

## درمان دارویی

نسخه 2016

### 13. داروهای بیولوژیک

دیدگاه های جدید در چند سال اخیر با مواد شناخته شده به عنوان عوامل بیولوژیک معرفی شده است. پزشکان این مدت برای داروهای تولید شده از طریق مهندسی زیستی، که، بر خلاف متوترکسات یا leflunomide، در درجه اول در برابر مولکول های خاصی (عامل نکروز تومور یا TNF، اینترلوکین 1 یا 6، آنتاگونیست گیرنده سلول T) عمل می کنند. عوامل بیولوژیک به عنوان ابزار مهم مسدود کردن پروسه های التهابی هستند که از علائم معمول آرتریت ایدیوپاتیک جوانان (JIA) است. در حال حاضر چندین عوامل بیولوژیک تقریباً همه به طور خاص برای استفاده در JIA تاییدیه گرفته اند. داروهای بیولوژیک بسیار گران هستند. بيو سيميلارها برای چند مورد از این درمان ها توسعه یافته اند، به طوری که پس از انقضای حق ثبت اختراع، داروهای مشابه با هزینه پایین تر ممکن است در دسترس قرار بگیرد. به طور کلی، عوامل بیولوژیک همه با افزایش خطر ابتلا به عفونت همراه هستند. از این رو، مهم است به بیمار / پدر و مادر اطلاعات کافی داده شده و اقدامات پیشگیری کننده، مانند واکسیناسیون انجام شود (دانشتن اینکه واکسن های زنده-ضعیف فقط قبل از شروع درمان توصیه می شود، در حالی که واکسن های دیگر را می توان در طول درمان تجویز کرد). غربالگری برای بیماری سل تست پوستی سل یا PPD در بیمارانی که برای آنها درمان بیولوژیک در نظر گرفته شده است نیز اجباری است. به طور کلی، هر زمان که یک عفونت رخ می دهد، درمان با یک عامل بیولوژیک باید حداقل به طور موقت متوقف شود. با این حال، در مورد قطع همیشه بایستی با پزشک معالج بر اساس، مورد به مورد، مشورت شود.

برای همراهی خطر احتمالی این داروها با تومور، بخش ضد TNF زیر را ببینید. تنها اطلاعات محدودی در مورد استفاده از داروهای بیولوژیک در دوران بارداری وجود دارد اما به طور کلی توصیه می شود برای قطع داروها، دوباره، یک ارزیابی مورد به مورد انجام شود.

خطرات مرتبط با استفاده از سایر داروهای بیولوژیک ممکن است شبیه به مواردی که در درمان ضد TNF بحث شد باشد؛ با این حال، تعداد بیماران درمان شده کمتری و پیگیری کوتاه تری در مورد این داروها در مقایسه با درمان ضد TNF انجام شده است. به نظر می رسد برخی از عوارض مشاهده شده در درمان، مانند وقوع سندرم فعال شدن ماکروفاژ در

برخی از بیماران ، به احتمال زیاد به بیماری های زمینه ای IIA برای سندرم فعال شدن ماکروفاژ سیستمیک مربوط است و نه نوع درمان . تزریق دردناک منجر به قطع درمان به طور عمده با آناکینرا دیده می شود. واکنش های آنافیلاکتیک به طور عمده با درمان داخل وریدی مشاهده شده است.

### 1.13. عوامل ضد TNF

داروهای ضد TNF ، TNF را به صورت انتخابی بلاک می کنند، TNF یک میانجی اساسی پروسه های التهابی است. از آنها به تنهایی و یا در کنار متوترکسات استفاده می شود و در بسیاری از بیماران موثر هستند. تاثیر آنها کاملا سریع است و امنیت آنها به خوبی در حداقل برای چند سال درمان نشان داده شده است (به بخش ایمنی مراجعه شود). با این حال، پیگیری طولانیتر برای بررسی عوارض طولانی مدت مورد نیاز است. عوامل بیولوژیک برای و شود می استفاده گسترده طور به ، TNF های کننده مسدود از مختلفی انواع جمله از IIA تا حد زیادی از لحاظ روش و فراوانی تجویز متفاوت است. اتانرسپت به صورت زیر پوستی یک یا دو بار در هفته ، adalimumab به صورت زیر جلدی هر 2 هفته و به هستند بررسی دست در هنوز دیگر داروها . ماهانه وریدی داخل تزریق با Infliximab عنوان مثال گولیموماب و certolizumab pegol.

به طور کلی، ضد TNF ها برای اکثر دسته بندی های IIA به استثنای IIA سیستمیک، که در این صورت از داروهای بیولوژیک دیگر به طور معمول استفاده می شود، از قبیل ضد IL-1 (آناکینرا و کاناکینوماب) و ضد Tocilizumab 6-IL استفاده شده است. الیگو آرتريت مداوم به طور معمول با عوامل بیولوژیک درمان نمی شود. مانند بقیه داروهای رده دوم ، عوامل بیولوژیک باید تحت کنترل دقیق پزشکی تجویز شود.

همه این داروها دارای اثر ضد التهابی قوی هستند که تا زمانی که آنها تجویز می شود همچنان ادامه دارد . عوارض جانبی عمدتا شامل استعداد بیشتر برای عفونت خصوصا در مورد سل بروز میکند.

شواهد از عفونت جدی باید به قطع دارو منجر شود. در برخی موارد نادر، درمان با توسعه بیماری های خود ایمنی دیگری جز آرتريت همراه شده است. هیچ مدرکی دال بر اینکه درمان احتمال ابتلا به سرطان در کودکان را افزایش بدهد وجود ندارد.

چند سال پیش، سازمان غذا و دارو هشدار در مورد افزایش احتمالی تومور (به خصوص لنفوم) در ارتباط با استفاده طولانی تر از این داروها را صادر کرد. هیچ شواهد علمی مبنی بر واقعیت این خبر وجود ندارد، اگرچه پیشنهاد شده است که بیماری خود ایمنی خود با یک افزایش ناچیز در وقوع بدخیمی همراه است ( در بزرگسالان رخ می دهد). مهم است که پزشکان با خانواده خطر و سود مشخصات مرتبط با استفاده از این داروها را مورد بحث قرار دهند.

از آنجا که تجربه استفاده از مهار کننده TNF های کم است و در چند سال اخیر استفاده از آن شروع شده است، اطلاعات واقعی از عوارض این داروها در دراز مدت هنوز کم است. بخش بعدی توصیف داروهای ضد TNF موجود می باشد.

### 1.1.13 اتانرسپت

**تعریف و شناخت** اتانرسپت یک مسدود کننده گیرنده TNF است، به این معنی است که این دارو از لینک بین TNF و رسپتور آن بر روی سلول های التهابی جلوگیری و در نتیجه باعث کاهش روند التهاب است که اساس بیماری آرترت ایدیوپاتیک جوانان (IA) میباشد.

**میزان دارو/ روش-های مصرف دارو** اتانرسپت از طریق تزریق زیر جلدی، یا هفتگی تجویز میشود (0.8 میلی گرم / کیلوگرم - - حداکثر 50 میلی گرم / هفته) و یا دو بار در هفته (در هر هفته 2 بار 0.4 میلی گرم / کیلوگرم - - حداکثر 25 میلی گرم).

بیماران، و همچنین اعضای خانواده را میتوان آموزش داد تا خودشان دارو را تزریق کنند.

**عوارض جانبی:** واکنش موضعی (نقطه قرمز، خارش و تورم) در محل تزریق ممکن است رخ دهد اما معمولا مدت زمان کوتاه و شدت خفیف دارند.

**کاربردهای اصلی تجویز دارو در بیماریهای روماتیسمی کودکان** آرتریت ایدیوپاتیک جوانان با دوره چند مفصلی در کودکان که به داروهای دیگر مثل متوترکسات پاسخ نداده اند. برای درمان یوویت (IA) زمانیکه متوترکسات و استروئید موضعی کافی نیست از این دارو استفاده شده است (بدون شواهد روشن تا این تاریخ)

### 2.1.13 اینفلکسی ماب

**تعریف و شناخت** از اذ دارو بخشی) کایمیریک مونوکلونال بادی آنتی یک Infliximab پروتئین موش مشتق شده است) است. آنتی بادی های مونوکلونال به TNF پیوند شده، در نتیجه مسدود کردن و یا کاهش روند التهاب را باعث می شوند که اساس (IA) می باشد.

**میزان دارو/ روش-های مصرف دارو** در وریدی داخل صورت به Infliximab بیمارستان تجویز میشود، معمولا هر 8 هفته (6 میلی گرم / کیلوگرم در هر تزریق) و در کنار متوترکسات برای کاهش عوارض جانبی آن استفاده می شود.

**عوارض جانبی** در طول تزریق، واکنش های آلرژیک ممکن است رخ دهد، اعم از واکنش های خفیف (تنگی نفس، بثورات پوستی قرمز، خارش) که می توان به راحتی کنترل کرد تا افت فشار خون آلرژیک (کاهش فشار خون) و خطر شوک. این واکنش های آلرژیک بیشتر پس از تزریق اول رخ می دهد و با توجه به ایمن سازی در برابر بخشی از مولکول است که منشاء موشی دارد. اگر یک واکنش آلرژیک رخ دهد، استفاده از دارو متوقف می شود. استفاده از دوز پایین (3 میلی گرم / کیلوگرم / انفوزیون)، اگر چه موثر است، اما معمولا با یک فرکانس بالاتر از عوارض جانبی همراه است که می تواند جدی باشد.

**کاربردهای اصلی تجویز دارو در بیماری های روماتیسمی کودکان** Infliximab برای آرتریت ایدیوپاتیک جوانان مورد تایید نیست و label-off استفاده می شود (به عنوان مثال هیچ نشانه ای بر روی برچسب دارو برای استفاده در آرتریت ایدیوپاتیک جوانان وجود ندارد).

### 3.1.13 آدالیمومب

**تعریف و شناخت** بادی آنتی. است انسانی مونوکلونال بادی آنتی یک adalimumab های مونوکلونال به TNF باند می شوند، در نتیجه مسدود کردن و یا کاهش روندی را باعث

می شوند که اساس آرتريت ایدیوپاتیک جوانان است.  
**میزان دارو/ روش-های مصرف دارو** توسط تزریق زیر جلدی هر 2 هفته (24 میلی گرم / متر مربع در هر تزریق به حداکثر 40 میلی گرم در هر تزریق) معمولاً در کنار متوترکسات تجویز می شود.

**عوارض جانبی** واکنشهای محلی (نقطه قرمز، خارش و تورم) در محل تزریق ممکن است رخ دهد اما معمولاً مدت زمان آن کوتاه و شدت خفیف است.  
**کاربردهای اصلی تجویز دارو در بیماری های روماتیسمی کودکان** آرتريت ایدیوپاتیک جوانان با دوره چند مفصلی در کودکان که به داروهای دیگر مثل متوترکسات پاسخ نداده اند. در کنار متوترکسات هنگامیکه درمان استروئید موضعی کافی نیست برای درمان یوویت JIA از این دارو استفاده شده است (بدون شواهد روشن تا این تاریخ)

## 2.13 دیگر داروهای بیولوژیک

### 2.13.1 آباتاسپیت

**تعریف و شناخت** یک علیه مختلفی های مکانیزم با که است دارویی Abatacept مولکول CTL4Ig که برای فعال شدن سلول های سفید خون بنام لنفوسیت T مهم است عمل میکند. در حال حاضر، می توان آن را برای درمان کودکان مبتلا پلی آرتريت که به متوترکسات یا دیگر عوامل بیولوژیک پاسخ نمیدهند استفاده کرد.  
**میزان دارو/ روش-های مصرف دارو** در ، تجویز وریدی داخل صورت به Abatacept بیمارستان، ماهانه (10 میلی گرم / کیلوگرم در هر انفوزیون) و در کنار متوترکسات برای کاهش عوارض جانبی آن است. abatacept زیر جلدی در حال حاضر جهت کاربردی مشابه تحت بررسی می باشد.  
**عوارض جانبی** عوارض خاصی تا به امروز گزارش نشده است.  
**کاربردهای اصلی تجویز دارو در بیماری های روماتیسمی کودکان** دوره با JIA چند مفصلی در کودکانی که به داروهای دیگر مانند متوترکسات یا داروهای ضد TNF پاسخ نداده اند.

### 2.2.13 آناکینرا

**تعریف و شناخت** آناکینرا نسخه نوترکیب یک مولکول طبیعی (1-IL) آنتاگونیست گیرنده است که با اختلال در عملکرد 1-IL در مهار روند التهاب تداخل میکند، به ویژه در آرتريت ایدیوپاتیک جوانان نوع سیستمیک و سندرم خود التهابی مانند سندرمهای دوره ای وابسته به کرایوپرین است. CAPS  
**میزان دارو/ روش-های مصرف دارو** آناکینرا به صورت زیر پوستی هر روز (معمولاً 1 تا 2 میلی گرم / کیلوگرم، تا 5 میلی گرم / کیلوگرم در برخی از کودکان کم وزن با فنوتیپ حاد، به ندرت بیش از 100 میلی گرم در روز در هر انفوزیون روزانه) در آرتريت ایدیوپاتیک جوانان سیستمیک تجویز می شود.  
**عوارض جانبی** واکنش موضعی (نقطه قرمز، خارش و تورم) در محل تزریق ممکن

است رخ دهد اما معمولا با مدت زمان کوتاه و شدت خفیف است. عوارض جانبی شدید در درمان بسیار نادر است و شامل برخی از عفونت های شدید، برخی از موارد سندرم فعال شدن ماکروفاژ دیده می شود. بیماران مبتلا به IIA سیستمیک، برخی از موارد سندرم فعال شدن ماکروفاژ دیده می شود. **کاربردهای اصلی تجویز دارو در بیماری های روماتیسمی کودکان** این دارو در بیماران مبتلا به سندرمهای مرتبط به کرایوپیرین دوره ای CAPS پس از سن 2 سالگی کاربرد دارد. اغلب خارج از برجسب استفاده می شود (به عنوان مثال هیچ کاربردی برای درمان بر روی برجسب وجود ندارد) در بیماران مبتلا به آرتریت ایدیوپاتیک جوانان سیستمیک که وابسته به کورتیکواستروئیدها هستند و در برخی از بیماری های خود التهابی دیگر مورد استفاده است.

### 3.2.13 کاناکینوماب

**تعریف و شناخت** کاناکینوماب یک آنتی بادی مونوکلونال نسل دوم اختصاصی برای یک مولکول به نام اینترلوکین 1 (IL1) است و بنابراین مانع روند التهاب می شود، به ویژه در سیستمیک آرتریت ایدیوپاتیک نوجوانان و سندرمهای خود التهابی، مانند سندرمهای مرتبط به کرایوپیرین دوره ای CAPS.

**مقدار دارو و نحوه تجویز دارو** کاناکینوماب به صورت زیر پوستی در هر ماه (4 میلی گرم / کیلوگرم در هر تزریق) برای آرتریت ایدیوپاتیک جوانان نوع سیستمیک تجویز می شود.

**عوارض جانبی:** واکنش محلی (نقطه قرمز، خارش و تورم) در محل تزریق ممکن است رخ دهد اما معمولا بامدت زمان کوتاه و با شدت خفیف است.

**کاربردهای اصلی تجویز دارو در بیماری های روماتیسمی کودکان** این دارو به تازگی تاییدیه برای استفاده در بیماران آرتریت ایدیوپاتیک جوانان سیستمیک، که در این بیماری کودکان وابسته به کورتیکواستروئید شده اند و در سندرمهای مرتبط به کرایوپیرین دوره ای CAPS مورد استفاده است.

### 4.2.13 توسیلیزوماب

**تعریف و شناخت** یک گیرنده برای خاص مونوکلونال بادی آنتی یک Tocilizumab مولکول به نام اینترلوکین 6 IL 6 است؛ باعث مهار روند التهاب به ویژه در سیستمیک آرتریت ایدیوپاتیک جوانان می شود.

**میزان دارو/ روش های مصرف دارو** در وریدی داخل صورت به Tocilizumab بیمارستان تجویز می شود. در IIA سیستمیک، tocilizumab هر 15 روز تجویز میشود 8 کمتر وزن با کودکان در 12 mg / kg یا 30 کیلوگرم از بیش وزن با کودکان در mg / kg از 30 کیلوگرم و معمولا کنار متوترکسات یا کورتیکواستروئیدها تجویز می شود. در IIA غیر سیستمیک با یک دوره چند مفصلی، tocilizumab هر 4 هفته یکبار (8 mg / kg در کودکان با وزن بیش از 30 کیلوگرم یا 10 mg / kg در کودکان با وزن کمتر از 30 کیلوگرم) داده می شود.

**عوارض جانبی** واکنش های آلرژیک عمومی ممکن است رخ دهد. عوارض جانبی شدید

---

در درمان بسیار نادر است. شامل برخی از عفونت های شدید، برخی از موارد هپاتیت و در بیماران مبتلا به JIA سیستمیک، برخی از موارد سندرم فعال شدن ماکروفاژ. اختلال در آنزیم های کبدی (ترانس آمیناز) و کاهش سلول های سفید خون (نوتروفیل ها) یا پلاکت، و همچنین تغییرات در سطوح چربی گاهی اوقات مشاهده می شود.

**کاربردهای اصلی تجویز دارو در بیماری های روماتیسمی کودکان** این دارو به تازگی تایید برای استفاده در بیماران آرتریت ایدیوپاتیک جوانان سیستمیک که به کورتیکواستروئید وابسته هستند و همچنین در آرتریت ایدیوپاتیک جوانان با دوره چند مفصلی در کودکان که به داروهای دیگرمانند متوترکسات پاسخ نداده اند دریافت کرده است.

### **3.13 دیگر داروهای در دسترس یا در حال مطالعه**

داروهای بیولوژیک دیگر مانند ریلوناسپت (ضد IL-1 برای تجویز زیر جلدی)، ریتوکسیماب (ضد CD20 برای تزریق داخل وریدی)، tofacitinib (مهارکننده JAK-3 به صورت یک قرص) و بقیه که در درمان برخی از بیماری های روماتیسمی بزرگسالان استفاده می شود. این داروها در کودکان فقط بصورت آزمایشی استفاده می شوند. مطالعات به منظور ارزیابی اثربخشی و ایمنی پروفایل داروها در حال انجام است و یا در چند سال آینده آغاز خواهد شد. در حال حاضر، اطلاعات بسیار محدود در استفاده از آنها در کودکان در دسترس است.