



www.printo.it/pediatric-rheumatology/UA/intro

Медикаментозна терапія

Версія 2016

13. Біологічні препарати

Нові перспективи відкрилися за останні роки з відкриттям ліків, що мають назву біологічні препарати. Лікарі використовують цей термін, коли говорять про ліки, які виробляються шляхом біоінженерії, і, на відміну від метотрексату чи лефлуноміду, в основному націлені проти окремих молекул (фактор-некрозу пухлин (ФНП), також відомий як тумор-некротичний фактор або TNF, інтерлейкін 1 або 6, антагоніст рецептор Т-клітин). Біологічні препарати відіграють важливу роль у блокуванні запального процесу, типового для ЮІА. Зараз існує декілька біологічних препаратів, майже всі вони затверджені для використання при ЮІА.

Усі біологічні препарати є дуже дорогими. Для ряду цих препаратів вже є розроблені біоподібні препарати, так що після припинення терміну дії патенту можна буде отримати схожі ліки за дешевшу ціну.

Загалом, усі біологічні препарати пов'язані з підвищеним ризиком розвитку інфекцій. Тому важливо наполягати на інформуванні пацієнтів та їхніх батьків щодо вжиття профілактичних заходів, таких як вакцинація (враховуючи, що живі атенуйовані вакцини рекомендовані лише до початку лікування, в той час як введення інших вакцин можна проводити під час лікування). Обов'язковим є проведення скринінгового обстеження на туберкульоз у всіх пацієнтів, які є потенційними кандидатами на біологічну терапію. Загалом, при розвитку інфекцій лікування біологічними препаратами потрібно хоча б тимчасово призупинити, проте у кожному випадку це необхідно індивідуально обговорити з лікуючим лікарем.

Щодо можливої асоціації із розвитком пухлин, див. розділ про анти-ФНП, наведений нижче.

Інформація щодо використання біологічних препаратів під час вагітності є обмеженою. Загалом, рекомендують припинити прийом усіх перпаратів, але знову ж таки, це необхідно окремо оцінити для кожного конкретного випадку.

Ризики пов'язані з використанням інших біологічних препаратів, напевно, є подібними до тих, які описані для інгібіторів-ТНФ; але кількість пролікованих ними пацієнтів є меншою і період спостереження коротшим. Деякі ускладнення, які зафіксовані під час лікування, такі, як розвиток синдрому активації макрофагів, більш пов'язані з основним захворюванням (системний ЮІА та синдром активації макрофагів), ніж із самим лікуванням.

Припинення лікування у зв'язку з болем від ін'єкцій в основному зафіксовано при використанні анакінри. Анафілактичні реакції в основному зафіксовані при лікуванні перпаратами, що вводяться довенно.

13.1 Інгібітори-ТНФ

Інгібітори ТНФ селективно блокують ТНФ, який є основним медіатором запалення. Їх використовують окремо або в комбінації з метотрексатом. Вони є ефективними у більшості пацієнтів. Ефект від лікування настає досить швидко, і їх профіль безпеки є добрим, принаймні на перші роки лікування (див. розділ безпеки нижче); хоча необхідно проводити більш тривале спостереження для визначення потенційних довготермінових побічних ефектів. Біологічні препарати найширше використовують у лікуванні ЮІА, включаючи декілька типів інгібіторів ТНФ, які широко вирізняються за методом та частотою застосування. Етанерцепт вводять підшкірно 1-2 рази на тиждень, адаліумаб – підшкірно кожних 2 тижні, а інфліксимаб – довенно раз на місяць. Також існують новіші препарати (такі як ґоліумаб та цертолізумаб пегол).

Загалом, інгібітори ТНФ використовують у лікуванні більшості видів ЮІА, окрім системного ЮІА, де використовують інші біологічні препарати, такі як інгібітори ІЛ-1 (анакінра та канакінумаб) та ІЛ-6 (тоцілізумаб). Біологічні препарати, як правило, не використовують у лікуванні персистуючого олігоартриту. Як і у випадку застосування всіх інших препаратів другого рівня, лікування

біологічними препаратами повинно проводитися під пильним контролем лікаря.

Всі ліки мають яскраво виражену протизапальну дію, яка триває впродовж курсу лікування цими препаратами. Побічні ефекти пов'язані переважно з підвищеним ризиком розвитку інфекцій, особливо туберкульозу.

При виявленні серйозних інфекцій потрібно відмінити препарат. В окремих випадках лікування може бути асоційованим із розвитком інших автоімунних хвороб поза артритом. Немає доказів, що лікування може викликати підвищення ризику розвитку раку у дітей.

Декілька років тому Управління Продовольства та Медикаментів Сполучених Штатів опублікувало застереження про можливе зростання розвитку пухлин (особливо лімфом), асоційованих із тривалішим використанням цих препаратів. Науково обґрунтованих доказів того, що цей ризик є реальним, немає. Водночас існує думка, що автоімунні хвороби самі по собі пов'язані з невеликим збільшенням ризику розвитку злоякісних новоутворів (як це трапляється у дорослих). Важливо, щоб лікарі обговорювали з пацієнтами та їхніми сім'ями переваги та ризику лікування цими препаратами.

Оскільки досвід використання інгібіторів ТНФ є відносно новим, то ще не існує справжніх даних щодо їхньої безпеки в довготерміновому періоді. У наступному розділі подано опис інгібіторів-ТНФ, які доступні на даний час.

13.1.1 Етанерцепт

Опис Етанерцепт є блокатором рецептора ТНФ, тобто він унеможлиблює зв'язування молекули ТНФ з її рецептором, що знаходиться на поверхні запальних клітин. Таким чином він блокує запальний процес, що лежить в основі розвитку ювенільного ідіопатичного артрити.

Дозування/Спосіб застосування Етанерцепт застосовують у вигляді підшкірних ін'єкцій, один раз на тиждень в дозі 0,8 мг/кг – максимум 50 мг, або двічі на тиждень в дозі 0,4 мг/кг – максимум 25 мг; пацієнтів та членів їхніх родин вчать, як вводити препарат самостійно вдома.

Побічні ефекти Місцеві реакції (почервоніння, свербіж, набряк)

можуть розвиватися у місцях ін'єкцій, але, як правило, є помірними і короткотривалими.

Основні покази у дитячій ревматології Ювенільний ідіопатичний артрит із поліартикулярним ураженням у дітей, які не відповіли на інше лікування, таке як метотрексат. Його також використовують (на разі без достатньої доказової бази) для лікування ЮІА-асоційованого увеїту, коли недостатньо лише метотрексату та місцевих стероїдних крапель.

13.1.2 Інфліксімаб

Опис Інфліксімаб є химерним моноклональним антитілом (частина препарату походить з мишачого білка). Моноклональні антитіла зв'язують ТНФ, тим самим блокуючи або зменшуючи запальний процес, що лежить в основі розвитку ювенільного ідіопатичного артриту.

Дозування/Спосіб застосування Інфліксімаб вводять довенно в лікарняних умовах, як правило кожні 8 тижнів у дозі 6 мг/кг на 1 введення в поєднанні з метотрексатом, щоб запобігти розвитку побічних ефектів.

Побічні ефекти: Під час інфузії можуть виникнути алергічні реакції різної важкості, від легких (задишка, червоний висип на шкірі, свербіж), які легко піддаються лікуванню, до серйозних алергічних реакцій зі зниженням артеріального тиску і ризиком розвитку шоку. Ці алергічні реакції, як правило, виникають після декількох введень і є наслідком вироблення антитіл до частини молекули препарату, яка має мишаче походження. При виникненні алергічної реакції препарат відмінюють. Використання препарату в нижчій дозі (3 мг/кг/введення), хоча і є ефективним, часто пов'язане зі збільшенням частоти побічних ефектів, серед яких також можуть бути серйозні реакції.

Основні покази у дитячій ревматології Інфліксімаб не затверджений для використання при ювенільному ідіопатичному артриті і використовується поза затвердженим показом (тобто на вкладці до препарату не згадується нічого про його використання при ювенільному ідіопатичному артриті).

13.1.3 Адаліумаб

Опис: Адаліумаб є людським моноклональним антитілом. Моноклональні антитіла зв'язують ТНФ, тим самим блокуючи або зменшуючи запальний процес, що лежить в основі розвитку ювенільного ідіопатичного артриту.

Дозування/Спосіб застосування: Застосовують у вигляді підшкірних ін'єкцій, один раз на 2 тижні (24 мг/м²/введення до максимальної дози 40 мг на 1 введення); як правило, паралельно з метотрексатом.

Побічні ефекти: Місцеві реакції (почервоніння, свербіж, набряк) можуть розвиватися у місцях ін'єкцій, але, як правило, є помірними і короткотривалими.

Основні показання в дитячій ревматології: Ювенільний ідіопатичний артрит із поліартикулярним ураженням у дітей, які не відповіли на інше лікування, таке як метотрексат. Його також використовують (на разі без достатньої доказової бази) для лікування ЮІА-асоційованого увеїту, коли метотрексат та місцеві стероїдні краплі не дозволяють досягти контролю над захворюванням.

13.2 Інші біологічні препарати

13.2.1 Абатацепт

Опис Абатацепт є препаратом з відмінним від інших механізмом дії, спрямованим проти молекули (CTLA4lg), яка відіграє важливу роль у активації білих клітин крові, а саме Т-лімфоцитів. Зараз він затверджений для лікування дітей із поліартритом, які не відповіли на метотрексат чи інші біологічні препарати.

Дозування/Спосіб застосування Абатацепт вводять довенно в лікарняних умовах, щомісяця, в дозі 6 мг/кг/ на 1 введення і в поєднанні з метотрексатом, щоб запобігти розвитку побічних ефектів. Зараз проводяться дослідження підшкірної форми введення абатацепту за тими ж показами.

Побічні ефекти: На сьогоднішній день не зареєстровано суттєвих побічних ефектів.

Основні покази у дитячій ревматології: Ювенільний ідіопатичний артрит із поліартикулярним ураженням у дітей, які не відповіли на інше лікування, таке як метотрексат та інгібітори-ТНФ.

13.2.2 Анакінра

Опис Анакінра є рекомбінантною версією природньої молекули-антагоністу рецептора до ІЛ-1, що першкоджає дії ІЛ-1 і пригнічує запальний процес, особливо при системному ювенільному ідіопатичному артриті та автозапальних синдромах, таких як кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (КАПС).

Дозування/Спосіб застосування Анакінру застосовують у вигляді щоденних підшкірних ін'єкцій (як правило, 1-2 мг/кг, до 5 мг/кг у дітей із малою масою тіла і тяжким проявом хвороби, рідко більше 100 мг на добу) при системному ювенільному ідіопатичному артриті.

Побічні ефекти: Місцеві реакції (почервоніння, свербіж, набряк) можуть розвиватися у місцях ін'єкцій, але, як правило, є помірними і короткотривалими. Важкі побічні ефекти від лікування зафіксовані рідко і включають декілька випадків важких інфекцій, декілька випадків гепатиту, і у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом – декілька випадків синдрому активації макрофагів.

Основні покази у дитячій ревматології Препарат показаний для пацієнтів із кріопірин-асоційованими періодичними синдромами (КАПС) після дворічного віку. Його часто використовують поза затвердженим показом для лікування пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом, які є стероїдо-залежними; а також при деяких інших автозапальних хворобах.

13.2.3 Канакінумаб

Опис: Канакінумаб є моноклональним антитілом другої генерації, яке специфічно зв'язується з молекулами інтерлейкіну 1 (ІЛ-1), і таким чином блокує запалення, особливо при системному ювенільному ідіопатичному артриті та автозапальних синдромах, таких як кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (КАПС)

Дозування/Спосіб застосування: Канакінумаб застосовують у вигляді щомісячних підшкірних ін'єкцій (4 мг/кг на кожне введення) при системному ювенільному ідіопатичному артриті.

Побічні ефекти: Місцеві реакції (почервоніння, свербіж, набряк) можуть розвиватися у місцях ін'єкцій, але, як правило, є помірними

і короткотривалими.

Основні покази у дитячій ревматології: Препарат нещодавно затвердили для використання у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом, які є стероїдо-залежними, та у дітей з кріопірин-асоційованими періодичними синдромами (КАПС).

13.2.4 Тоцілізумаб

Опис: Тоцілізумаб є моноклональним антитілом, специфічним до рецептора молекули інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), він блокує запальний процес, особливо при системному ювенільному ідіопатичному артриті.

Дозування/Спосіб застосування Тоцілізумаб вводять довенно в лікарняних умовах. При системному ЮІА тоцілізумаб вводять кожних 15 днів (8 мг/кг для дітей з масою тіла понад 30 кг або 12 мг/кг для дітей з масою тіла менше 30 кг), і, як правило, застосовують паралельно з метотрексатом або кортикостероїдами. При несистемному ЮІА з поліартикулярним курсом, тоцілізумаб вводять кожних 4 тижні (8 мг/кг для дітей з масою тіла понад 30 кг або 12 мг/кг для дітей з масою тіла менше 30 кг)

Побічні ефекти: Можуть виникати загальні алергічні реакції. Інші важкі побічні ефекти під час лікування трапляються рідко і включають декілька випадків важких інфекцій, декілька випадків гепатиту, і у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом – декілька випадків синдрому активації макрофагів. Інколи також спостерігається зростання рівня печінкових ферментів, зменшення числа білих клітин крові, а саме тромбоцитів та нейтрофілів, і зростання рівнів ліпідів крові.

Основні покази у дитячій ревматології Препарат нещодавно затвердили для використання у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом, які є стероїдо-залежними, та у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом, поліартритом, які не відповіли на лікування метотрексатом.

13.3 Інші біологічні препарати, які вже доступні до застосування або в процесі дослідження

Існують інші біологічні препарати, такі як рілонасепт (анти-ІЛ-1 для підшкірного введення), рітуксимаб (анти-CD20 для довенного

введення), тофаситиніб (інгібітор ЯК-3 (JAK-3,) що вживається в таблетованій формі), та ін., які використовують у лікуванні деяких ревматичних хвороб у дорослих, і тільки експериментально – у лікуванні дітей. Дослідження, спрямовані на оцінку їх ефективності та безпеки у дітей, або вже розпочаті, або почнуться у найближчі декілька років. На разі маємо дуже обмежену інформацію щодо їхнього використання у лікуванні дітей.