



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

## Medikamentozā Ārstēšana

Versija 2016

### 13. Bioloģiskie aģenti

Pēdējo gadu laikā ir ieviestas jaunas perspektīvas ar vielām, kas ir zināmas kā bioloģiskie medikamenti. Ārsti izmanto šo terminu, lai definētu zāles, kas ir ražotas, izmantojot bioloģiskās tehnoloģijas, kas, pretēji metotreksātam un leflunomīdam, galvenokārt tiek vērstas uz specifiskām molekulām (tumora nekrozes faktors (TNF), interleikīns 1 vai 6, T šūnas receptoru antagonists). Bioloģiskie aģenti tiek uzskatīti par nozīmīgiem līdzekļiem JIA iekaisuma procesu bloķētājiem. Pašlaik pastāv vairāki bioloģiskie aģenti un gandrīz visi no tiem ir īpaši akceptēti lietošanai JIA ārstēšanā.

Visi bioloģiskie aģenti ir ļoti dārgi. Biosimilāri ir attīstīti dažiem no šiem ārstēšanas veidiem, tāpēc pēc patenta termiņa beigām var kļūt pieejami medikamenti par zemāku cenu.

Būtībā visi bioloģiskie aģenti tiek saistīti ar palielinātu infekciju risku. Tādējādi ir būtiski informēt pacientu/viņu vecākus un veikt tādas profilaktiskus pasākumus kā vakcinācijas (zinot to, ka dzīvās novājinātās vakcīnas tiek rekomendētas pirms ārstēšanas uzsākšanas, kamēr citas vakcinācijas var ievadīt pirms ārstēšanas). Tuberkulozes skrīnings (tuberkulozes ādas tests) ir ļoti nepieciešams pacientiem, kuriem ir noteikta bioloģiskā ārstēšana. Jebkādas infekcijas gadījumā vismaz uz laiku vajadzētu pārtraukt terapiju ar bioloģiskajiem medikamentiem. Tomēr par pārtraukšanu vienmēr vajadzētu individuāli konsultēties ar ārstējošo ārstu.

Lai apskatītu iespējamo saistību ar tumoru, skatīt zemāk sadaļu par anti-TNF medikamentiem.

Par bioloģisko medikamentu lietošanu grūtniecības laikā ir pieejams ierobežots informācijas apjoms, taču šādā gadījumā ieteicams pārtraukt šo zāļu lietošanu un individuāli konsultēties ar ārstējošo ārstu.

---

Riski, kas saistās ar citu bioloģisko medikamentu lietošanu var būt līdzīgi tiem, kas tiek apskatīti anti-TNF ārstēšanā; tomēr izārstēto pacientu skaits ir mazāks un izmeklēšanas laiks ir īsāks. Tādas komplikācijas, kas tiek novērotas ārstēšanas laikā, piemēram, dažiem pacientiem var attīstīties makrofāgu aktivācijas sindroms, ir vairāk saistītas ar pamatā esošo slimību (sistēmisks JIA makrofāgu aktivācijas sindromam), nekā ar pašu ārstēšanu. Anakinras lietošanas laikā galvenokārt tiek novērotas sāpīgas injekcijas, kas var novest pie ārstēšanas pārtraukšanas. Anafilaktiska reakcija galvenokārt ir novērota intravenozās ārstēšanas laikā.

### **13.1. Anti-TNF līdzekļi**

Anti-TNF medikamenti selektīvi bloķē tumora nekrozes faktoru (TNF), kas ir būtisks iekaisuma procesa starpnieks. Tie tiek lietoti atsevišķi, vai arī kopā ar metotreksātu, un tie ir iedarbīgi lielākajai daļai pacientu. To iedarbība ir diezgan ātra un vairāku ārstēšanas gadu laikā ir pierādīts, ka tie ir droši (zemāk skatīt sadaļu par drošības pasākumiem); tomēr ir nepieciešama ilgāka izmeklēšana, lai noskaidrotu potenciālās ilgtermiņa blakusparādības. Bioloģiskie aģenti JIA ārstēšanai, tai skaitā vairāki TNF bloķētāji, tiek plaši izmantoti, to lietošanas veidi un biežums ievērojami atšķiras. Etanerceptu ievada zem ādas vienu vai divas reizes nedēļā, savukārt adalimumabu ievada zem ādas ik pēc divām nedēļām un infliksimabu ar intravenozu ikmēneša infūziju. Citi medikamenti vēl joprojām tiek pētīti (piemēram, golimumabs un certolizumaba pegols). Vispār anti-TNF tiek lietoti ārstēšanai lielākajai daļai JIA veidu, izņemot sistēmisko JIA – šajā gadījumā tiek lietoti tādi bioloģiskie aģenti kā IL-1 (anakinra un kanakinumabs) un anti IL-6 (tocilizumabs). Persistējošs oligoartrīts parasti netiek ārstēts ar bioloģiskajiem aģentiem. Tāpat kā visu otrā līmeņa medikamentu gadījumā, bioloģiskie aģenti ir jālieto ļoti stingrā ārsta uzraudzībā.

Visiem medikamentiem ir iedarbīgs pretiekaisuma efekts, kas pastāv tik ilgi, kamēr tiek lietoti medikamenti. Blakusparādības parasti novērojamas kā lielāks jutīgums attiecībā uz dažādām infekcijām, sevišķi tuberkulozi.

Nopietnu infekciju pazīmes var novest pie medikamentu lietošanas pārtraukšanas. Dažos retos gadījumos ārstēšana var būt saistīta ar citu (nevis artrīta) autoimūnu sistēmu attīstību. Nav pierādīts, ka ārstēšana bērniem varētu izraisīt lielāku vēža sastopamību.

---

Pirms vairākiem gadiem ASV Pārtikas un Zāļu pārvalde izdeva brīdinājumu par iespējamu audzēju izplatības palielināšanos (īpaši limfomu), kas ir saistīta ar šo medikamentu ilgstošāku lietošanu. Nepastāv zinātniski pierādījumi, ka risks ir reāls, lai arī pastāv uzskats, ka autoimūnās slimības pašas par sevi tiek saistītas ar mazu ļaundabīguma pieaugumu (kā tas notiek pieaugušajiem). Ārstiem ir svarīgi izrunāt ar ģimenēm par riskiem un priekšrocībām, kas tiek saistītas ar šo medikamentu lietošanu. Tā kā pieredze ar TNF inhibitoriem ir salīdzinoši nesena, joprojām pietrūkst informācijas par ilgtermiņa drošību. Nākamajā sadaļā ir atrodama informācija par anti-TNF, kas pašlaik ir pieejami.

### **13.1.1. Etanercepts**

**Apraksts:** Etanercepts ir TNF receptora blokators, kas nozīmē, ka šis medikaments pārtrauc savienojumu starp TNF un tā receptoru uz iekaisuma šūnām, tādā veidā bloķējot vai samazinot iekaisuma procesu, kas ir juvenīlā idiopātiskā artrīta pamatā.

**Devas/ārstēšanas veidi:** Etanercepts tiek ievadīts injicējot to zem ādas vai nu reizi nedēļā (0,8 mg/kg, maksimums 50 mg nedēļā) vai divreiz nedēļā (0.4 mg/kg, maksimums 25 mg divreiz nedēļā); pacientus, tāpat kā ģimenes locekļus, var apmācīt, lai viņi paši sev varētu injicēt zāles.

**Blakusparādības:** Lokālās reakcijas (sarkani plankumi, nieze, uztūkums) injekcijas vietā var gadīties, bet parasti tās ātri pāriet un tām ir zema intensitāte.

**Galvenās bērnu reimatisko slimību indikācijas:** Juvenīls idiopātisks artrīts ar poliartikulāru gaitu bērniem, kuri nereaģē uz citiem medikamentiem kā metotreksāts. Tas tika izmantots (bez skaidriem pierādījumiem) lai ārstētu ar JIA saistītu uveītu, kad metatreksāts un aktuālā ārstēšana ar steroīdiem nesniedz gaidītos rezultātus.

### **13.1.2. Infliksimabs**

**Apraksts:** Infliksimabs ir himēriska (medikamenta daļa, kas ir atvasināta no peles olbaltuma) monoklonāla antivielas. Monoklonālas antivielas saistās ar TNF, tādējādi bloķējot vai samazinot iekaisuma procesu, kas ir juvenīlā idiopātiskā artrīta pamatā.

**Devas/ārstēšanas veidi:** Infliksimabs tiek ievadīts intravenozi

---

slimnīcas apstākļos, parasti katras astoņas nedēļas (6 mg/kg katras infūzijas laikā) un savienojumā ar metotreksātu, lai samazinātu infliksimaba radītās blakusparādības.

**Blakusparādības:** Injekcijas laikā var gadīties gan nelielas alergiskas reakcijas, (elpas trūkums, sarkani ādas izsitumi, nieze), kuras var viegli novērst, gan arī nopietnas alergiskas reakcijas ar hipotoniju (pazeminātu asinsspiedienu) un risku piedzīvot šoku. Šīs alergiskās reakcijas galvenokārt parādās pēc pirmajām injekcijām un tās ir saistītas ar imunizāciju pret molekulas daļu, kas ir iegūta no pelēm. Ja parādās alergiska reakcija, medikamenta lietošana ir jāpārtrauc. Medikamenta lietošana mazākās devās (3 mg/kg katras injekcijas laikā), lai arī iedarbīga, parasti palielina nopietnu blakusparādību parādīšanās iespēju.

**Būtiskākās bērnu reimatisko slimību indikācijas:** Infliksimabs nav apstiprināts juvenīlā idiopātiskā artrīta ārstēšanai, tas tiek lietots bez instrukcijas (t.i., medikamenta instrukcijā nav norādīts, ka to var lietot juvenīlā idiopātiskā artrīta ārstēšanai).

### 13.1.3. Adalimumabs

**Apraksts:** Adalimumabs ir cilvēka monoklonāla anti viela. Monoklonālās anti vielas saistās ar TNF, tādā veidā apturot vai samazinot iekaisuma procesu, kas ir juvenīlā idiopātiskā artrīta pamatā.

**Devas/ārstēšanas veidi:** To ārstē ar zemādas injekcijām ik pēc 2 nedēļām (24 mg/kvadrātmetru uz vienu injekciju, līdz 40 mg vienā injekcijā) parasti kopā ar metotreksātu.

**Blakusparādības:** Reizēm var rasties lokāla reakcija (sarkani izsitumi, nieze, pietūkums) injekcijas vietā, bet parasti tai ir viegla intensitāte un tā nav ilgstoša.

**Būtiskākās bērnu reimatisko slimību indikācijas:** Juvenīls idiopātisks artrīts ar poliartikulāru gaitu bērniem, kuriem neiedarbojas tādi medikamenti kā metotreksāts. Tas ir ticis izmantots (līdz šim nav skaidru pierādījumu) ar uveītu saistītā JIA ārstēšanā, kad metotreksāta un pašreizējā ārstēšana ar steroīdiem nesniedz gaidītos rezultātus.

## 13.2. Citi bioloģiskie aģenti

### 13.2.1. Abatacepts

---

**Apraksts:** Abatacepts ir medikaments ar citādu darbības mehānismu, kas ir vērsts pret molekulu (CTL4lg), kas ir svarīga balto asins šūnu jeb T limfocītu aktivēšanā. Pašlaik to var izmantot bērnu, kuri slimo ar poliartrītu, ārstēšanā, kuri nereaģē uz metotreksātu vai citiem bioloģiskiem aģentiem.

**Devas/ārstēšanas veidi:** Abatacepts tiek ievadīts intravenozi slimnīcas apstākļos reizi mēnesī (6 mg/kg katrā injekcijā), kopā ar metotreksātu, lai samazinātu blakusparādības. Pašlaik vēl tiek pētīts, vai abatacepta ievadīšanai ar zemādas injekcijām būtu tādi paši rādītāji.

**Blakusparādības:** Līdz šim nav novērotas izteiktas blakusparādības.

**Būtiskākās bērnu reimatisko slimību indikācijas:** Juvenīls idiopātisks artrīts ar poliartikulāru gaitu bērniem, kuri nereaģē uz tādiem medikamentiem kā metotreksāts vai anti-TNF medikamenti.

### 13.2.2. Anakinra

**Apraksts:** Anakinra ir dabīgas molekulas rekombinanta versija (IL-1 receptora antagonists), kas kavē IL-1 darbības ar mērķi aizkavēt iekaisuma procesu, īpaši tādām slimībām kā sistēmisks juvenīls idiopātisks artrīts un tādi pretiekaisuma sindromi kā ar kriopirīnu saistīts periodisks sindroms (CAPS).

**Devas/ārstēšanas veidi:** Anakinra tiek ievadīta zem ādas katru dienu (parasti 1 līdz 2 mg/kg līdz 5 mg/kg bērniem ar mazu ķermeņa svaru, kuriem ir rets fenotips, retos gadījumos vairāk nekā 100 mg dienā ikdienas injekcijās) sistēmiskā juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem.

**Blakusparādības:** Reizēm var parādīties lokāla pretreakcija (sarkani izsitumi, nieze, pietūkums) injicētajā vietā, bet parasti tai ir viegla intensitāte un tā nav ilgstoša. Smagas blakusparādības ārstēšanas laikā parādās reti; tās var būt smagas infekcijas, dažos hepatīta gadījumos un pacientiem, kuri slimo JIA var parādīties makrofāgu aktivācijas sindroms.

**Būtiskākās bērnu reimatisko slimību indikācijas:** Medikaments tiek izrakstīts pacientiem pēc 2 gadu vecuma, kuri slimo ar kriopirīnu saistītu periodisko sindromu (CAPS). Bieži vien tie tiek lietoti kā bezrecepšu medikamenti (t.i. ārstēšanai nav indikācijas) sistēmiskā juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem, kuri lieto kortikosteroīdus citu pretiekaisuma slimību ārstēšanai.

---

### 13.2.3. Kanakinumabs

**Apraksts:** Kanakinumabs ir otrās paaudzes specifiska monoklonāla antivielu molekula, kuru sauc par interleikīnu 1 (IL1), tādējādi pārtraucot iekaisuma procesu, īpaši sistēmisko juvenīlo idiopātisko artrītu un tādu pretiekaisuma sindromu kā ar kriopirīnu saistīts periodiskais sindroms (CAPS).

**Devas/ārstēšanas veidi:** Kanakinumabs tiek ievadīts zemādas injekciju veidā katru mēnesi (4 mg/kg katrā injekcijā) sistēmiskā juvenīlā idiopātiskā artrīta gadījumos.

**Blakusparādības:** Reizēm var parādīties lokāla pretreakcija (sarkani izsitumi, nieze, pietūkums) injicētajā vietā, bet parasti tai ir viegla intensitāte un tā nav ilgstoša.

**Būtiskākās bērnu reimatisko slimību indikācijas:** Medikaments ir nesen apstiprināts izmantošanai sistēmiskā juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem, kuri lieto kortikosteroīdus un bērniem, kuri slimo ar kriopirīnu saistītu periodisko sindromu (CAPS).

### 13.2.4. Tocilizumabs

**Apraksts:** Tocilizumabs ir monoklonāla antivielu molekulas interleikīna 6 (IL6) receptoram; tas aptur iekaisuma procesu, īpaši sistēmiskā juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem.

**Devas/ārstēšanas veidi:** Tocilizumabs tiek ievadīts intravenozi slimnīcas apstākļos. Sistēmiskā JIA gadījumā, pacientiem tocilizumabs tiek ievadīts ik pēc 15 dienām (8mg/kg bērniem, kuri sver vairāk par 30 kg vai 12 mg/kg bērniem, kuri sver mazāk kā 30 kg) un parasti sistēmiska juvenīla idiopātiska artrīta gadījumos to lieto kopā ar metotreksātu vai kortikosteroīdiem. Nesistēmiska JIA ar poliartikulāru kursu gadījumā tocilizumabs tiek ievadīts ik pēc 4 nedēļām (8 mg/kg bērniem, kas sver vairāk kā 30 kg vai 10 mg/kg bērniem, kas sver mazāk kā 30 kg).

**Blakusparādības:** Var parādīties vispārējas alerģiskas reakcijas. Citas smagākas blakusparādības ārstēšanas laikā ir reti sastopamas; tās var ietvert smagas infekcijas, dažus hepatīta gadījumus, kā arī sistēmiskā JIA pacientiem makrofāgu aktivācijas sindromu. Dažkārt novērotas novirzes aknu enzīmu līmenī (transamināze) un tādu asins šūnu kā trombocīti un neitrofils samazināšanās, kā reizēm arī tiek novērotas izmaiņas lipīdu līmeņos.

---

**Būtiskākās bērnu reimatisko slimību indikācijas:** Medikaments nesen ir apstiprināts izmantošanai sistēmiskā juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem, kuri lieto kortikosteroīdus un arī poliartikulāra juvenīlā idiopātiskā artrīta bērniem, kuriem nav atbildes reakcijas uz citiem medikamentiem, piemēram, metotreksātu.

### **13.3. Citi pieejamie vai pētāmie bioloģiskie aģenti**

Pastāv citi bioloģiskie aģenti kā rilonacepts (anti IL-1 zemādas lietošanai), rituksimabs (anti-CD20 intravenozām infūzijām), tofacitinibs (JAK-3 inhibitors tablešu veidā) un citi, kas tiek lietoti dažu reimatisko slimību ārstēšanā pieaugušajiem un tikai izmēģinājumu veidā bērniem. Tuvāko gadu laikā sāksies pētījumi par medikamentu iedarbību un drošību. Pašlaik ir pieejams ļoti maz informācijas par to lietošanu bērniem.