

# 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)

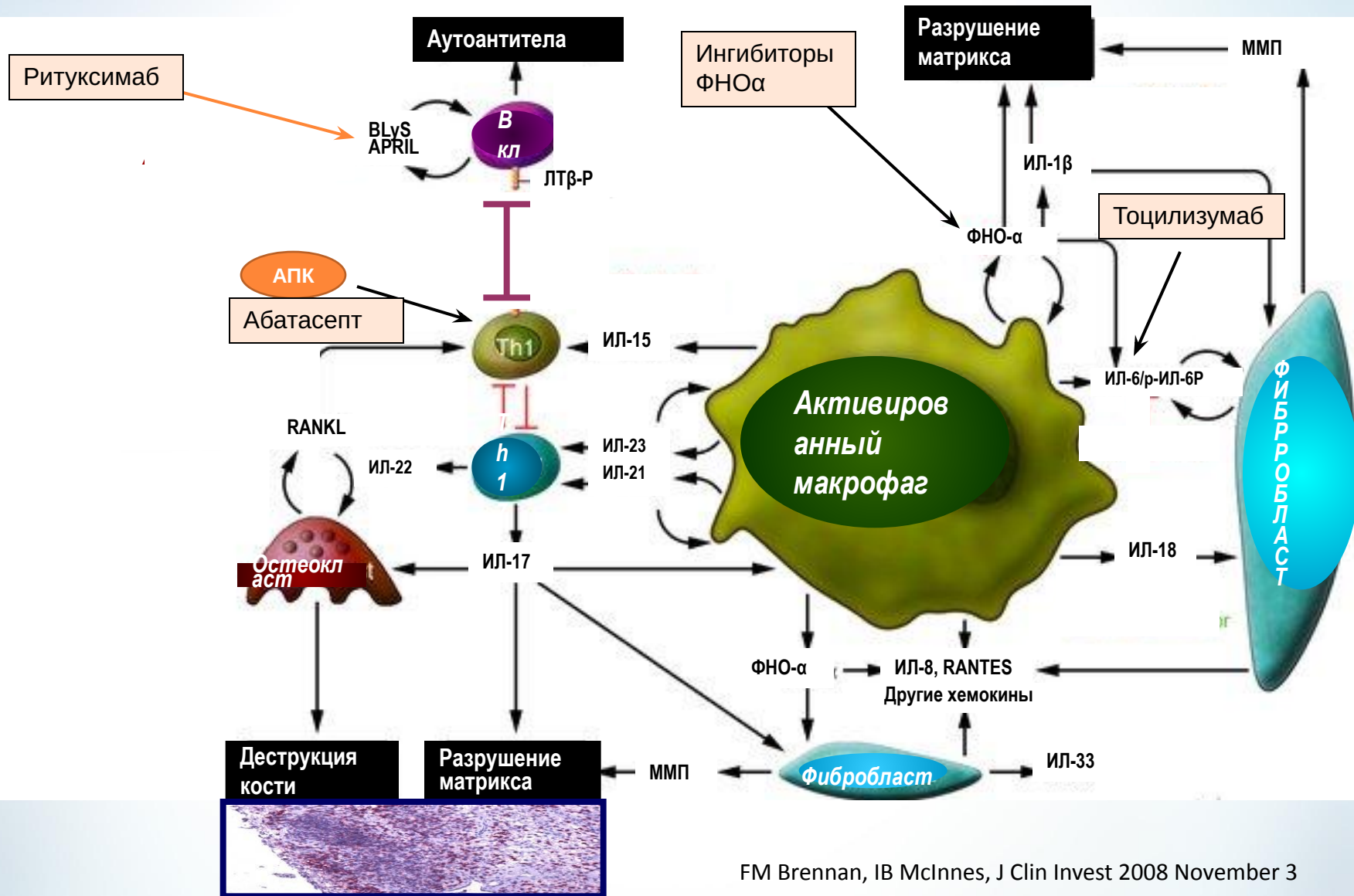
# Основные биопрепараты:

- **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 коstimуляции Т-лимфоцитов Т CD 80/86, CD 28: абатацепт (Оренсия);
- **5 поколение** - рекомбинантный антагонист рецепторов человеческого IL-1: анакинра (Кинерет).

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

| Препараты, мишень                               | Молекулярная структура                                                                        |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфликсимаб<br>ФНО-α                            | Химерное* иммуноглобулиновое (IgG1) моноклональное антитело к ФНО-α                           |
| Этанерцепт<br>ФНО-α                             | человеческий рекомбинантный белок-рецептор к ФНО                                              |
| Адалимумаб<br>ФНО-α                             | Человеческое иммуноглобулиновое IgG моноклональное антитело к ФНО                             |
| Анакинра<br>ИЛ-1ra                              | Рекомбинантный человеческий антагонист рецепторов к интерлейкину-1 рецептор (ИЛ-1Ra)          |
| Ритуксимаб<br>В-лимфоциты (CD20)                | Химерное иммуноглобулиновое (G1) моноклональное антитело к антигену CD20 (лизис В-лимфоцитов) |
| Абатацепт<br>Костимуляция<br>(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 (лиштерия, 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 эффекты: лихорадка, поражение кожи, одышка, неврологические нарушения (полинейропатия, димиелинизация, лейкоэнцефалопатия), цитопения (нейтропения)

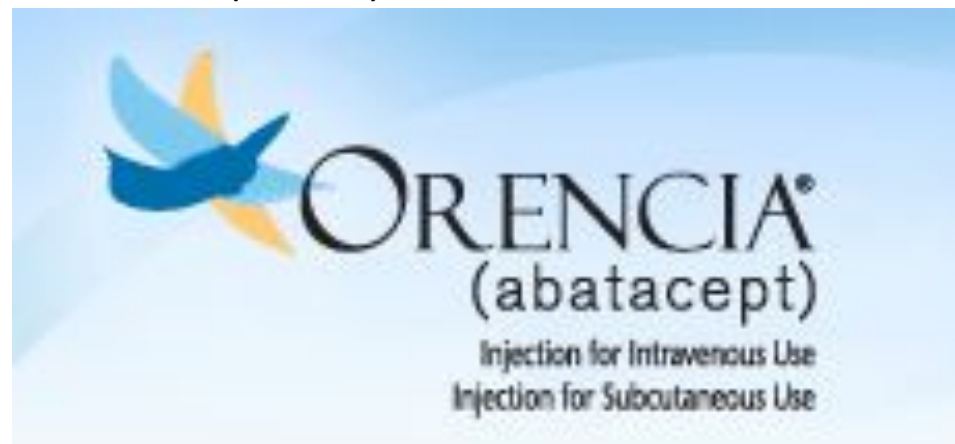
# Актемра

- 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><br>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                                                                                       |