

Астана медицина университеті
Ішкі аурулар кафедрасы



ГИБТ

Дайындаған: Балтабай Б.Ж.
Қабылдаған: Қыстаубаева З.Қ.
Топ: 424 ЖМ

2018 жыл

План:

- I. Введение**
- II. Главная часть : Классификация**
- III. Механизм действия**
- IV. Применение, побочные эффекты**
- V. Заключение**

*Врачам я хотел бы сказать, что цель медицины – не продление жизни.
Это устранение страданий и улучшение качества жизни
Кристиан Барнард, 1922-2001*

Великий Хирург, впервые осуществивший многолетнюю мечту человечества- пересадку сердца, хорошо знал, что такое болезнь. И хотя он прожил достаточно долго, многие годы он не мог полноценно жить, оперировать из-за очень серьезной болезни – ревматоидного артрита. Он умер на рубеже веков, как раз тогда, когда в медицине появилось мощное оружие в борьбе с этой болезнью (и не только с нею) – биологическая терапия.

Преимущества ГИБТ генно-инженерной биологической терапии «Одним из самых крупных достижений медицины XX столетия является патогенетическое обоснование и применение биологической терапии» - эти слова на сегодня стали аксиомой в медицине и уже более 2 миллионов больных опробовали этот инновационный метод лечения суставов. Вот лишь некоторые преимущества нового инновационного метода лечения: Высокий лечебный эффект более чем у 50% ранее резистентных больных

- Патогенетическая направленность
- Частое развитие клинических ремиссий
- Торможение суставной деструкции
- Торможение развитие остеопороза независимо от лечебного действия
- Торможение развития атеросклероза
- Уменьшение риска развития инсультов
- Снижение уровня смертности

Как все хорошее, этот метод очень дорог: инъекция препарата обходится в несколько тысяч долларов, а необходима не одна инъекция в год. Во многих странах государство обеспечивает пациентов препаратами бесплатно.

В России открыто более 100 центров для проведения бесплатной терапии ГИБП - генно-инженерные биологические препараты, в ближайшем будущем такие центры будут и у нас.

Отсутствие центров не говорит о том, что в Казахстане не освоили этот метод лечения. Врачи нашего центра первыми в Шымкенте начали применять ГИБТ - генно-инженерную биологическую терапию (более 10 лет назад), пролечено более 100 больных.

Немного истории:

- 1980 г проф. Р. Маини и проф. М. Фельдман выявили у больных РА 12 цитокинов, которые отсутствуют в суставах у здоровых. Все они стимулируются ФНО (фактором некроза опухоли)
- 90-е гг – накопление данных, 1998 г 1-й препарат (инфликсимаб) зарегистрирован для лечения б. Крона, 1999 г – комбинация с метотрексатом при ревматоидном артрите
- ***21-й век- эпоха антицитокиновой терапии***



Препараты для ГИБТ генно-инженерной биологической терапии Адалимумаб, Инфликсимаб, Ритуксимаб, Голимумаб

На данный момент в мире существует около 20 подобных препаратов, каждый год появляются новые.

В республике Казахстан, в основном применяют следующие генно-инженерные препараты:

- Инфликсимаб (Ремикейд)
- Ритуксимаб (Мабтера)
- Толицизумаб (Актемра)
- Этанерцепт (Энбрел)
- Адалимумаб (Хумира)
- Голимумаб (Симпони)
- Белимумаб (Бенлиста)
- Деносумаб (Пролиа)

Если в начале ГИБТ применялась лишь у больных ревматоидным артритом, то теперь можно лечить такие болезни как системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), остеопороз, псориаз и другие.

У всех этих препаратов есть свои сильные и слабые стороны, у всех есть противопоказания и побочные эффекты, прежде всего это повышенный риск развития инфекций, в том числе туберкулез. Необходимо взвесить все «за» и «против», и конечно это может сделать только квалифицированный врач-ревматолог, прошедший обучение по ГИБТ генно-инженерной биологической терапии.

К ГИБП относятся:

ингибиторы ФНО-а (Инфликсимаб, Адалимумаб, Голимумаб, Цертолизумаб-Пэгол)

рецепторов к ФНО-а (Этанерцепт)

рекомбинантные антагонисты рецепторов к цитокинам (интерлейкину – 6 – Тоцилизумаб, интерлейкину – 1 - Анакинра)

ингибитор ко – стимуляции Т – лимфоцитов (Абатацепт)

ингибитор активации В-лимфоцитов (Ритуксимаб).

Характеристика генно – инженерных биологических препаратов

<i>Препарат</i>	<i>Появление эффекта, месяцы</i>	<i>Особенности приема, дозы</i>
<i>Инфликсимаб</i>	<i>Иногда после первого введения</i>	<i>Разовая доза 3 мг/кг, затем повторно в той же дозе через 2 и 6 недель, затем - каждые 8 недель.</i>
<i>Адалимумаб</i>	<i>Иногда после первого введения</i>	<i>40 мг 1 раз в 2 недели п/к</i>
<i>Этанерцепт</i>	<i>Иногда после первого введения</i>	<i>25-50 мг 1 раз в неделю</i>
<i>Цертолизумаб - Пэгол</i>	<i>Иногда после первого введения</i>	<i>Начальная доза - 400 мг подкожно на 1-й, 2-й и 4-й неделе лечения, в дальнейшем - 200 мг 1 раз в 2 недели. Поддерживающая терапия - 400 мг 1 раз в 4 недели</i>
<i>Голимумаб</i>	<i>Иногда после первого введения</i>	<i>100 мг подкожно 1 раз в месяц</i>
<i>Тоцилизумаб</i>	<i>Иногда после первого введения</i>	<i>4-8 мг/кг массы тела 1 раз в 4 недели в/в капельно</i>
<i>Абатацепт</i>	<i>Через 2 недели после начала терапии</i>	<i>500 мг 1 раз в месяц в/в капельно</i>
<i>Анакинра</i>	<i>В первый месяц терапии</i>	<i>75 -100 мг подкожно ежедневно</i>
<i>Ритуксимаб</i>	<i>После курса терапии</i>	<i>2 инфузии по 1000 мг с промежутком 14 дней</i>

Для биологических препаратов характерны все полезные свойства, присущие БПВП (подавление воспалительной активности, торможение деструкции суставов, возможное индуцирование ремиссии), но эффект наступает, как правило, гораздо быстрее и значительно более выражен, в том числе в отношении деструкции суставов.

Механизм развития болезней иммунной аутоагрессии



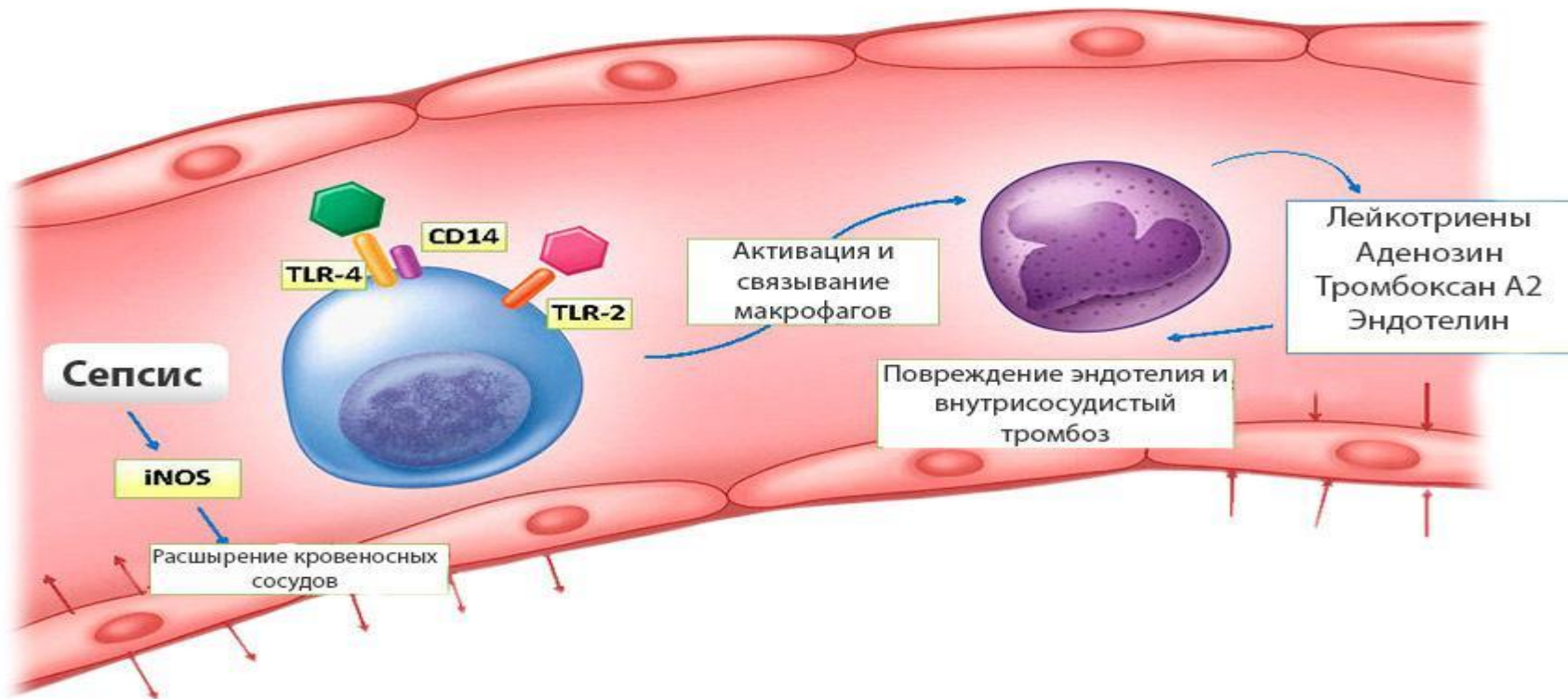
Показания к назначению биологической терапии при ревматоидном артрите:

- Тяжелый ревматоидный артрит, резистентный к терапии как минимум двумя БПВП (метотрексатом, лефлуномидом) в максимально эффективной и переносимой дозе;
- Ранний ревматоидный артрит при отсутствии эффекта от других БПВП в максимально переносимой дозе.



Побочные эффекты биологических препаратов:

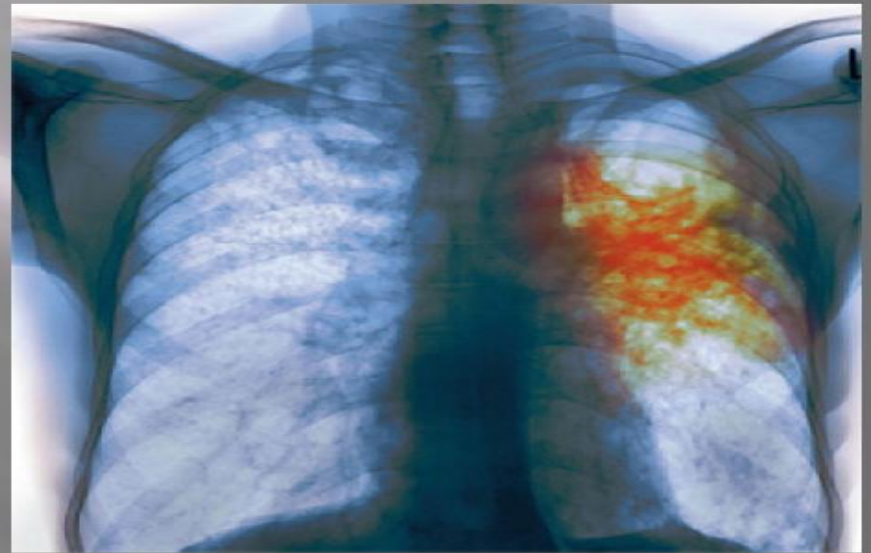
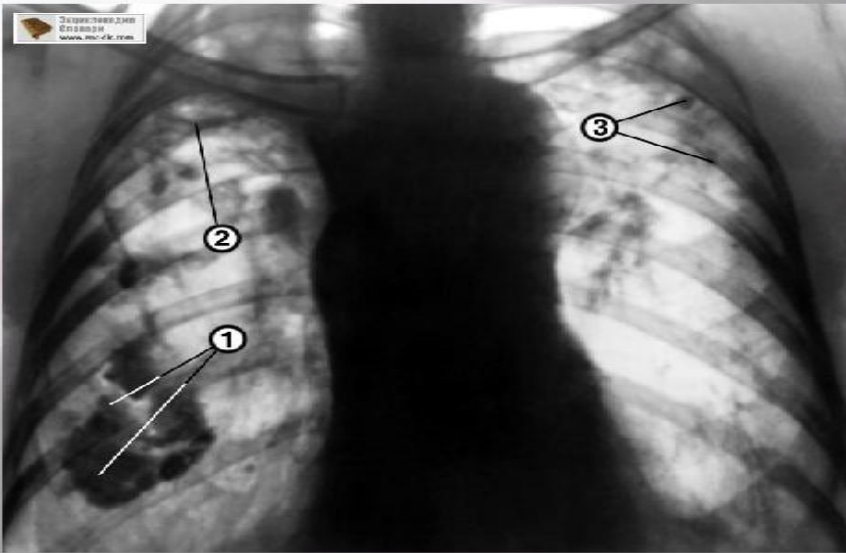
- Инфекции, включая сепсис и туберкулез;
- Злокачественные новообразования, в том числе лимфомы;
- Гематологические нарушения (анемия, панцитемия);
- Демиелинизирующие заболевания;
- Ухудшение симптомов застойной сердечной недостаточности;
- Продукция АГ и развитие аутоиммунных реакций;
- Инфузионные и аллергические реакции.



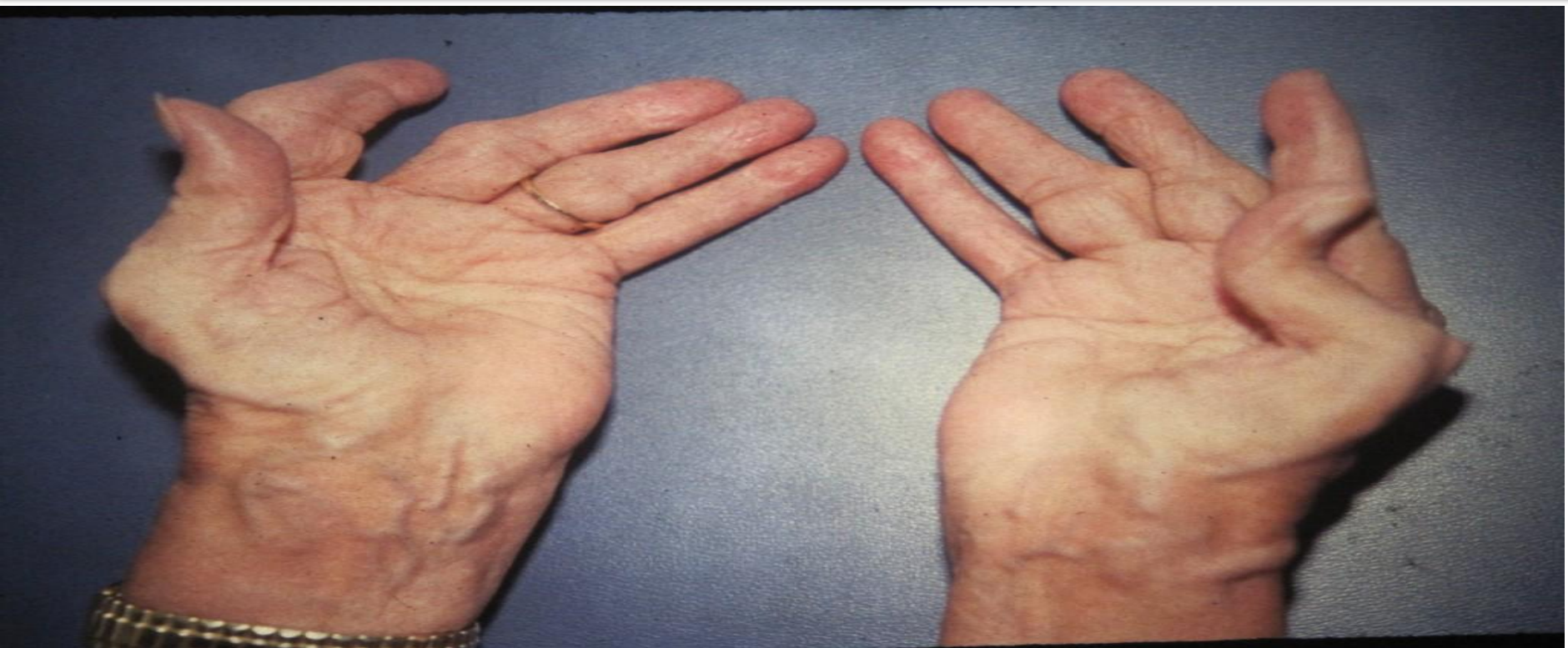
Перед началом терапии необходимо обследование для исключения латентного туберкулеза (рентгенография легких, кожный туберкулиновый или диаскин – тест, исследование крови на интерферон - тест).

У большинства больных блокаторы ФНО-а назначаются в комбинации с метотрексатом, но могут сочетаться и с такими базисными средствами как лефлуномид и сульфасалазин.

ТУБЕРКУЛЁЗ ЛЁГКИХ.



При лечении ревматоидного артрита нередко имеет место резистентность пациентов к лечению. Резистентным к лечению целесообразно считать пациента, лечение которого как минимум двумя стандартными БПВП в максимальных рекомендованных дозах (метотрексат 15-20 мг в неделю, сульфасалазин 2 г/сутки, лефлуномид 20 мг/сутки) было неэффективным. Для преодоления резистентности используют низкие дозы глюкокортикостероидов, комбинированную терапию стандартными БПВП и биологическими агентами, а в случае неэффективности или выявления противопоказаний к их назначению применяют БПВП второго ряда.



К сожалению, 10 лет применения ингибиторов ФНО- α выявили ряд проблем, из которых важнейшими являются следующие:

- недостаточный ответ на лечение у значительной (порядка 30 %) части пациентов. Первичное отсутствие ответа (отсутствие значимого улучшения после начала терапии ингибиторами ФНО- α) встречается редко, однако характерным является развитие вторичной неэффективности, т. е. снижение терапевтического действия при продолжающейся терапии.
- вероятность развития либо активации инфекций, особенно в мягких тканях и суставах. Наиболее серьезным является риск туберкулезной инфекции, обуславливающий необходимость специального скрининга до назначения и в процессе лечения ингибиторами ФНО.
- повышение риска возникновения лимфом и некоторых злокачественных новообразований, в частности кожи, хотя этот риск относительно невелик и сильно зависит от отбора пациентов.

Применение ГИБП рекомендуется при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или комбинированной терапии метотрексатом и другими БПВП, которые должны применяться в адекватных дозах в течение ≥ 3 -х месяцев. Препаратами выбора являются ингибиторы ФНО-а, которые обладают сходной эффективностью и токсичностью. Для увеличения эффективности терапии и снижения иммуногенности ряда препаратов, ГИБП целесообразно сочетать с применением метотрексата. При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО-а целесообразно назначение ГИБП с другими механизмами действия, другого ингибитора ФНО-а или метотрексата (у пациентов, не получавших метотрексат). При недостаточной эффективности 2-х ингибиторов ФНО-а следует назначить ГИБП с другими механизмами действия. При достижении стойкой ремиссии на фоне ГИБП продолжительностью не менее 6 месяцев может быть рекомендована постепенная отмена НПВП и затем ГК (с соблюдением существующих рекомендаций по титрованию дозы). После отмены ГК и НПВП возможно постепенное тщательно контролируемое прекращение лечения ГИБП. При сохранении стабильной ремиссии как совместное решение ревматолога и пациента возможно снижение дозы и постепенная отмена БПВП. В случае недостаточной стабильности ремиссии БПВП назначаются неопределенно долго, в том числе пожизненно.

Голимумаб

Голимумаб был последним внедренным в практику ингибитором ФНО-а, он официально разрешен для клинического применения в России с 2012г.

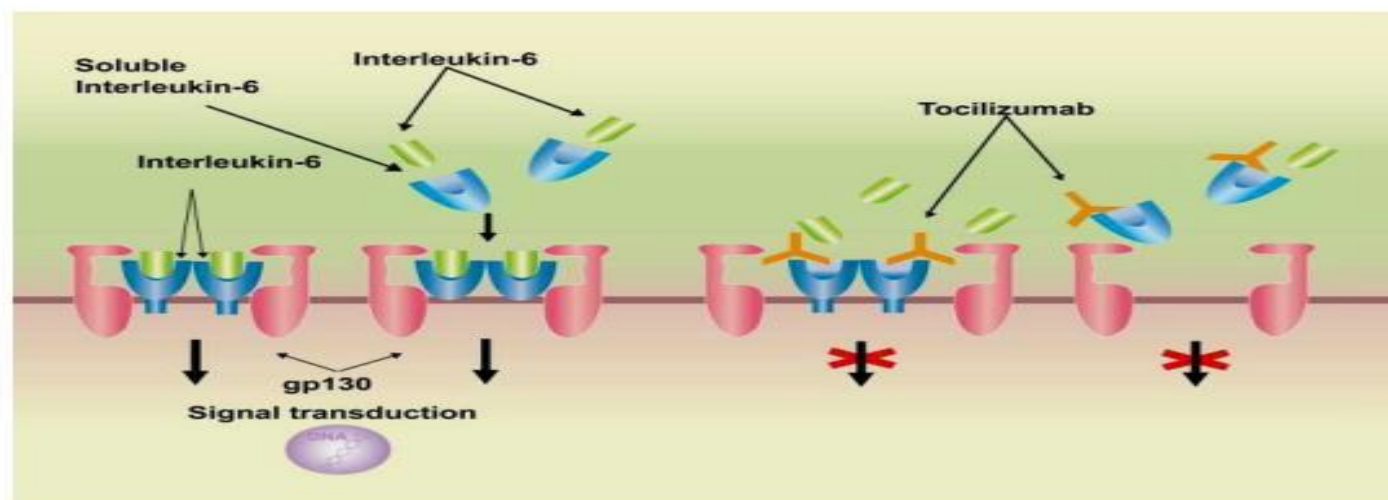
Этот препарат представляет собой моноклональное антитело к ФНО-а, полностью состоящее из человеческого белка. Он способен связывать растворимую и мембранную формы ФНО-а. Голимумаб рассчитан на внутривенное или подкожное введение по 50 или 100 мг с 4-недельными интервалами.



Тоцилизумаб (Актемра)— рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с рецепторами ИЛ 6 и подавляет каскад воспалительных реакций, вызванный ИЛ 6. Таким образом, действие тоцилизумаба распространяется не только на сустав и хрящ, но и на организм в целом, блокируя основные клинические эффекты ИЛ 6 — лихорадку, воспаление, анемию, остеопороз, атеросклероз

Результаты клинических исследований доказали эффективность тоцилизумаба (8 мг/кг каждые 4 недели) у пациентов с РА как в виде монотерапии, так и в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами. Установлено, что терапия тоцилизумабом значительно уменьшает клинические проявления РА, улучшает функцию суставов и качество жизни пациентов, а также сдерживает деструкцию суставов и рентгенологическое прогрессирование болезни.

Тоцилизумаб (Актемра) – антагонист ИЛ-6



Ритуксимаб в настоящее время занимает важное место в терапии РА, хотя его применение для лечения этого заболевания зарегистрировано только в 2006 г., а первоначально его применяли в гематологии при неходжкинских лимфомах. В ревматологии ритуксимаб зарегистрирован для применения при активном РА взрослых в комбинации с метотрексатом. В настоящее время стандартным методом лечения РА является применение ритуксимаба курсами внутривенно по 1000 мг дважды (с промежутком в 2 недели). Клиническое улучшение обычно наступает через 8–16 недель. В большинстве случаев ритуксимаб позволяет добиться хорошего ответа на лечение у пациентов с неэффективностью или непереносимостью ингибиторов ФНО



Цертолизумаб пегол

Новым вариантом нейтрализации ФНО- α с помощью антител явилось применение в качестве терапевтического средства не цельной молекулы гуманизованного антитела к этому цитокину, а ее Fab-фрагментов, соединенных с полиэтиленгликолем. Созданный таким образом препарат получил название цертолизумаб пегол (Симзия). Препарат назначается подкожно по 400 мг 1 раз в 4 недели. Он может успешно применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими базисными препаратами, эффективен при всех степенях активности болезни.



Адалимумаб (Хумира) является генно-инженерным моноклональным антителом к ФНО- α , состоящим полностью из человеческого белка, и соответствует по своему строению человеческому иммуноглобулину G1. Такая структура позволяет рассчитывать на лучшую переносимость препарата. В отличие от этанерцепта, имеющего структуру человеческого растворимого рецептора ФНО- α , адалимумаб блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО- α . В отличие от инфликсимаба он разрешен в качестве монотерапии (без комбинирования с метотрексатом). Препарат вводится подкожно.



Этанерцепт (Энбрел) — представляет собой синтезированный генно-инженерным методом растворимый рецептор к ФНО-альфа (содержит человеческий белок) и является конкурентным ингибитором ФНО-альфа и ФНО-бета. При проведении клинических испытаний препарат показал высокую эффективность и редкость возникновения побочных эффектов. Этанерцепт отличается удобством введения — подкожно 1–2 раза (50 мг) в неделю. Отмечен низкий риск активации туберкулеза на фоне длительного использования препарата. ЭТЦ может использоваться в виде монотерапии и в комбинации с метотрексатом.



Инфликсимаб Самый обширный клинический опыт накоплен в отношении препарата инфликсимаб (Ремикейд), представляющего собой химерные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли ФНО-а - одному из центральных медиаторов воспаления при заболеваниях человека.

Показаниями для применения инфликсимаба при РА являются:

- сохраняющаяся активность заболевания, несмотря на лечение метотрексатом (до 20-25 мг/нед.), в течение 3 мес. или в более низкой дозе при плохой переносимости препарата;
- сохраняющаяся активность заболевания, несмотря на лечение другими БПВП при невозможности назначения метотрексата (из-за токсичности);



Распределение пациентов по принимаемым препаратам в рамках назначенной генно-инженерной биологической терапии (n=122)



В последние годы для лечения РА разработан широкий спектр инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБТ) – моноклональных антител и рекомбинантных белков, блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании. ГИБТ позволила значительно улучшить результаты лечения РА, добиться яркого эффекта у ранее резистентных к терапии больных и во многих случаях сделало реальной целью достижение клинической ремиссии.

К настоящему времени 8 ГИБП одобрены для лечения РА в Российской Федерации. Они относятся к разным классам в зависимости от механизма действия, химической структуры и содержания инородного (мышьиного) белка.