



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

## Лекарствена терапия

Версия на 2016

### 13. Биологични лекарства

През последните няколко години се очертаха нови перспективи с вещества, известни като биологични агенти. Лекарите използват този термин за лекарства, произведени чрез биологично инженерство, които за разлика от метотрексат или лефлуномид са насочени главно срещу специфични молекули (тумор некротизисфактор или TNF, интерлевкин 1 или 6, антагонист на T-клетъчния рецептор). Биологичните агенти са определени като важни средства за блокиране на възпалителния процес, който е типичен за ЮИА. В момента има няколко биологични агента, от които почти всички са специално одобрени за употреба при ЮИА. Биологичните агенти са много скъпи. Биоподобни агенти са разработени за няколко от тези лекарства, така че след изтичането на патента подобните лекарства с по-ниска цена може да станат достъпни.

Като цяло биологичните агенти са свързани с повишен риск от инфекция. Поради това е важно да се информира пациента / родителя и за профилактичните мерки, като например ваксинации (знаейки, че живи атенюирани ваксини се препоръчват преди началото на лечението, докато други ваксинации могат да се извършват по време на лечението). Скринингът за туберкулоза (туберкулозен кожен тест или PPD) също е задължителен при пациенти, за които се обмисля биологично лечение. По принцип, когато възникне инфекция, лечението с биологичен агент трябва най-малко временно да бъде преустановено. Прекратяването на лечението обаче винаги трябва да се обсъжда с лекуващия лекар за всеки отделен случай.

За възможна връзка с тумори вижте раздела за анти-TNF по-долу.

---

Има само ограничена информация за употребата на биологични лекарства по време на бременност, но като цяло се препоръчва спиране на употребата им; отново се препоръчва оценка на всеки отделен случай.

Рисковете, свързани с употребата на други биологични средства, могат да бъдат подобни на тези, дискутирани при анти-TNF терапията; обаче броят на лекуваните пациенти е по-малък и проследяването им е по-кратко. Някои усложнения, наблюдавани при лечението, като например появата при някои пациенти на синдром на активирани макрофаги, изглеждат по-вероятно свързани с основното заболяване (системен ЮИА), отколкото със самата терапия. Болезнените инжекции, водещи до преустановяване на лечението, се наблюдават главно при анакинра. Анафилактичните реакции се наблюдават главно при интравенозно лечение.

### **13. Анти- TNF агенти**

Анти-TNF лекарствата селективно блокират TNF, основен медиатор на възпалителния процес. Те се използват самостоятелно или в комбинация с метотрексат и са ефективни при повечето пациенти. Ефектът им е доста бърз и тяхната безопасност е доказана поне за няколко години лечение (виж раздела за безопасност, по-долу); все пак е необходимо по-дълго последване за да се установят потенциални дългосрочни странични ефекти. Биологичните агенти за ЮИА, включващи няколко вида TNF- блокери, са най-широко използвани и се различават значително по отношение на метода и честотата на приложение. Етанерцепт се прилага подкожно веднъж или два пъти седмично, адалимумаб- подкожно на всеки 2 седмици и инфликсимаб -с интравенозни месечни инфузии. Други са все още в процес на изследване (например голимумаб и цертолизумаб пегол).

По принцип анти-TNF се използват за повечето категории на ЮИА, с изключение на системния ЮИА, при който се използват други биологични средства, като анти IL-1 (анакинра и канакинумаб) и анти IL-6 (тоцилизумаб). Персистиращият олигоартрит обикновено не се лекува с биологични агенти. Като всички лекарства от втора линия, биологичните агенти трябва да се прилагат под строг медицински контрол.

---

Всички лекарства имат мощен противовъзпалителен ефект, който продължава, докато се прилагат. Страничните ефекти се изразяват главно в по-голяма възприемчивост към инфекции, особено туберкулоза.

Доказателствата за сериозни инфекции водят до преустановяване на лечението. В редки случаи лечението е свързано с развитието на автоимунни заболявания, различни от артрит. Няма данни, че лечението може да причини по-висока честота на рак при децата. Преди няколко години Администрацията по храните и лекарствата в САЩ издаде предупреждение за възможно увеличаване на туморите (особено лимфоми), свързани с по-продължителното използване на тези лекарства. Няма научно доказателство, че този риск е реален, въпреки предположението, че самата автоимунна болест също се свързва с известно увеличение на честотата на злокачествени заболявания (както се случва при възрастни). Важно е лекарите да обсъдят със семействата профила на риск и полза, свързан с употребата на тези лекарства. Тъй като опитът с TNF-инхибитори е от скоро, реални дългосрочни данни за безопасност все още липсват. Следващият раздел описва анти-TNF, които понастоящем са на разположение.

### **13.1.1 Етанерцепт**

**Описание:** Етанерцепт е TNF рецепторен блокер, което означава, че лекарството пречи на свързването на TNF с неговия рецептор върху клетките на възпалението и по този начин блокира или намалява възпалителния процес, който е в основата на ювенилния идиопатичен артрит.

**Доза/ начин на приложение:** Етанерцепт се прилага подкожно, веднъж седмично (0,8 mg / kg - максимум 50 mg - / седмично) или два пъти седмично (0,4 mg / kg - максимум 25 mg - 2 пъти седмично); Пациентите, както и членовете на семейството, могат да бъдат научени да прилагат самостоятелно инжекциите си.

**Странични ефекти:** Могат да възникнат локални реакции (зачервяване, сърбеж, подуване) на мястото на инжектиране, но обикновено са с кратка продължителност и лека интензивност.

**Основни индикации при детски ревматологични заболявания:** Ювенилен идиопатичен артрит с полиартикуларен курс при деца, които не са отговорили на други лекарства като

---

метотрексат. Използва се (без ясни доказателства досега) за лечение на свързания с ЮИА увеит, когато метотрексат и локално стероидно лечение са недостатъчни.

### **13.2.1 Инфликсимаб**

**Описание:** Инфликсимаб е химерично (част от лекарството се получава от миши протеин) моноклонално антитяло.

Моноклоналните антитела се свързват с TNF, като по този начин блокират или намаляват възпалителния процес, който е в основата на ювенилния идиопатичен артрит.

**Доза/ начин на приложение:** Инфликсимаб се прилага интравенозно в болнична обстановка, обикновено на всеки 8 седмици (6 mg / kg при всяка инфузия) и в комбинация с метотрексат, за да се намалят страничните му ефекти.

**Странични ефекти:** По време на инфузията могат да се появят алергични реакции, вариращи от леки реакции (задух, червени кожни обриви, сърбеж), които лесно се овладяват, до сериозни алергични реакции с хипотония (понижаване на кръвното налягане) и риск от шок. Тези алергични реакции се появяват по-често след първите инфузии и се дължат на имунизация срещу част от молекулата, която е с произход от мишка. Ако възникне алергична реакция, употребата на лекарството се прекратява. Употребата на по-ниска доза (3 mg / kg / инфузия), въпреки че е ефективна, обикновено се свързва с по-висока честота на нежелани събития, които също могат да бъдат сериозни.

**Основни индикации при детски ревматологични заболявания:** Инфликсимаб не е одобрен за ювенилен идиопатичен артрит и се използва off-label (т.е. няма индикация на лекарството за употреба при ювенилен идиопатичен артрит).

### **13.1.3 Адалимумаб**

**Описание:** Адалимумаб е човешко моноклонално антитяло.

Моноклоналните антитела се свързват с TNF, като по този начин блокират или намаляват възпалителния процес, който е в основата на ювенилния идиопатичен артрит.

**Доза/ начин на приложение:** Той се прилага подкожно на всеки 2 седмици (24 mg / m<sup>2</sup> на инжекция до максимум 40 mg на

---

инжекция), обикновено в комбинация с метотрексат.

**Странични ефекти:** Може да се появят локални реакции (червени петна, сърбеж, подуване) на мястото на инжектиране, но обикновено са с кратка продължителност и лека интензивност.

**Основни индикации при детски ревматологични заболявания:** Ювенилен идиопатичен артрит с полиартикуларен курс при деца, които не са се повлияли от други лекарства като метотрексат. Той е използван (без ясни доказателства досега) за лечение на свързания с ЮИА увеит, когато метотрексат и локално стероидно лечение са недостатъчни.

## 13.2 Други биологични агенти

### 13.2 Абатацепт

**Описание:** Абатацепт е лекарство с различен механизъм на действие, насочено срещу молекулата (CTLA4Ig), важна за активирането на бели кръвни клетки, наречени Т лимфоцити. В момента то може да се използва за лечение на деца с полиартрит, които не отговарят на метотрексат или други биологични агенти.

**Доза/ начин на приложение:** Абатацепт се прилага интравенозно, в болнична обстановка, месечно (10 mg / kg при всяка инфузия) и в комбинация с метотрексат, за да се намалят нежеланите му реакции. Подкожният абатацепт се проучва при същото показание.

**Странични ефекти:** Досега не са наблюдавани тежки нежелани реакции.

**Основни индикации при детски ревматологични заболявания:** Ювенилен идиопатичен артрит с полиартикуларен курс при деца, които не са се повлияли от други лекарства като метотрексат или анти-TNF лекарства.

### 13.2.2 Анакинра

**Описание:** Анакинра е рекомбинантна версия на естествена молекула (антагонист на IL-1 рецептора), която пречи на действието на IL-1 да инхибира възпалителния процес, по-специално при системен ювенилен идиопатичен артрит и автоинфламаторни синдроми като периодични синдроми, свързани

---

с криопирин (CAPS ).

**Доза/ начин на приложение:** Анакинра се прилага подкожно всеки ден (обикновено 1 до 2 mg / kg, до 5 mg / kg при някои деца с ниско тегло с тежък фенотип, рядко повече от 100 mg на ден при всяка дневна инфузия) при системен ювенилен идиопатичен артрит.

**Странични ефекти:** Могат да възникнат локални реакции (червено петно, сърбеж, подуване) на мястото на инжектиране, но обикновено са с кратка продължителност и лека интензивност. Сериозните нежелани реакции при лечение са рядкост; те включват някои тежки инфекции, някои случаи на хепатит и при системните форми на ЮИА- случаи на синдром на активиране на макрофагите.

**Основни индикации при детски ревматологични заболявания:** Лекарството е показано при пациенти с периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS), след навършване на 2-годишна възраст. Често се използва off-label (т.е. няма индикации за лечение) при пациенти с системен ювениленаидиопатичен артрит, които са зависими от кортикостероиди и при някои други автоивъзпалителни заболявания.

### 13.2.3 Канакинумаб

**Описание:** Канакинумаб е моноклонално антитяло от второ поколение, специфично за молекулата, наречена интерлевкин 1 (IL1), и следователно инхибира възпалителния процес, особено при системен ювенилен идиопатичен артрит и автоинфламаторни синдроми, като периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS).

**Доза/ начин на приложение:** Канакинумаб се прилага подкожно всеки месец (4 mg / kg при всяка инжекция) при системен ювенилен идиопатичен артрит.

**Странични ефекти:** Могат да възникнат локални реакции (червено петно, сърбеж, подуване) на мястото на инжектиране, но обикновено са с кратка продължителност и лека интензивност.

**Основни индикации при детски ревматологични заболявания:** Лекарството наскоро получи одобрение за употреба при болни със системен ЮИА, които са кортикостероидно

---

зависими, и при деца с периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS).

#### **13.2.4 Тоцилизумаб**

**Описание:** Тоцилизумаб е моноклонално антитяло, специфично за рецептора на молекулата, наречена интерлевкин 6 (IL6); той инхибира процеса на възпаление, по-специално при системен ювенилен идиопатичен артрит.

**Доза/ начин на приложение:** Тоцилизумаб се прилага интравенозно в болнична обстановка. При системен ЮИА, тоцилизумаб се прилага на всеки 15 дни (8 mg / kg при деца с телесно тегло над 30 kg или 12 mg / kg при деца с тегло под 30 kg), обикновено в комбинация с метотрексат или кортикостероиди. При несистемен ЮИА с полиартикуларен курс, тоцилизумаб се прилага на всеки 4 седмици (8 mg / kg при деца с телесно тегло над 30 kg или 10 mg / kg при деца с тегло под 30 kg).

**Странични ефекти:** Възможно е да настъпят общи алергични реакции. Други тежки нежелани реакции при лечение са редки; Те включват някои тежки инфекции, някои случаи на хепатит и при системна форма на ЮИА- синдром на активиране на макрофагите. Понякога се наблюдават аномалии в чернодробните ензими (трансаминази) и понижение на белите кръвни клетки (неутрофили) или тромбоцитите, както и промени в нивата на липидите.

**Основни индикации при детски ревматологични заболявания:** Лекарството наскоро получи одобрение за употреба при пациенти с системен ювенилен идиопатичен артрит, които са кортикостероидно зависими, а също и при ювенилен идиопатичен артрит с полиартикуларен курс при деца, които не са се повлияли от други лекарства като метотрексат.

#### **13.3 Други биологични агенти в процес на проучване**

Съществуват и други биологични средства, като рилонасепт (анти IL-1 за подкожно приложение), ритуксимаб (анти-CD20 за интравенозни инфузии), тофацитиниб (JAK-3 инхибитор като таблетка) и други, които се използват за лечение на някои ревматични болести при възрастни и само експериментално при

---

деца. Проучванията за оценка на ефикасността и профила на безопасност са в ход или ще започнат през следващите няколко години. Понастоящем има много ограничена информация за употребата им при деца.