



ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

Научно-практическая интернет-конференция

«Рациональное использование лекарственных средств в детской кардиологии»

**РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ
БАЗИСНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ
ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ**

ЧЕЛПАН Л.Л., к.м.н.

Доцент кафедры педиатрии № 1 ДонНМУ

1 декабря 2021

Парадигма фармакотерапии ЮИА

Цель – **стойкая ремиссия**

➤ «ОКНО ВОЗМОЖНОСТИ»

➤ «лечение до достижения цели»

Treat To Target

➤ оптимальное использование метотрексата

➤ рациональное использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)

➤ персонифицированная терапия

Персонафицированная терапия

- прогнозирование исходов
- прогнозирование эффективности терапии
- прогнозирование ремиссии



ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

- достижение стойкой ремиссии заболевания
- подавление воспалительных симптомов артрита и внесуставных проявлений
- предупреждение деструкции, нарушения функций и деформаций суставов
- улучшение качества жизни
- снижение риска коморбидных заболеваний

«Лечение до достижения цели»

Принципы:

- цель - достижение полной (или хотя бы частичной ремиссии)
- лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом, должно начинаться как можно раньше, желательно в течение **первых 3-х месяцев от начала болезни.**

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЮИА

- Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС)
- Глюкокортикостероиды (ГКС)
- Базисные противовоспалительные препараты (БПВП)



НПВП

оказывают симптоматические эффекты:
анальгетический и противовоспалительный
NB!!! не влияют на прогрессирование
деструкции суставов и прогноз заболевания

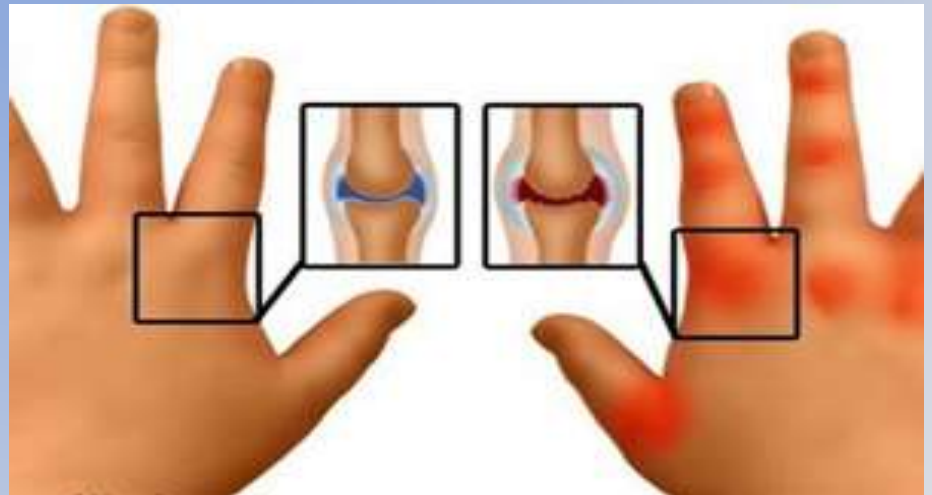


НПВП

Диклофенак натрия (2 – 4 мг/кг в 2, 3 приема)

Напроксен (10 – 20 мг/кг в 1, 2 приема)

Ибупрофен (20 – 40 мг/кг в 2, 3 приема)



ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Локальная терапия глюкокортикоидными гормонами

- снижает общую воспалительную активность, активность системных проявлений, купирует воспалительные изменения даже в непунктируемых суставах
- у большинства больных с олигоартритом предотвращает диспропорциональный рост нижних конечностей

Пульс-терапия глюкокортикоидными гормонами

- быстро подавляет активность воспалительного процесса у больных торпидных к предшествующей терапии

применяется в дозах 10-30 мг/кг/введение в течение трех последовательных дней



ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

- не являются препаратами первого ряда для длительного лечения ЮИА
- с осторожностью назначаются детям младше 5 лет и в препубертатном периоде
- назначаются в дозах 0,2-0,5 мг/кг (не выше 1 мг/кг)
- обязательно сочетаются с БПВП
- длительный прием даже в низких дозах вызывает развитие тяжелых побочных эффектов



БПВП

- патогенетически влияют на нарушения в иммунной системе
- тормозят прогрессирование деструкции суставов и улучшают прогноз заболевания



Применение БПВП - основа фармакотерапии



Недостатки БПВП

- эффективность и безопасность трудно прогнозировать
- кратковременность ремиссий, после отмены препаратов наступает обострение
- иногда деструкция суставов может прогрессировать, хотя клинически наступает ремиссия
- некоторые побочные эффекты могут быть смертельны, что требует немедленного прекращения лечения. **Необходимо тщательно контролировать лечение**

Классификация БПВП

- Иммунодепрессанты
- «Малые» иммунодепрессанты
- Генно-инженерные иммунобиологические препараты
- Ингибиторы протеанкиназ



Иммунодепрессанты

Метотрексат

Лефлуномид (Арава)

Азатиоприн

Циклофосфамид (циклофосфан)

**Циклоспорин (сандиммун, сандиммун –
неорал)**

**Микофенолата мофетил
(Селлсепт)**



Метотрексат

Является «золотым стандартом» базисной патогенетической терапии

наиболее эффективен у больных суставными вариантами ЮИА

- снижает активность болезни
- вызывает сероконверсию по РФ
- чаще назначается в стандартных дозах (10-15 мг/м²/нед) внутрь или п/к, в/м
- Пульс терапия до 50 мг/м²/нед в сочетании с фолиевой кислотой



Механизм действия метотрексата

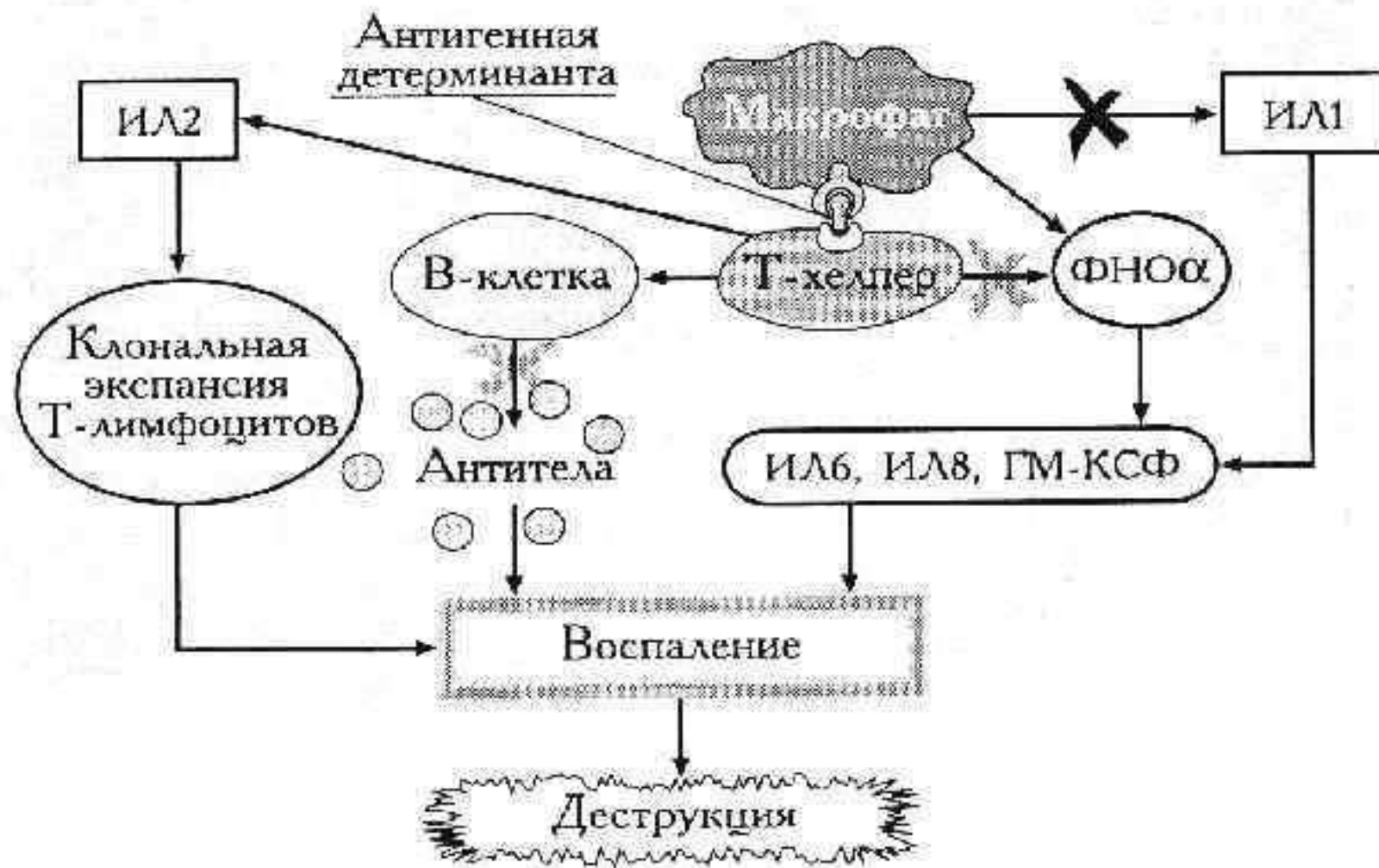




Рис. 5. Механизм действия метотрексата

Циклоспорин А (сандиммун неорал)

- снижает скорость нарастания деструктивных изменений в суставах
- купирует острый коксит, стимулирует репарацию хряща и кости при асептическом некрозе головок бедренных костей
- эффективен при переднем увеите
- позволяет снизить дозу ГК для перорального приема
- доза 3,5-5 мг/кг/сут
- эффект наступает через 1-3 мес, максимум к 6-12 мес

Циклоспорин А (сандиммун неорал)



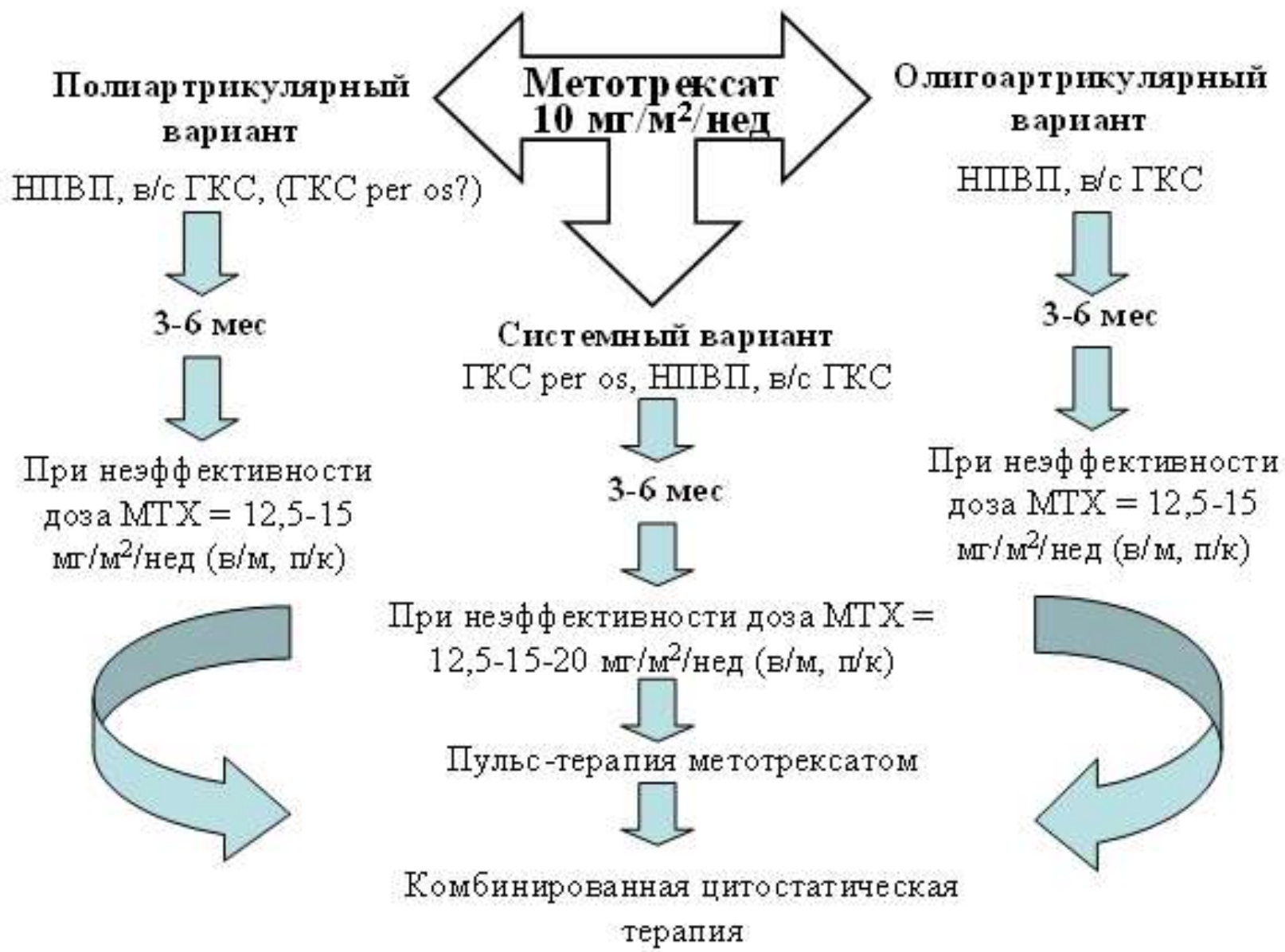
«Малые» иммунодепрессанты

Сульфасалазин

**Гидрохлорохин
(плаквенил)**

Пеницилламин (купренил)

Препараты золота



ГИБП

Биологическая терапия является альтернативной стратегией лечения ЮИА и диффузных болезней соединительной ткани.

Генно – инженерные биологические препараты направлены на точные цели – медиаторы воспаления (интерлейкины, фактор некроза опухоли).

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИБП

- моноклональные антитела
- рекомбинантные белковые молекулы
 - подавляют активность важнейших провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в патогенезе аутоиммунного воспалительного процесса
- новый точечный (таргентный) ингибитор киназ (ингибитор JAK-киназы)

ГИБП

Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа)

- Инфликсимаб (ремикейд)
- Адалимумаб (хумира)
- Этанерцепт (энбрел)
- Цертолизумаб пэгол (симзия)
- Голимумаб (симпони)

ГИБП

Моноклональное антитело к рецепторам интерлейкинов:

- К интерлейкину-6 (ИЛ-6) –тоцилизумаб (актемра)
- К интерлейкинам-12/23 – устекинумаб (стелара)
- К интерлейкину-1 (ИЛ-1) – анакинра (кинрет)

ГИБП

Анти В-клеточное моноклональное антитело

- Химерное – Ритуксимаб (мабтера)
- Человеческое – Белимумаб (бенлиста)

Блокатор КО-стимуляции Т-лимфоцитов

- Абатацепт (оренсия)

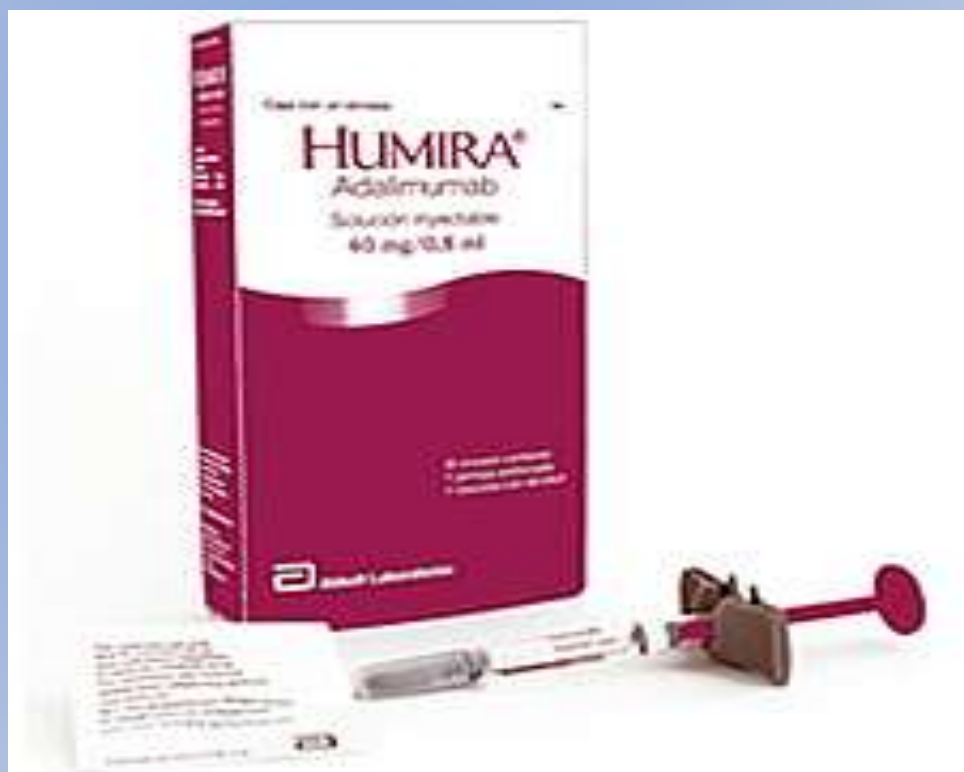
Основные препараты для проведения биологической терапии

Торговое название	Международное непатентованное название
Хумира	Адалимумаб
Селсепт	Микофеналат мофетил
Ремикейд	Инфликсимаб
Арава	Лефлуномид
Актемра	Тоцилизумаб
Мабтера	Ритуксимаб
Энбрел	Этанерцепт.

Инфликсимаб



Адалимумаб



Этанерцепт



Ритуксимаб



Абатацепт

药讯网 www.p53.cn



Тоцилизумаб



Ингибиторы протеинкиназ

Тофацитиниб (ТОФА) яквинус - низкомолекулярный химически синтезированный препарат, ингибирующий внутриклеточные «сигнальные» молекулы Янус-киназы – (JAK), так называемые якинибы (Jak inhibitors).



Побочные эффекты ГИБП

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

ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИБП

Высокая стоимость лечения!!!

В год на одного пациента, получающего ингибитор ФНО, тратится от 10 000 до 30 000 долл. США Это приводит к огромной нагрузке на бюджет системы здравоохранения в частности и страны в целом.





БИОСИМИЛЯРЫ

Биосимиляр – это биотерапевтический препарат, схожий по качеству, безопасности и эффективности с уже зарегистрированным референтным биотерапевтическим средством.

Биосимиляры по цене примерно на 30% меньше, чем исходные биопрепараты.

Но даже этого достаточно для того, чтобы получить значительную (~ 30%) долю рынка в год фирме, производителю биосимиляра и для того, чтобы общественное здравоохранение ощутило выгоды от замещения оригинального препарата биосимиляром по фармакоэкономическим критериям.

Биоаналоги

Определение по FDA

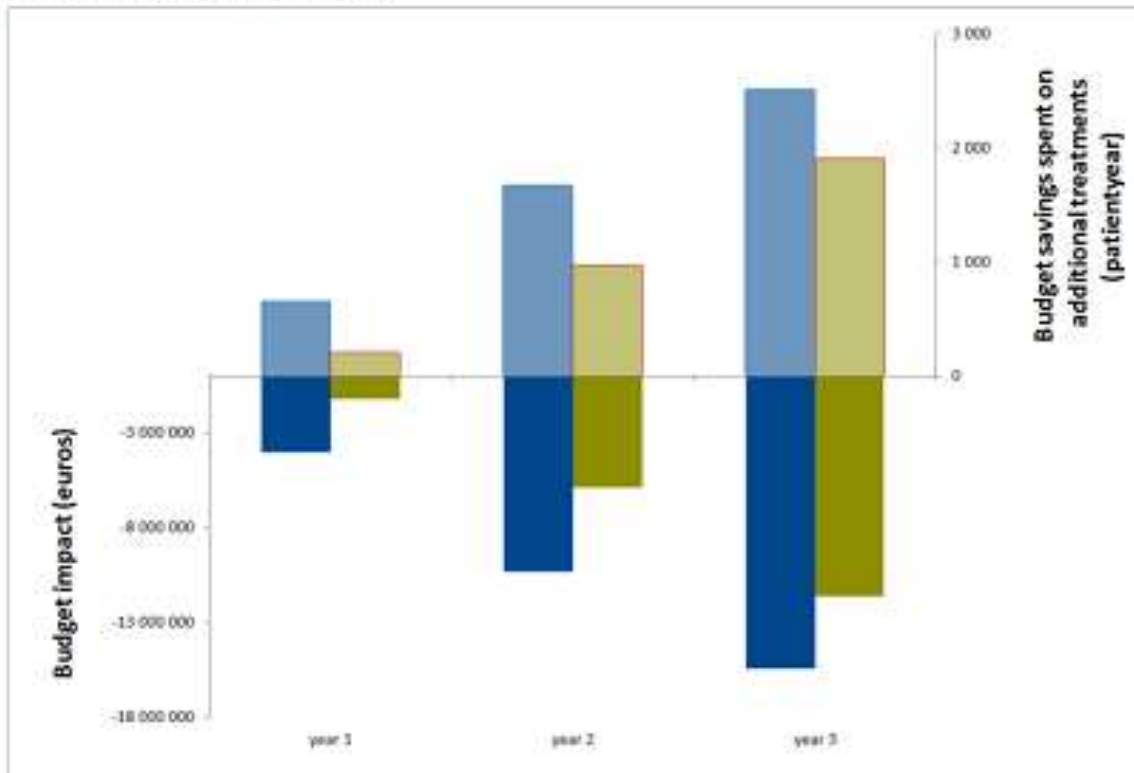
Биоаналог - это биологический препарат очень похожий на лицензированный биологический препарат в США, несмотря на незначительные различия в клинически неактивных компонентах; нет никаких клинически значимых различий между биологическим и исходным препаратом с точки зрения безопасности, чистоты и потенции препарата.

Определение по EMA

Биоаналогичный лекарственный препарат является лекарственным средством, который похож на исходное биологическое лекарственное средство. Активное вещество биоаналогичного лекарственного средства похоже на активное вещество исходного биологического лекарственного средства. Название, внешний вид и упаковка биоаналогичного лекарственного средства может отличаться от исходного биологического лекарственного средства. Он может также содержать различные вспомогательные вещества.

Результаты: в течение постепенного переключения 80% пациентов с инфликсимаба на биосимиляр инфликсимаб привело к чистой выгоде 29,8 млн. евро. В программах, в которых взаимозаменяемость препаратов была запрещена, экономия бюджетных средств составила 18,7 млн. евро.

Figure 2 Budget impact and patient year gain if budget savings were spent on reimbursement of additional biosimilar treatments



Переключение позволяет дополнительно пролечить от 1615 до 1025 пациентов в течение 3 лет в 6 странах!!!

- С 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировано 3 биоаналога ГИБП российского производства:
- ритуксимаб (Ацембия, BIOCAD)
- инфликсимаб (Инфликсимаб, BIOCAD)
- адалимумаб (Далибра, BIOCAD)

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ И ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ

Замена может происходить на разных уровнях:

- назначение БА у наивного пациента
- переключение пациента с референтного препарата на БА или между БА по медицинским и немедицинским причинам

Переключение пациента с референтного препарата на БА **является безопасным и эффективным** (Консенсус по биоаналогам 2017 г.)

Биологическая терапия в эру COVID-19

- В эпоху пандемии COVID-19 стоит вопрос о необходимости отмены ГИБТ. Точного ответа на это вопрос нет

Отмена	Не отменять
АЛЕМТУЗУМАБ	ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗЫ – (JAK)
МУРОМОНАБ- CD3	БЛОКАТОРЫ ФНО-α
РИТУКСИМАБ	ИНГИБИТОРЫ IL-1, IL-6, IL-17, IL-23



**Спасибо за
внимание!**