

Биологические базисные противоревматические препараты при РА

Институт ревматологии РАМН

Базисные противовоспалительные препараты

- Синтетические

Основная группа средств для лечения РА (**категория доказательности А**) ,
«золотой стандарт» -
метотрексат,
другие наиболее широко применяемые препараты –
лефлуномид, сульфасалазин

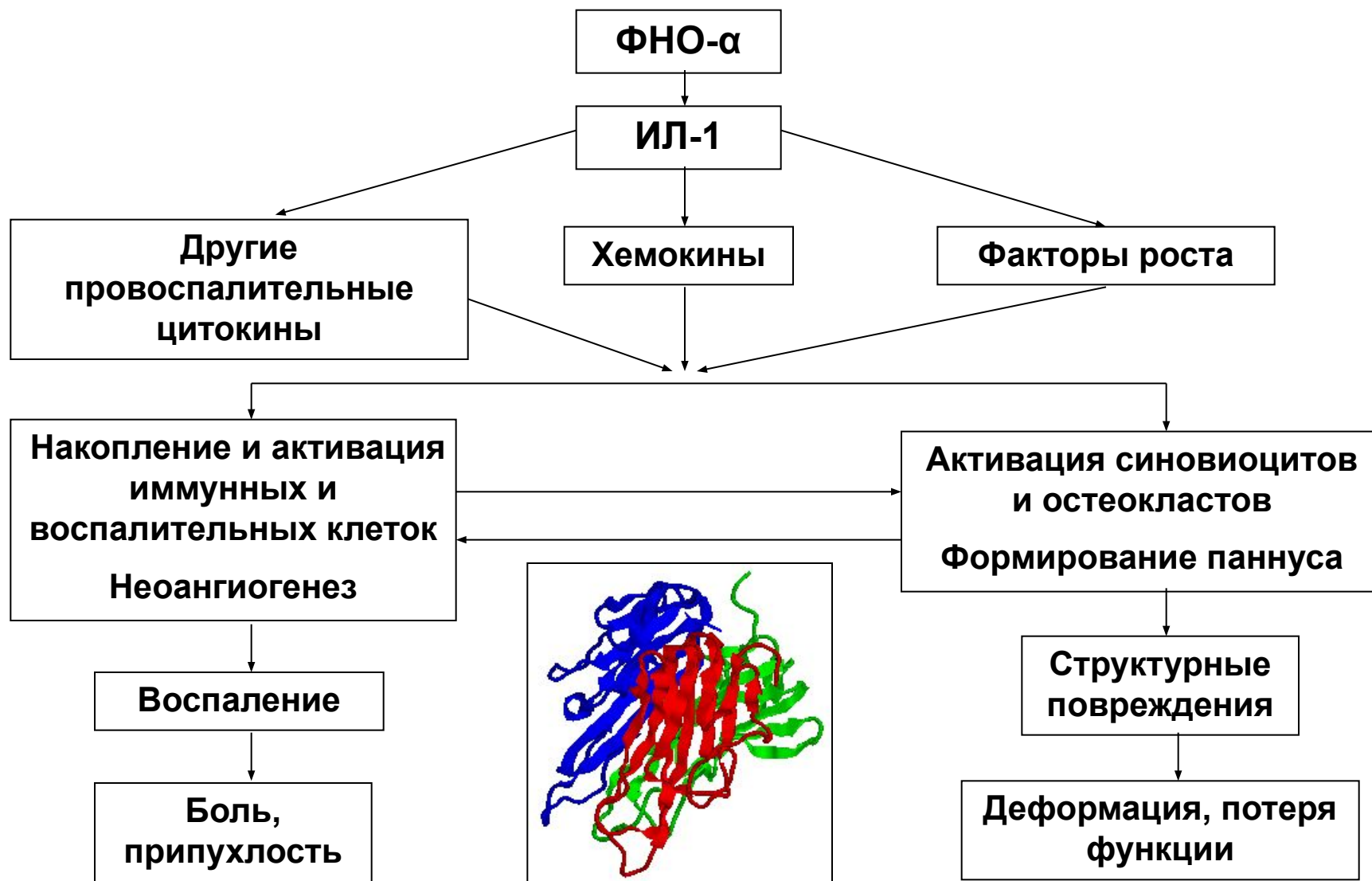
- Биологические

Применяются только при неэффективности или непереносимости метотрексата.

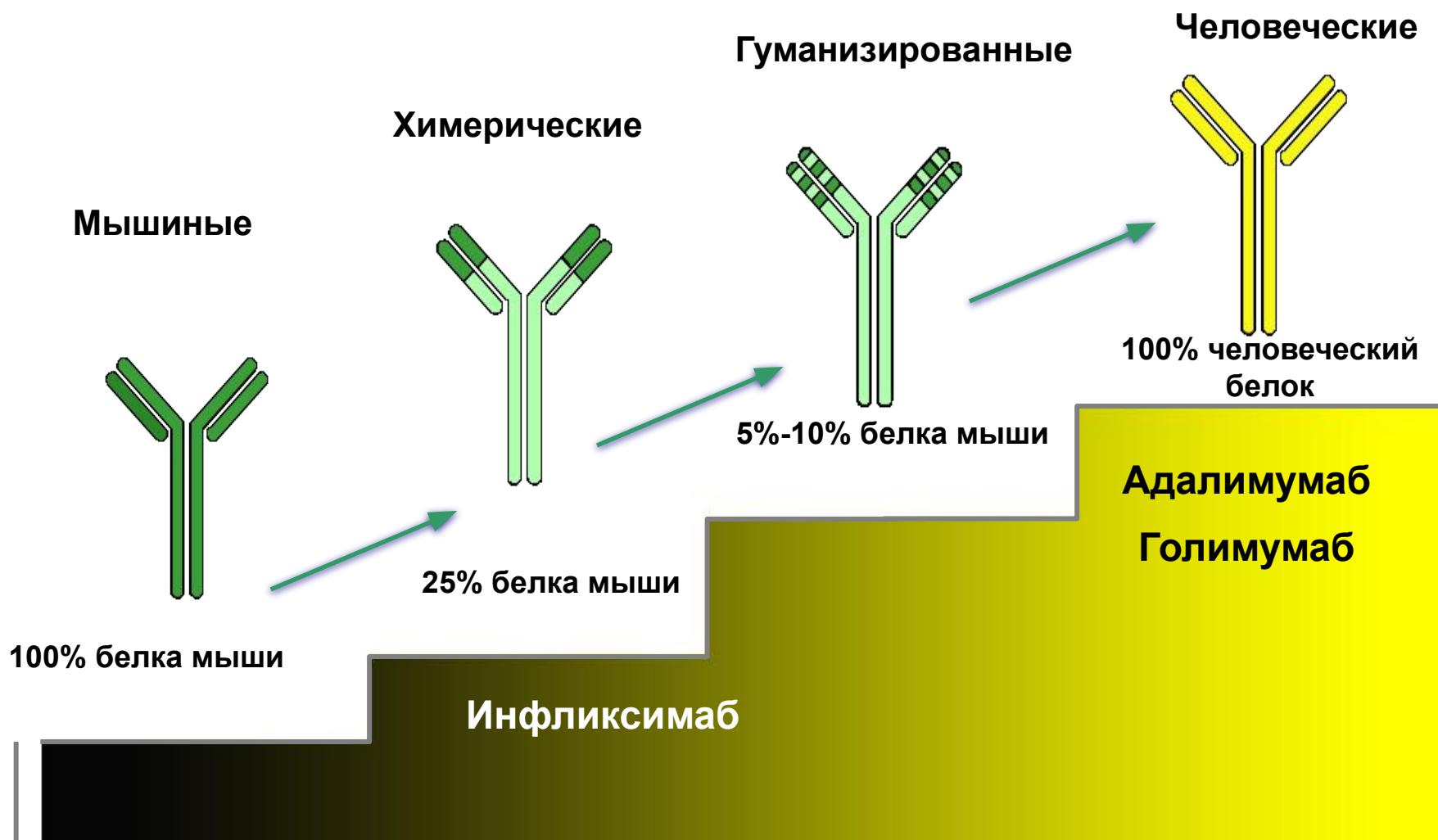
Группы:

- Моноклональные антитела :
инфликсимаб, адалимумаб и др
- Антоганисты рецепторов цитокинов:
Этанерцепт, Анакинра
- Анти В-клеточная терапия:
ритуксимаб

Роль ФНО-α в патогенезе РА



Моноклональные антитела к ФНО-α



Действие БПВП на разные звенья патогенеза РА

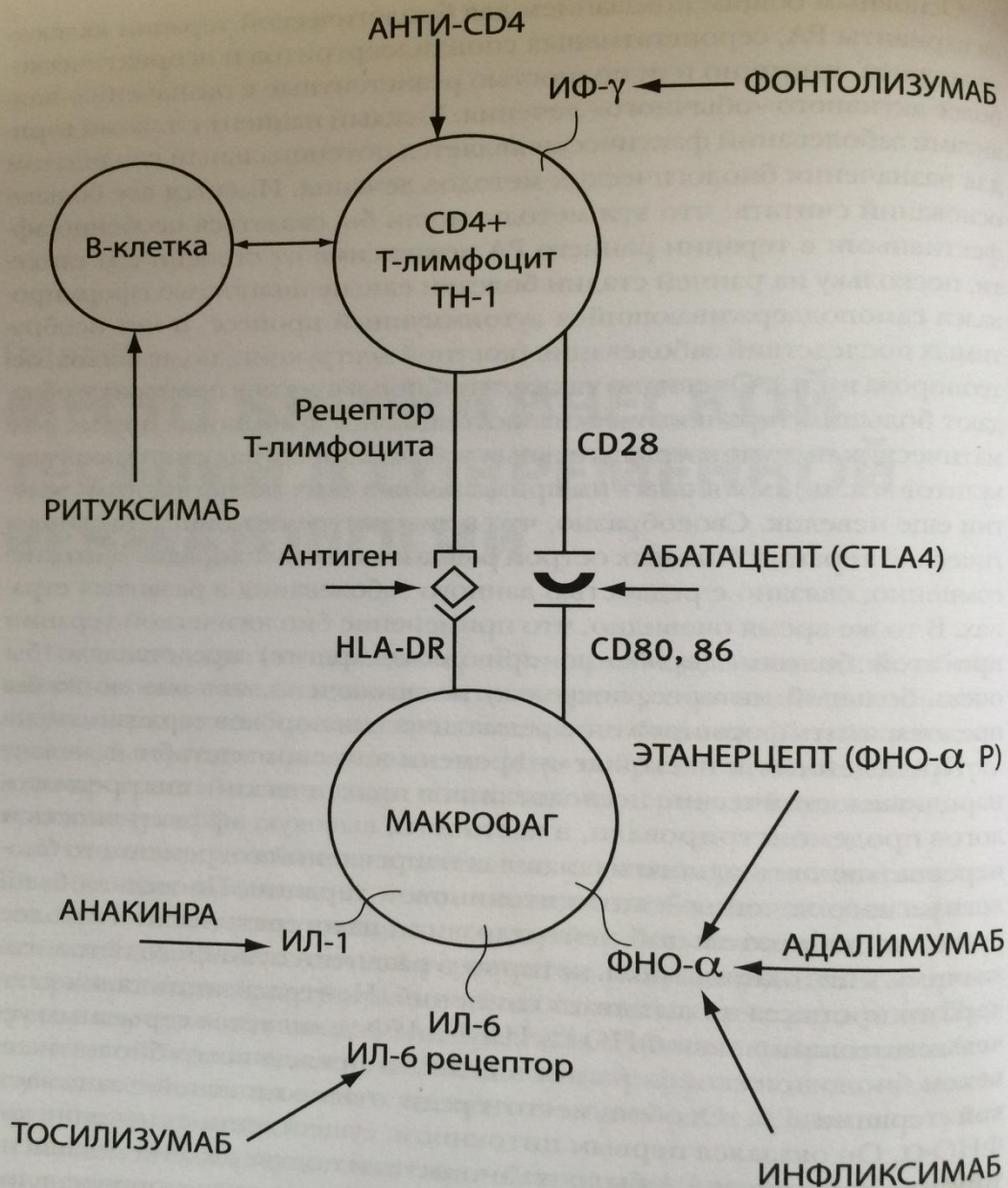
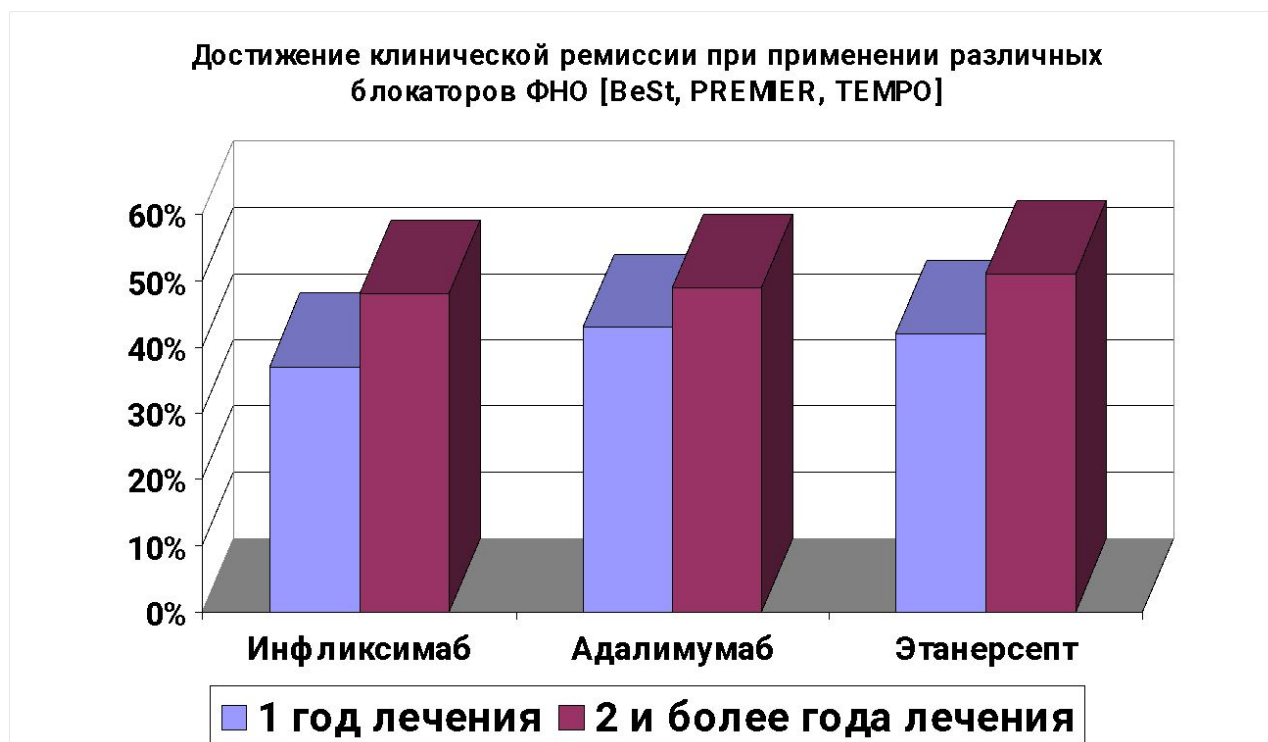


Рисунок 3. Основные механизмы

Таблица 2. Основные биологические препараты (используемые в практике и перспективные)

Название препарата	Сущность препарата	Структура белковой молекулы	Разовая доза, путь введения	Основная схема назначения
Инфликсимаб	Антитело к ФНО- α	Химерная	3–5 мг/кг, внутривенно капельно	В недели 0, 2 и 6; затем через каждые 8 нед.
Адалимумаб	Антитело к ФНО- α	Человеческая	40–80 мг, подкожно	Через 1 или (чаще) 2 нед.
Этанерцепт	Растворимые рецепторы ФНО- α	Человеческая	25 мг, подкожно	2 раза в неделю
Анакинра	Антагонисты рецепторов ИЛ-1	Человеческая	100 мг, подкожно	Ежедневно
Абатацепт	Внеклеточный домен молекулы CTLA4	Человеческая	10 мг/кг, внутривенно капельно	1-й, 15-й и 30-й дни, затем ежемесячно
Ритуксимаб	Антитело к молекуле CD20	Химерная	500–1000 мг, внутривенно капельно	2 введения с интервалом 2 нед.
Тосилизумаб	Антитело к рецептору ИЛ-6	Гуманизированная	4–8 мг/кг, внутривенно капельно	1 раз в 4 нед.* в течение 3 месяцев
Фонтолизумаб	Антитело к ИФ- γ	Гуманизированная	4–10 мг/кг, внутривенно капельно	2 инъекции** с интервалом 1 мес.

Достижение клинической ремиссии на фоне биологической терапии



- По данным рандомизированных клинических исследований, применение различных блокаторов ФНО позволяет достигнуть ремиссии у $\approx 40\%$ больных на 1 году лечения и у $\approx 50\%$ больных на 2-3 годах лечения

Консенсус Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) по биологической терапии ревматических заболеваний



Публикуется ежегодно начиная с 1999 г.

Основные положения консенсуса 2008 г.

Блокаторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт)

- **Показания:**
 - РА, ПсА, АС, полиартикулярная форма ЮА (АДА, ЭТА)
 - У большинства больных блокаторы ФНО назначаются в комбинации с метотрексатом, но также могут комбинироваться с другими БПВП, такими как лефлуномид, сульфасалазин
 - АДА и ЭТА 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
- **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)

Основные положения консенсуса 2008 г.

Блокаторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт) - 2

- **Продолжительность и выраженность ответа на лечение:**
 - Может наблюдаться потеря клинического эффекта, при этом недостаточный ответ на один блокатор ФНО не исключает развитие хорошего ответа на другой (B, D)
 - при первичной неэффективности одного препарата хороший ответ на другой менее вероятен
 - При непереносимости одного из блокаторов ФНО может быть ответ на другой, но риск непереносимости выше (B, D)
 - Оптимальная схема лечения больных, не отвечающих на блокаторы ФНО, пока не разработана (A)
- **Структурные изменения:**
 - Блокаторы ФНО замедляют или прекращают рентгенологическое прогрессирование при РА, даже у некоторых пациентов, не ответивших на лечение по клиническим параметрам (A)
- **Фармакоэкономика:**
 - Блокаторы ФНО экономически эффективны в социальной перспективе, но это сильно зависит от конкретной ситуации в обществе (B)

Основные предосторожности при назначении блокаторов ФНО

- *Инфекции:*
 - Туберкулез (обязательный скрининг)
 - Гепатит В (обязательный скрининг)
 - Серьезные бактериальные инфекции (мягкие ткани, суставы, кожа)
- *Аутоиммунные реакции:*
 - Продукция антител к препарату
 - Волчаночноподобный и др. синдромы
- *Редкие события:*
 - Цитопении
 - Оппортунистические инфекции (лишериоз, микобактериальные инфекции, кокцидиомикоз, гистоплазмоз)
 - Демиелинизирующие синдромы
 - Интерстициальное поражение легких
 - Псориаз
- *Противоречивые данные:*
 - Прогрессирование сердечной недостаточности при РА
 - Развитие новообразований
 - Беременность, патология плода

Препараты «второго ряда» биологической терапии

- Анакинра
 - Абатасепт
 - Ритуксимаб
- Назначаются больным РА с неадекватным ответом на блокаторы ФНО или невозможностью их применения