčky trvajúce dlhšie ako 5 dní plus minimálne 4 z ostatných 5 kritérií uvedených v tabuľke 2. Väčšina prípadov spĺňa hlavné diagnostické kritériá, ojedinele sa však môžu, predovšetkým u malých detí, vyskytovať formy KS s neúplnou manifestáciou. O neúplnej forme Kawasakiho choroby je nutné uvažovať v prípade horúčok trvajúcich dlhšie ako 5 dní a pri výskyte ďalších 2 – 3 hlavných kritérií. Jednotlivé príznaky sa nemusia manifestovať súčasne, je teda nutné sledovať dynamiku nálezu. V prípade diagnostickej neistoty je vhodné echokardiografické vyšetrenie, ktoré môže preukázať kardiálne postihnutie už v skoréj fáze choroby (edém steny koronárnych artérií, mitrálna regurgitácia, znížená systolická funkcia, perikardiálny výpotok).

V súčasnosti sa preferuje podanie jednej imunomodulačnej dávky imunoglobulínov v množstve 2 g/kg v 12-hodinovej infúzii. Tú istú dávku možno opakovať pri pretrvávajúcej teplote s 24-hodinovým odstupom. Jej včasné začatie je podmienené rýchlosťou stanovenia správnej diagnózy. Je dokázané, že začatie liečby až po desiatom dni trvania Kawasakiho choroby je sprevádzané vyššou frekvenciou kardiálnych komplikácií (10).

Terapeutický mechanizmus účinku IVIG pri Kawasakiho chorobe môže byť aspoň čiastočný vďaka obnoveniu inhibovanej apoptózy lymfocytov. Intravenózne imunoglobulín má inhibičný efekt aj na adhéziu trombocytov a na tvorbu trombov. Predpokladá sa aj určitá forma kompetentnej inhibície medzi intaktným IgG a adhezívnym proteínom, ktorým je von Willebrandov faktor. Vysokodávkovaný IVIG down-reguluje aktívované zápalové markery (okrem sedimentácie erytrocytov) v akútnej fáze Kawasakiho choroby. Predpokladá sa, že u osôb s Kawasakiho chorobou IVIG inhibuje tvorbu tzv. membránového útočného komplexu (C5b-C9), a tým aj následné komplementom sprostredkované tkanivové poškodenie väzbou na aktívované komponenty C3b a C4b, čím sa predchádza ich depozícii na cieľových štruktúrach (12).

Kombinácia vysokých dávok intravenózných imunoglobulínov so salicylátmi štvornásobne znižuje riziko koronárnych komplikácií oproti terapii samotnými salicylátmi, skracaje trvanie febrilného obdobia a urýchľuje normalizáciu laboratórných zápalových parametrov. Kyselina acetylsalicylová (ASA) sa podáva od začiatku ochorenia v dávke 80 – 100 mg/kg/deň do potlačenia systémového zápalu. Po ústupe horúčok a odznení akútneho príznakov sa znižuje dávkovanie na antiagregačnú dávku 3 – 5 mg/kg/deň. V tejto dávke sa podáva do úplnej normalizácie laboratórneho nálezu, t. j. 6 až 8 týždňov. Ak nie sú prítomné známky koronárneho postihnutia, možno ich potom vysadiť, v opačnom prípade sa pokračuje v liečbe až do normalizácie koronárneho nálezu.

Kortikoidy sú indikované len v prípade zlyhania opakovaných vysokých dávok intravenózných imunoglobulínov. Do úvahy pripadá pulzná terapia metylprednizolónom v dávke 30 mg/kg/deň. Sporným bodom je však fakt, že väčšina dokumentovaných prípadov s ruptúrou aneurizmy bola spojená s liečbou kortikoidmi v akútnej fáze (10, 12).

Hemolytická choroba novorodencov

IVIG bola použitá aj pri mnohých hematologických stavoch, vrátane liečby hemolytickej choroby novorodencov spolu s fototerapiou. V ostatných rokoch bolo preukázané, že podávaním IVIG-u je možné signifikantne redukovať počet výmenných transfúzií. IVIG sa odporúča na liečbu hemolytickej choroby u novorodencov so závažnou hyperbilirubinémiou. Americká pediatrika akadémia odporúča liečbu IVIG-om (0,5 – 1,0 g/kg v trvaní 2 hodín) v prípade, ak stúpa koncentrácia bilirubínu aj napriek intenzívnej fototerapii alebo ak je tesne pod hranicou indikácie na výmennú transfúziu (13). Mechanizmus účinku nie je istý, podľa prevládajúceho názoru IVIG bráni hemolyze tým, že blokuje receptory pre opsonizačné protilátky na červených krvinkách.

Literatúra

- Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21: S9–S56.
- Ballow M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 806–811.
- Bruton OC. Agammaglobulinaemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722–728.
- Čížnár P, Smutková M. Prvé skúsenosti s domácou liečbou subkutánnymi imunoglobulínmi. *Pediatr. prax*, 2011; 12: 254–256.
- Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21: S57–S107.
- Goddard EA. Intravenous immunoglobulin. *Current Allergy and Clinical Immunology*, 2008; 21: 26–31.
- Havráněk J, Dedek V, Fajt M, et al. Guillain-Barré syndrom. *Pediatr. pro praxi*, 2008; 2: 81–85.
- Hluší A, Indrák K. Imunitní trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých. *Postgraduální medicína*, 2010; 12: 665–669.
- Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 8232: 1228–1231.
- Jehlčka P, Lád V, Sedláček D. Kawasakiho syndróm. *Pediatr. pro praxi* 2008; 9: 12–14.
- Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 1–11.
- Magalhaes CM, Vasconcelos PA, Pereira MR, et al. Kawasaki disease: a clinical and epidemiological study of 70 children in Brazil. *Trop Doct. Apr* 2009; 39: 99–101.
- Management of hyperbilirubinaemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297.
- Muley SA, Parry GJ. Inflammatory demyelinating neuropathies. *Curr Treat Options Neurol*. May 2009; 11: 221–227.
- Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev* 2003; 17: 241–251.
- Pospíšilová D, Smíšek P, Vepřeková L, et al. Možnosti využití anti-D globulínu v léčbě dětí s chronickou formou ITP. *Pediatr pro praxi* 2004; 5: 252–256.
- Pospíšilová D. Současný pohled na diagnostiku a léčbu imunitní trombocytopenické purpury v dětském věku. *Postgraduální medicína* 2010; 12: 660–664.
- Pyne D, Ehrenstein M, Morris V. The therapeutic uses of intravenous immunoglobulins in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2002; 41: 367–374.
- Špalek P. Intravenózne imunoglobulín v liečbe autoimunitných neurologických ochorení. *Neurol. prax* 2011; 12: 383–388.
- Sýkora P. Myalgie po gastroenteritíde ako prvý príznak akútnej polyradikuloneuritidy. *Pediatr. prax* 2007; 3: 163.

prof. MUDr. Laszló Kovács, DrSc., MPH

2. detská klinika LF UK a DFNSP

Limbová 1, 833 40 Bratislava

kovacs@dfnsp.sk

