

# Биологическая терапия

«Биологические препараты» (от англ. biologics) применяется по отношению к лекарственным средствам, производимым с использованием биотехнологий и осуществляющим целенаправленное («таргетное») блокирование ключевых механизмов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, их рецепторам, а также CD, ко-молекулам и др.

В связи с большим количеством «молекул-мишеней», воздействие на которые потенциально может подавлять иммунное воспаление, разработан целый ряд лекарственных средств из этой группы и еще несколько препаратов проходят клинические испытания.

# Механизм действия

Имитирует механизмы основных физиологических систем организма и использует их для торможения иммунного воспалительного процессов (ингибирует активность цитокинов или взаимодействие иммунных клеток)

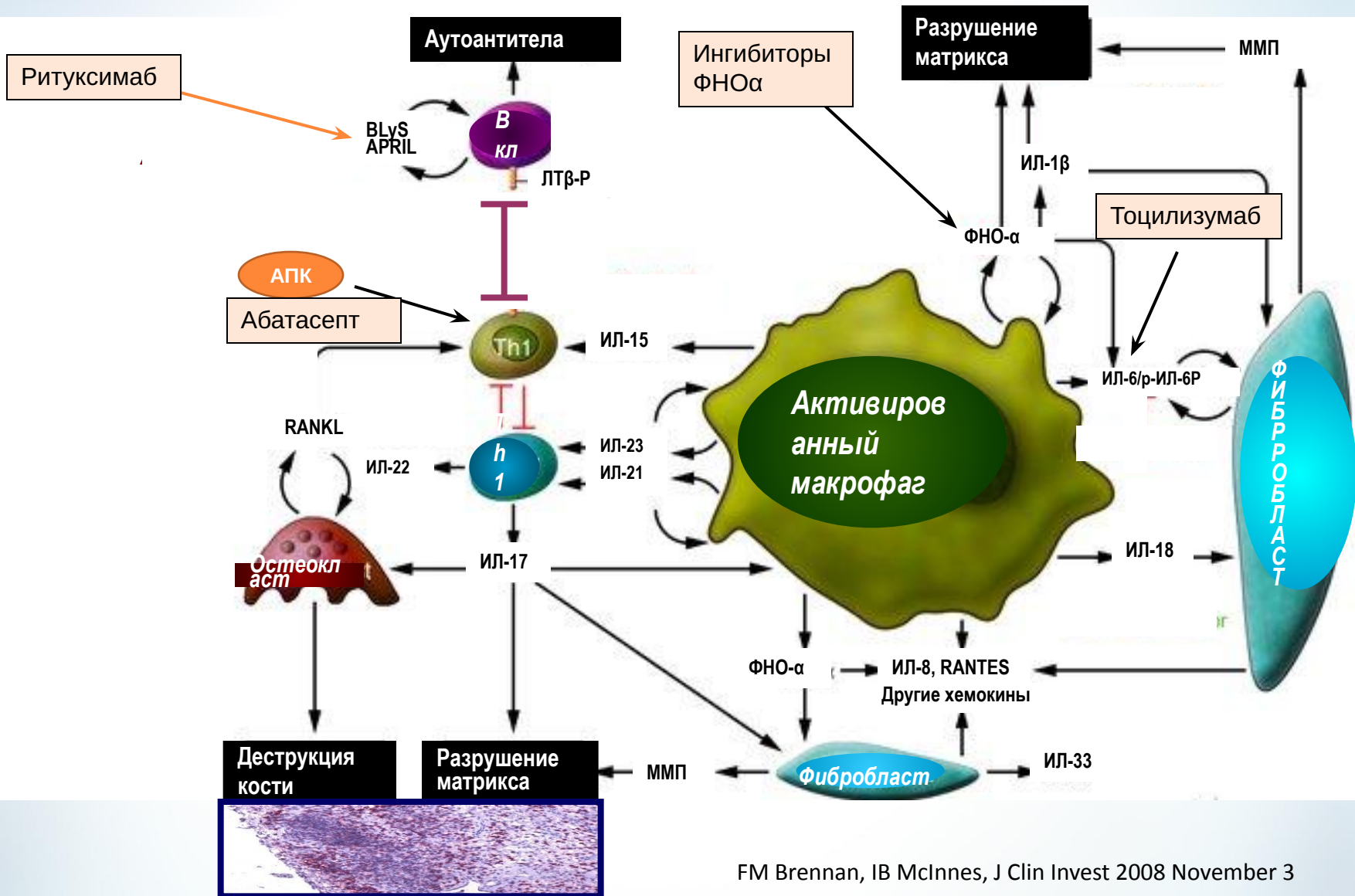
# Основные биопрепараты:

- **1 поколение** - ингибиторы фактора некроза опухолей (ФНО $\alpha$ ): инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), этанерцепт (Энбрел)
- **2 поколение** - антитела к CD20 на В-лимфоцитах: ритуксимаб (Мабтера);
- **3 поколение** - антитела к рецептору ИЛ-6: тоцилизумаб (Актемра);
- **4 поколение** - блокатор костимуляции Т-лимфоцитов Т CD 80/86, CD 28: абатацепт (Оренсия);
- **5 поколение** - рекомбинантный антагонист рецепторов человеческого ИЛ-1: анакинра (Кинерет).

# Генно-инженерные биологические препараты (блокаторы цитокинов, их рецепторов и др.)

Препараты, мишень	Молекулярная структура
Инфликсимаб ФНО- $\alpha$	Химерное* иммуноглобулиновое (IgG1) моноклональное антитело к ФНО- $\alpha$
Этанерцепт ФНО- $\alpha$	человеческий рекомбинантный белок-рецептор к ФНО
Адалимумаб ФНО- $\alpha$	Человеческое иммуноглобулиновое IgG моноклональное антитело к ФНО
Анакинра ИЛ-1 $\alpha$	Рекомбинантный человеческий антагонист рецепторов к интерлейкину-1 рецептор (ИЛ-1 $\alpha$ )
Ритуксимаб В-лимфоциты (CD20)	Химерное иммуноглобулиновое (G1) моноклональное антитело к антигену CD20 (лизис В-лимфоцитов)
Абатацепт Костимуляция (CD80, CD86, CD28)	Рекомбинантный белок к CD80 & CD86 (присутствующих на клетках-антигенах)

# Иммунопатологические механизмы РА и «мишени» ГИБП



# Блокаторы ФНО

## (инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт) - 1

### ■ Показания:

- РА, ПсА, АС, ЮРА, язвенный колит, болезнь Крона.
- У большинства больных блокаторы ФНО назначаются в комбинации с метотрексатом, но также могут комбинироваться с другими БПВП, такими как лефлуномид, сульфасалазин
- Адалимумаб и Этанерсепт могут назначаться в монотерапии
- Комбинация с БПВП эффективнее, чем монотерапия **(А)**
- блокаторы ФНО могут использоваться в качестве первого БПВП **(А, D)**

### ■ Дозировки и определение ответа на терапию:

- Эффект от лечения блокатором ФНО должен наступать при РА в течение 12-24 недель (А, В), при АС – 6-12 недель
- в случае недостаточной эффективности показан пересмотр схемы лечения - повышение дозы, частоты введения препарата (ИФЛ), смена БПВП, переход на другой препарат
- Инфликсимаб – 3 мг/кг в/в; повторить через 2 и 6 недель после первого введения
- Адалимумаб - подкожно в область живота или переднелатеральную область бедра по 40 мг 1 раз в 2 недели.
- Этанерсепт – подкожно 50 мг 1 раз/нед

### ■ Сравнительная эффективность:

- Нет доказательств, что какой-либо блокатор ФНО эффективнее других препаратов из этой группы и должен использоваться первым (А, В)
- Возможно переключение с одного блокатора ФНО на другой, но двойных-слепых исследований не проводилось (В, D)

# Блокаторы ФНО

(инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт) - 2

## ■ Противопоказания

- Беременность и лактация
- Тяжелые инфекции (сепсис, абсцесс, туберкулез, септический артрит, ВИЧ, гепатит В,С и др.)
- СН III-IV ФК
- Демиелинизирующие заболевания НС в анамнезе.
- Гиперчувствительность к препарату и компонентам.
- Дети и подростки до 18 лет

## ■ Побочные эффекты:

- Риск инфекционных осложнений (оппортунистические)
- Обострение туб.процесса в ремиссии
- Риск злокачественных новообразований
- ЗСН
- Аутоиммунный процесс
- Демиелинизирующие заболевания

## ■ Структурные изменения:

- Блокаторы ФНО замедляют или прекращают рентгенологическое прогрессирование при РА, даже у некоторых пациентов, не ответивших на лечение по клиническим параметрам (А)

## ■ Фармакоэкономика:

- Блокаторы ФНО экономически эффективны в социальной перспективе, но это сильно зависит от конкретной ситуации в обществе (В)

# Основные предосторожности при назначении блокаторов ФНО

- **Инфекции:**
  - Туберкулез (обязательный скрининг)
  - Гепатит В,С и ВИЧ (обязательный скрининг)
  - Серьезные бактериальные инфекции (мягкие ткани, суставы, кожа)
- **Аутоиммунные реакции:**
  - Продукция антител к препарату
  - Волчаночноподобный и др. синдромы
- **Редкие события:**
  - Нейтропения
  - Оппортунистические инфекции (листериоз, микобактериальные инфекции, кокцидиомикоз, гистоплазмоз)
  - Демиелинизирующие синдромы
  - Интерстициальное поражение легких
  - Псориаз
  - Снижение IgG, лимфоцитов (Т и В клеток)



# Ритуксан



- Назначается больным со средней и тяжелой формой РА, которые не отреагировали на лечение препаратов, подавляющих фактор некроза опухолей, таких как Енбрел и Ремикад.
- Ритуксан вводится внутривенно в виде 2-х инфузий по 1000 мг с двухнедельным интервалом в комбинации с Метотрексатом, который вводится еженедельно.
- Показания и противопоказания, предосторожения(+ тоже самое).
- Наиболее типичными побочными эффектами: лихорадка, поражение кожи, одышка, неврологические нарушения (полинейропатия, димиелинизация, лейкоэнцефалопатия), цитопения (нейтропения)

# Актемра

- Единственный ГИБА – монотерапия более эффективный
- Тактика: вводят 8 мг/кг (мин доза 480мг) + 100-250 мл NaCl, каждые 4 нед.
- Показания:
  - РА достоверный, средне или высокая активность
  - Недостаточность эффективности терапии БПВП или ГИБА в стандартной дозе, в течение 3 мес.
- Противопоказания
  - Активная инфекция
  - Туберкулез, +туберкулиновая проба
  - Гепатит В
  - Тяжелая гиперчувствительность на чужеродный белок
  - Лейкопения, лимфопения
- Предосторожность
  - Перфорация кишечника
  - Гиперлипидемия
  - Транзитронная нейтропения



# Оренция

- Используется для лечения умеренной и тяжелой формы ревматоидного артрита. Оренция подавляет сигналы, активизирующие функцию Т-лимфоцитов – компонентов иммунной системы. Т-лимфоциты в действии являются пусковым механизмом развития ревматоидного артрита.
- Клинические испытания показывают способность Оренции смягчать симптомы РА в случае неэффективности Метотрексата и других биологических агентов. Препарат предназначен для монотерапии, а также в комбинации с другими лекарственными препаратами за исключением биологических агентов.
- Оренция применяется путем внутривенной инфузии в дозе 10 мг/кг через 2 и 4 нед, затем ежемесячно.
- Побочные реакции проявляются в виде повышенного риска инфекционных заболеваний и серьезных аллергических реакций.
- Больных не следует подвергать вакцинации в период применения Оренции в течение трех месяцев после прекращения приема препарата.
- Следует соблюдать осторожность при назначении Оренции больным хроническим обструктивным заболеванием лёгких (ХОЗЛ).



# Кинерет

- Кинерет уменьшает суставное воспаление, подавляя функцию фермента – интерлейкина-1.
- Препарат применяется в виде инъекции, подкожно в область бедра или живота один раз в сутки в количестве 100 мг.
- Кинерет не является часто применяемым препаратом из-за частого применения и недостаточно высокой эффективности.
- Показания: при тяжелом течении ревматоидного артрита совместно с базисными препаратами, кроме TNF-ингибиторов.
- Противопоказания: инфекционные процессы, состояние иммунодефицита, индивидуальная непереносимость.
- Побочные эффекты:
  - гиперемия кожи
  - болезненность в области инъекции
  - аллергические реакции



<b>Препарат</b>	<b>Рекомендация</b> Кормящим следует прекратить кормление грудью. Грудное вскармливание не ранее чем 6 мес после окончания лечения.
ИФНО-альфа	Отменить при положительном тесте на беременность
Абатацепт	Отменить за 10 нед до беременности
Ритуксимаб	Отменить за 12 нед до беременности
Тоцилизумаб	Отменить при положительном тесте на беременность
Анакинра	Отменить при положительном тесте на беременность