



[www.printo.it/pediatric-rheumatology/LT/intro](http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/LT/intro)

## Medikamentinis Gydyimas

Versija 2016

### 13. BIOLOGINIAI VAISTAI

Paskutiniaisiais metais buvo atrasta nauja gydymo perspektyva – biologiniai vaistai. Gydytojai šį terminą vartoja vaistams, gaunamiems biologinės inžinerijos būdu, apibūdinti. Priešingai nei metotreksatas ar leflunomidas, jie pirmiausia nukreipti prieš specifines molekules (tumoro nekrozės faktorių (TNF), interleukiną-1 arba interleukiną-6, T ląstelių receptorių antagonistą). Labai svarbi biologinių vaistų funkcija yra susijusi su uždegimo proceso, būdingo sergant JIA, blokavimu. Keletas biologinių vaistų šiuo metu yra specialiai patvirtinti JIA gydymui. Visi biologiniai vaistai yra labai brangūs, bet pavyko sukurti biologiškai panašius vaistus, kai kurių originalių vaistų analogus. Tikimasi, kad pasibaigus patento galiojimo laikui, taps prieinamesni biologiškai panašūs vaistai už mažesnę kainą.

Visi biologiniai vaistai yra susiję su padidėjusia infekcijų rizika. Svarbu informuoti apie tai pacientus ir tėvus ir numatyti profilaktines priemones, tokias kaip skiepai (gyvosios vakcinos rekomenduojamos tik iki pradedant gydymą, o kitomis vakcinomis galima skiepyti ir gydymo metu). Pacientus, kuriuos planuojama gydyti biologiniais vaistais, būtina patikrinti dėl tuberkuliozės (odos testas). Vos tik atsiranda infekcijos požymių, gydymas biologiniais vaistais bent trumpam turi būti nutraukiamas, o dėl gydymo nutraukimo kiekvienu konkrečiu atveju visada reikėtų pasikonsultuoti su gydančiu gydytoju.

Informacija apie galimą ryšį su navikais pateikiama dalyje „13.1. Anti-TNF preparatai“.

Informacijos apie vaistų vartojimą nėštumo metu surinkta labai mažai, todėl iš esmės rekomenduojama nutraukti gydymą. Akivaizdu, kad sprendimas turi priklausyti nuo kiekvieno konkretaus atvejo.

Rizika, susijusi su kitų biologinių vaistų vartojimu, panaši į tą, kurią

---

sukelia anti-TNF preparatai, tačiau gydomų pacientų daug mažiau ir tolesnis stebėjimas trumpesnis. Kai kurios komplikacijos gydymo metu, tokios kaip makrofagų aktyvacijos sindromas, gali atsirasti dėl pačios ligos (makrofagų aktyvacijos sindromas sisteminio JIA atveju), o ne dėl gydymo. Skausmingiausios yra anakinros injekcijos, kartais net nutraukiamas gydymas. Anafilaksinės reakcijos išryškėja taikant intraveninį gydymą.

### **13.1. Anti-TNF preparatai**

Anti-TNF vaistai blokuoja išskirtinai TNF – būtinąjį uždegimo proceso mediatorių. Naudojami vieni arba kartu su metotreksatu, jie efektyvūs daugeliui pacientų, ir poveikis pasireiškia gana greitai. Įrodyta, kad juos visiškai saugu vartoti net kelerius metus iš eilės. Tačiau būtina ir toliau stebėti, siekiant nustatyti ilgalaikį šalutinį poveikį. Biologiniai vaistai (tarp jų kelių tipų TNF blokatoriai) plačiausiai naudojami JIA gydyti. Skiriasi jų skyrimo metodai ir dažnis: etanerceptas yra skiriamas po oda 1–2 kartus per savaitę, adalimumabas – po oda kas 2 savaites, infliksimabas – intraveninėmis infuzijomis kas mėnesį. Kiti vaistai dar tyrinėjami (pavyzdžiui, golimumabas ir certolizumabas).

Anti-TNF vaistai skiriami daugeliui JIA formų gydyti, išskyrus sisteminį JIA. Pastarajam gydyti naudojami kiti biologiniai vaistai, tokie kaip anti-IL-1 (anakinra ir canakinumabas) ir anti-IL-6 (tocilizumabas).

Persistuojantis oligoartritas paprastai biologiniais vaistais negydomas. Biologinių vaistų, kaip ir visų kitų antros eilės vaistų, skyrimas griežtai kontroliuojamas.

Visi vaistai pasižymi uždegimą malšinančiu poveikiu, išliekančiu visą vartojimo laiką. Pašalinis poveikis pasireiškia didesniu imlumu infekcijoms, ypač tuberkuliozei.

Jeigu yra sunkios infekcijos požymių, vaisto skirti nebegalima. Žinomi reti atvejai, kai išsivystė su gydymu susijusi autoimuninė liga (ne artritas). Nėra įrodymų, kad dėl gydymo vaikai dažniau susirgtų vėžiu. Prieš keletą metų Maisto ir vaistų administracija išreiškė nerimą dėl galimo navikų padažnėjimo (ypač limfomų), kuris galėtų būti susijęs su ilgesniu vaistų vartojimu. Medicininių įrodymų, kad ši rizika reali, nepakanka, tačiau daroma ir tokia prielaida, kad pati autoimuninė liga yra susijusi su dažnesniu piktybinių darinių susiformavimu (kaip parodė suaugusiųjų tyrimai). Labai svarbu, kad gydytojai aptartų su šeima galimą gydymo biologiniais vaistais riziką ir naudą.

---

Kadangi gydymo TNF inhibitoriais patirtis dar nedidelė, kol kas nėra duomenų, ar saugu vartoti šiuos vaistus ilgą laiką. Kitame skyriuje aptariami šiuo metu prieinami anti-TNF preparatai.

### **13.1.1. Etanerceptas**

**Apibūdinimas** Etanerceptas yra TNF receptorių blokatorius – jis užkerta kelią ryšiui tarp TNF ir jo receptoriaus uždegimo ląstelėse. Taip užblokuojamas ar sumažinamas uždegimo procesas, kuris yra jaunatvinio idiopatinio artrito ligos pagrindas.

**Dozavimas / skyrimo būdai** Etanerceptas skiriamas poodinėmis injekcijomis kartą per savaitę (0,8 mg/kg, maksimali dozė – 50 mg per savaitę) arba 2 kartus per savaitę (0,4 mg/kg, maksimali dozė – po 25 mg 2 kartus per savaitę). Pacientai ir jų šeimos nariai apmokomi, kaip patiems suleisti vaistus.

**Šalutinis poveikis** Injekcijos vietoje gali pasireikšti vietinės reakcijos (raudona dėmė, niežulys, patinimas), bet tęsiasi trumpai ir yra nesunkios.

**Pagrindinės vaikų reumatinių ligų indikacijos** Skiriamas vaikams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kurių liga neatsako į gydymą kitais vaistais, pavyzdžiui, metotreksatu. Jis buvo naudojamas (be aiškių tyrimais nustatytų įrodymų) susijusiam su JIA uveitui gydyti, kai metotreksato ir vietinio gydymo steroidais nepakako.

### **13.1.2. Infliksimabas**

**Apibūdinimas** Infliksimabas yra chimerinis (dalis vaisto yra gaunamas iš pelių baltymo) monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai susiję su TNF – užblokuoja arba sumažina uždegimo procesą, kuris yra jaunatvinio idiopatinio artrito ligos pagrindas.

**Dozavimas / skyrimo būdai** Infliksimabas skiriamas intraveniškai lignoninėje paprastai kas 8 savaites (6 mg/kg kiekvienos infuzijos metu) kartu su metotreksatu, kad būtų mažiau šalutinių reiškinių.

**Šalutinis poveikis** Infuzijos metu gali kilti įvairaus sunkumo alerginių reakcijų – nuo vidutinio sunkumo (dusulys, raudonas odos bėrimas, niežulys), kurios lengvai gydomos, iki labai sunkių, lydimų hipotenzijos (sumažėja kraujospūdis) ir šoko rizikos. Šias alergines reakcijas, pasireiškiančias dažniausiai po pirmųjų infuzijų, lemia imunizacija prieš molekulės dalį, kuri yra paimta iš pelės. Jeigu pasireiškia alerginė

---

reakcija, turi būti nutrauktas vaisto vartojimas. Veiksmingos ir mažesnės infuzijų dozės (3 mg/kg), bet jų sukeliamas šalutinis poveikis taip pat gali labai pakenkti žmogaus organizmui.

**Pagrindinės vaikų reumatinių ligų indikacijos** Infliksimabas nėra patvirtintas jaunatvinio idiopatinio artrito gydymui (vaisto informaciniame lapelyje nėra nurodyta tokia indikacija) ir naudojamas be indikacijų.

### 13.1.3. Adalimumabas

**Apibūdinimas** Adalimumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai susiję su TNF – užblokuoja arba sumažina uždegimo procesą, kuris yra jaunatvinio idiopatinio artrito ligos pagrindas.

**Dozavimas / skyrimo būdai** Skiriamas poodinėmis injekcijomis kas 2 savaites (24 mg/kv. m, maksimali dozė – 40 mg), paprastai kartu su metotreksatu.

**Šalutinis poveikis** Injekcijos vietoje gali pasireikšti vietinės reakcijos (raudona dėmė, niežulys, patinimas), bet tęsiasi trumpai ir yra nesunkios.

**Pagrindinės vaikų reumatinių ligų indikacijos** Skiriamas vaikams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kurių liga neatsako į gydymą kitais vaistais, pavyzdžiui, metotreksatu. Jis buvo naudojamas (be aiškių tyrimais nustatytų įrodymų) susijusiam su JIA uveitui gydyti, kai metotreksato ir vietinio gydymo steroidais nepakako.

## 13.2. Kiti biologiniai vaistai

### 13.2.1. Abataceptas

**Apibūdinimas** Abatacepto veikimo mechanizmas kitoks – jis nukreiptas į CTL4Ig molekulę, kuri svarbi T limfocitų aktyvacijai. Šiuo metu vaistą galima skirti vaikams, sergantiems poliartritu, kai nėra atsako į gydymą metotreksatu ar kitais biologiniais vaistais.

**Dozavimas / skyrimo būdai** Abataceptas skiriamas intraveniškai ligoninėje kas mėnesį (6 mg/kg kiekvienos infuzijos metu) kartu su metotreksatu šalutiniam poveikiui sumažinti. Šiuo metu tiriamas abatacepto poodinių injekcijų veikimas.

**Šalutinis poveikis** Iki šiol nėra pastebėta jokio reikšmingo šalutinio

---

poveikio.

**Pagrindinės vaikų reumatinių ligų indikacijos** Jaunatvinis idiopatinis poliartritas vaikams, kurių liga neatsako į gydymą metotreksatu ar anti-TNF vaistais.

### 13.2.2. Anakinra

**Apibūdinimas** Anakinra yra rekombinantinė natūralios molekulės (IL-1 receptorių antagonistas, kuris slopina IL-1 veiklą) versija. Šiuo vaistu mažinamas uždegimo procesas sergant sisteminiu jaunatviniu idiopatinio artritu arba autouždegiminėmis ligomis, tokiomis kaip su kriopirinu susiję periodiniai sindromai (Cryopirin-Associated Periodic Syndromes, CAPS).

**Dozavimas / skyrimo būdai** Anakinra skiriama poodinėmis injekcijomis (paprastai 1–2 mg/kg iki 5 mg/kg, jeigu vaikui būdingas komplikotas fenotipas ir mažas svoris, retais atvejais daugiau nei 100 mg per dieną kiekvienos infuzijos metu) sisteminiam jaunatviniui artritui gydyti.

**Šalutinis poveikis** Injekcijos vietoje gali pasireikšti vietinės reakcijos (raudona dėmė, niežulys, patinimas), bet trunka trumpai ir yra nesunkios. Stiprus nepageidaujamas poveikis retas: tam tikrais atvejais pasireiškia sunkios infekcijos, kai kuriais atvejais hepatitas, o pacientams, sergantiems sisteminiu JIA, – makrofagų aktyvacijos sindromas.

**Pagrindinės vaikų reumatinių ligų indikacijos** Vaistas skiriamas pacientams, vyresniems kaip 2 metų, kuriems diagnozuoti su kriopirinu susiję periodiniai sindromai (CAPS). Dažnai jis naudojamas ne pagal patvirtintą indikaciją jaunatviniui idiopatiniam artritui gydyti, kai pacientai yra priklausomi nuo gydymo gliukokortikoidais, ir kai kurių autouždegiminių ligų atveju.

### 13.2.3. Canakinumabas

**Apibūdinimas** Canakinumabas yra antros kartos monokloninis antikūnas, specifinis molekulei, vadinamai interleukinu-1 (IL-1). Vaistas slopina uždegimo procesą pacientams, sergantiems sisteminiu jaunatviniu idiopatinio artritu arba autouždegiminiais sindromais, tokiais kaip su kriopirinu susiję periodiniai sindromai (CAPS).

**Dozavimas / skyrimo būdai** Canakinumabas skiriamas poodinėmis

---

injekcijomis kas mėnesį (4 mg/kg kiekvienos injekcijos metu) sisteminiam jaunatviniam artritui gydyti.

**Šalutinis poveikis** Injekcijos vietoje gali pasireikšti vietinės reakcijos (raudona dėmė, niežulys, patinimas), bet tęsiasi trumpai ir yra nesunkios.

**Pagrindinės vaikų reumatinių ligų indikacijos** Vaistas buvo neseniai patvirtintas sisteminiam jaunatviniam idiopatiniam artritui gydyti pacientams, kurie yra priklausomi nuo gydymo gliukokortikoidais, ir vaikams, kuriems diagnozuoti su kriopirinu susiję periodiniai sindromai (CAPS).

#### 13.2.4. Tocilizumabas

**Apibūdinimas** Tocilizumabas yra monokloninis antikūnas, specifiskas molekules receptoriui, vadinamam interleukinu-6 (IL-6). Jis slopina uždegimo procesą, ypač sisteminio jaunatviniio idiopatinio artrito atveju.

**Dozavimas / skyrimo būdai** Tocilizumabas skiriamas intraveniškai ligoninėje. Pacientui, sergančiam sisteminiu JIA, tocilizumabas skiriamas kas 15 dienų (8 mg/kg vaikui, sveriančiam daugiau nei 30 kg; 12 mg/kg vaikui, sveriančiam mažiau nei 30 kg) paprastai kartu su metotreksatu ar gliukokortikoidais. Nesisteminio JIA atveju, kai pažeidžiama daug sąnarių, tocilizumabas skiriamas kas 4 savaites (8 mg/kg vaikui, sveriančiam daugiau nei 30 kg; 10 mg/kg, sveriančiam mažiau nei 30 kg).

**Šalutinis poveikis** Vaistas gali sukelti alergines reakcijas. Stiprus nepageidaujamas poveikis retas: tam tikrais atvejais pasireiškia sunkios infekcijos, kai kuriais atvejais hepatitas, o pacientams, sergantiems sisteminiu JIA, – makrofagų aktyvacijos sindromas. Kartais nustatomas kepenų fermentų (transaminazių) padidėjimas, baltųjų kraujo kūnelių, tokių kaip trombocitai ir neutrofilai, kiekio sumažėjimas arba lipidų lygio pokyčiai.

**Pagrindinės vaikų reumatinių ligų indikacijos** Vaistas buvo neseniai patvirtintas sisteminiam jaunatviniam idiopatiniam artritui gydyti pacientams, kurie yra priklausomi nuo gydymo gliukokortikoidais, taip pat pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatininiu poliartritu, kurių organizmas neatsako į gydymą kitais vaistais, pavyzdžiui, metotreksatu.

---

### **13.3. Kiti prieinami ar šiuo metu dar tebetiriami biologiniai vaistai**

Rilonaceptas (anti-IL-1, skirtas poodinėms injekcijoms), rituksimabas (anti-CD20, skirtas intraveninėms infuzijoms), tofacitinibas (JAK-3 inhibitorius, vartojamas piliulėmis) ir kiti biologiniai vaistai naudojami kai kurioms suaugusiųjų reumatinėms ligoms gydyti, o vaikams skiriami tik atliekant eksperimentinius bandymus. Per kelerius artimiausius metus numatoma ištirti jų veiksmingumą ir saugumą. Šiuo metu informacijos apie vaistų tinkamumą vaikams gydyti turima nepakankamai.