

nežádoucím účinkem kalcineurinových inhibitorů je nefrotoxicita, riziko jejího vzniku je zvýšené při užívání CyA po dobu > 2 roky, proto se nedoporučuje léčba delší než 2–3 roky, ev. provedení biopsie ledviny k posouzení nefrotoxicitních změn obzvláště při poklesu glomerulární filtrace (14). Mezi další nevýhodu patří poměrně vysoké riziko vzniku relapsu onemocnění po vysazení léčby (15).

- **Cyklosporin A – úvodní dávka: p. o. 3–5 mg/kg/den (max. 250 mg) rozdělená do 2 dávek à 12 hodin, cílová hladina 12 hodin po podání: 60–100 ng/ml**
- **Takrolimus – úvodní dávka: p. o. 0,1–0,2 mg/kg/den (max. 10 mg) rozdělená do 2 dávek à 12 hodin, cílová hladina 12 hodin po podání: 3–7 ng/ml**

Je vhodné podávat co nejnižší dávku kalcineurinových inhibitorů, která ještě udrží onemocnění v remisi. Léky obvykle pacient užívá před jídlem, je nutno brát v potaz interakce s jinými léčivými (tabulka 5).

## Cyklofosfamid

Cyklofosfamid (CFA) je v porovnání s jinými imunopresivami podáván kratší dobu a jeho efekt přetrvává i po ukončení léčby. Nicméně schopnost tohoto léku udržet plnou remisi onemocnění také významně klesá v čase, účinnost bývá nižší u dětí mladších 3–5,5 roku (16). Lék se nasazuje u pacientů v plné remisi nemoci navozené kortikoidy a podává se dohromady s prednisonem. Byla navržena iniciační dávka prednisonu 40 mg/m<sup>2</sup> obden s redukcí na 10 mg/m<sup>2</sup> obden během léčby CFA. Kumulativní dávka CFA by neměla překročit 168 mg/kg vzhledem k riziku gonadotoxicity. Při léčbě je nutné monitorovat krevní obraz s diferenciálním rozpočtem každých 14 dní. Podávání CFA je doporučeno přerušit při leukopenii (< 4 000/μl), neutropenii (< 1 500/μl), či trombocytopenii (< 50 000/μl). Po úpravě krevního obrazu lze s léčbou CFA znovu pokračovat v nižší dávce. Zásadní je také udržovat dostatečný příjem tekutin jako prevenci rozvoje hemoragické cystitidy (2).

- **Cyklofosfamid – dávka: p. o. 2 mg/kg/den (max. 150 mg) po dobu 12 týdnů nebo 3 mg/kg/den (max. 150 mg) po dobu 8 týdnů**

- **Při nejisté adhezenci k léčbě: cyklofosfamid i. v. 500 mg/m<sup>2</sup> (max. 1 000 mg) à 1 měsíc po dobu 6 měsíců**

## Levamisol

Levamisol (LEV) je antihelmintikum, u kterého lze očekávat lepší efekt v případě dětí s FRNS než u pacientů se SDNS. Problémem je jeho dostupnost v některých zemích. Obvykle se podává spolu s prednisonem po dosažení kompletní remise NS. Recentní RCT prokázala signifikantní efekt LEV ve srovnání s placebem na prevenci vzniku relapsů (2). Mezi hlavní nežádoucí účinky LEV patří vyrážky, leukopenie a elevace jaterních testů, velmi vzácně může dojít k rozvoji ANCA asociované vaskulitidy. Proto je při léčbě LEV nutné monitorovat krevní obraz s diferenciálním rozpočtem a jaterní transaminázy každé 3–4 měsíce a titr ANCA protilátek každých 6–12 měsíců.

- **Levamisol – dávka: p. o. 2–2,5 mg/kg obden (max. 150 mg)**

## Mykofenolát mofetil

Mykofenolát mofetil (MMF) je taktéž velmi účinný v udržení remise NS. Jeho výhodou je absence nefrotoxicity a nežádoucích kosmetických účinků. Při správném dávkování

MMF je jeho efekt srovnatelný s CyA (17). Alternativně lze užívat také mykofenolát sodný (MPS), který se vyrábí jako enterosolventní potažená tableta. Vyšetřování hladin kyseliny mykofenolové po 12 hodinách od podání MMF/MPS se obecně nedoporučuje. Expozice MMF se v případě potřeby posuzuje na základě několika odběrů hladiny kyseliny mykofenolové v čase (před podáním – C<sub>0</sub>, 60 min. po podání C<sub>1</sub>, 120 min. po podání C<sub>2</sub>) s následným výpočtem plochy pod křivkou u pacienta v remisi NS. K výpočtu lze použít obě následující rovnice (18, 19):

$$eMPA-AUC_{0-12} = 8,70 + 4,63 \times C_0 + 1,90 \times C_1 + 1,52 \times C_2$$

$$eMPA-AUC = 7,75 + (6,49 \times C_0) + (0,76 \times C_0,5) + (2,43 \times C_2)$$

Cílová hladina:  $eMPA-AUC_{0-12} > 50 \text{ mg} \times \text{hod}/l$

Nejčastějšími nežádoucími účinky terapie MMF jsou bolest břicha, nechutenství, průjem, úbytek na váze. Tyto se vyskytují méně často u dětí léčených MPS. Mezi další nežádoucí účinky patří leukopenie, anémie a elevace jaterních transamináz. MMF/MPS je teratogenní, sexuálně aktivní dívky by měly užívat souběžně antikoncepci. Ukončování léčby se

**Tab. 5.** Nejobvyklejší látky, jež ovlivňují sérové hladiny kalcineurinových inhibitorů (dle (24))

Látky zvyšující sérové hladiny	Látky snižující sérové hladiny
Antibiotika: erytromycin, klaritromycin, ciprofloxacín	Antibiotika: cefalosporin, imipenem, rifampicin, isoniazid
Antimykotika: fluconazol, itraconazol, clotrimazol, ketokonazol, voriconazol, posikonazol	Antikonvulziva: fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
Blokátory kalciového kanálu: verapamil, diltiazem, nifedipin, nicardipin	Potraviny: třezalka
Imunosupresiva: sirolimus	
Další: cimetidin, cisaprid, metoklopramid, teofylin	
Potraviny: grapefruit/džus, granátové jablko, pomelo, sevillský pomeranč, papája	

**Tab. 6.** Dlouhodobé sledování pacientů se steroid senzitivním nefrotickým syndromem (dle (2))

Lék	Vyšetření	Časový interval
Prednison (nízká dávka)	Váha, výška, krevní tlak	3 měsíce
	Oftalmologické vyšetření	1 rok
Cyklosporin A, takrolimus	Krevní obraz, K, kreatinin, ALT, AST, lipidový metabolismus, kyselina močová (CyA), Mg (Tak), glukóza (Tak), hladiny léků	3 měsíce
Cyklofosfamid	Krevní obraz	2 týdny
Levamisol	Krevní obraz, ALT, AST	3 měsíce
	ANCA protilátky	6 měsíců
Mykofenolát mofetil	Krevní obraz, ALT, AST	3 měsíce
Rituximab	Krevní obraz, ALT, AST, počet CD19 lymfocytů, IgG*	3 měsíce

ANCA protilátky – protilátky proti cytoplazmě neutrofilů, CyA – cyklosporin A, Tak – akrolimus, K – kalium, Mg – magnezium, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, IgG\* – imunoglobulin třídy G  
\*Po prvním roce léčby kontrola v intervalu 12 měsíců