



www.printo.it/pediatric-rheumatology/AM/intro

Դեղորայքային բուժում

Տարբերակ 2016

13. Կենսաբանական դեղեր

Վերջին մի քանի տարիներում նոր հեռանկարներ են բացվել նոր նյութերով, որոնք հայտնի են որպես կենսաբանական դեղեր: Բժիշկներն օգտագործում են այս տերմինը որոշակի դեղերի համար՝ ստացված կենսաբանական ինժեներիայի ճանապարհով, որոնք ի տարբերություն Մետոտրեքսատի և Լեֆլյունոմիդի, հիմնականում ուղղված են սպեցիֆիկ մոլեկուլների դեմ (Ուռուցքի քայքայման գործոն կամ TNF, ինտերլեյկին 1 և 6, T բջիջների ռեցեպտորների անտագոնիստներ): Կենսաբանական դեղերը ճանաչվել են որպես ՅԻԱ-ին բնորոշ բորբոքային պրոցեսը արգելափակող կարևոր միջոցներ: Այժմ գոյություն ունեն բազմաթիվ կենսաբանական դեղեր, որոնք հատուկ հաստատված են ՅԻԱ-ի համար:

Կենսաբանական դեղերը շատ թանկարժեք են: Ստեղծվել են բազմաթիվ դեղերի բիոնմանակները (Biosimilars), այնպես որ արտոնագրի ժամկետի ավարտի դեպքում, նմանակ դեղերը ավելի ցածր արժեքով հասանելի կլինեն:

Ընդհանուր առմամբ բոլոր կենսաբանական դեղերը ենթադրում են ինֆեկցիայի բարձր ռիսկ: Հետևաբար կարևոր է պնդել, որ հիվանդը/ ծնողը լինեն տեղեկացված և կատարեն կանխարգելիչ միջոցառումներ, ինչպիսիք են պատվաստումները (իմանալով, որ կենդանի թուլացված պատվաստանյութերը խորհուրդ են տրվում միայն բուժումը սկսելուց առաջ, մինչդեռ այլ պատվաստումներ կարելի է կատարել բուժման ընթացքում): Տուբերկուլյոզի սկրինինգը (տուբերկուլյոզի մաշկային թեսթը կամ PPD) նույնպես պարտադիր է նրանց համար, ովքեր պատրաստվում են ստանալ բուժում կենսաբանական դեղերով: Սովորաբար, երբ սկսվում է որևէ ինֆեկցիա, կենսաբանական դեղերով բուժումն անմիջապես

դադարեցվում է: Սակայն դադարեցումը նախօրոք պետք է քննարկվի բուժող բժշկի հետ յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքի համար:

Տեղեկությունը ուռուցքի հետ կապի մասին, տես՝ հակա- TNF բաժնում ստորև:

Հղիության ընթացքում կենսաբանական դեղերի օգտագործման մասին տեղեկությունները շատ սահմանափակ են, բայց սովորաբար խորհուրդ է տրվում դադարեցնել դեղի ընդունումը, բայց կրկին խորհուրդ է տրվում յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքի գնահատումը: Այլ կենսաբանական դեղերի օգտագործման դեպքում ռիսկը գրեթե նույնն է, ինչ որ հակա-TNF-վ բուժման դեպքում, որը քննարկվել է: Ինչևիցէ, նման բուժում ստացող և հսկվող հիվանդների քանակությունը փոքր է: Բուժման ընթացքում դիտվող որոշ բարդություններ, ինչպիսին է Մակրոֆագների Ակտիվացման Համախտանիշը՝ ավելի շատ պայմանավորված է հիմնական հիվանդությամբ (Համակարգային ՅԻԱ-ը Մակրոֆագների Ակտիվացման Համախտանիշի համար), քան բուժումով: Ցավոտ ներարկումները, որոնք բերում են բուժման դադարեցման, առավել հաճախ դիտվում են Անակինրայի դեպքում: Անաֆիլակտիկ ռեակցիաներ հիմնականում լինում են ներերակային ներարկումների ժամանակ:

13.1 Հակա-TNF դեղեր

Հակա-TNF դեղերը ընտրողաբար արգելակում են TNF-ը: Դրանք կիրառվում են առանձին, կամ Մետոտրեքսատի հետ և արդյունավետ են հիվանդների մեծ մասի համար: Դրանք ազդում են բավական արագ և անվտանգ են առնվազն բուժման մի քանի տարիների ընթացքում (տես՝ անվտանգություն բաժինը ստորև): Ինչևիցէ, անհրաժեշտ է ավելի երեկարատև հսկողություն՝ հնարավոր երկարաժամկետ կողմնային ազդեցությունները հաստատելու համար: ՅԻԱ-ի համար օգտագործվող կենսաբանական դեղերը՝ ներառյալ TNF պաշարիչները, ամենալայն կիրառություն ունեցողներն են և իրարից տարբերվում են ներմուծման եղանակներով և հաճախականությամբ: Էթաներսեպտը նշանակվում է ենթամաշկային եղանակով, 1 կամ 2 շաբաթը մեկ անգամ, Ադալիմումաբը՝ ենթամաշկային, 2 շաբաթը մեկ անգամ և Ինֆլիքսիմաբը՝ ներերակային, ամիսը մեկ անգամ ներարկումների ձևով: Մյուսները դեռ հետազոտման փուլում են (օր. Գոլիմումաբը և

Ցերտոլիզումաբը)

Սովորաբար Հակա-TNF դեղերը օգտագործվում են ՅԻԱ-ի գրեթե բոլոր ենթաձևերի համար, բացառությամբ Համակարգայի ՅԻԱ-ի, որի դեպքում այլ կենսաբանական դեղեր են կիրառվում, ինչպիսիք են հակա IL-1-ը(Անակինրա և Կանակինումաբ) և հակա IL-6-ը (Տոցիլիզումաբ): Կայուն օլիգոարթրիտը որպես կանոն չի բուժվում կենսաբանական դեղերով: Այս դեպքերում որպես երկրորդ մակարդակի դեղորայք, կենսաբանական դեղերը պետք է նշանակվեն բժկական խիստ հսկողությամբ:

Բոլոր դեղերն ունեն հզոր հակաբորբոքային ազդեցություն, որը պահպանվում է ամբողջ ընդունման ընթացքում: Կողմնային ազդեցությունները դրսևորվում են ինֆեկցիաների՝ առանձնապես տուբերկուլյոզի նկատմամբ բարձր զգայնությամբ:

Լուրջ ինֆեկցիաների առկայությունը բուժման ընդհատման ցուցում է: Որոշ հազվակի դեպքերում բուժումը կարող է բերել արթրիտից տարբեր այլ աուտոիմուն հիվանդությունների զարգացման: Չկան ապացույցներ, որ բուժումը կարող է բարձրացնել ուռուցքային հիվանդությունների հաճախականությունը երեխաների մոտ:

Շատ տարիներ առաջ, Սևնդի և Դեղերի Ընդունման կազմակերպությունը թողարկեց նախազգուշացում, ուռուցքների հնարավոր աճի(հատկապես լիմֆոմաների) մասին՝ կապված այս դեղերի երկարատև օգտագործման հետ: Չկա գիտական ապացույց, որ այդ ռիսկը ռեալ է, չնայած կա նաև ենթադրություն, որ աուտոիմուն հիվանդությունները, հենց իրենք, կապված են չարորակ նորագոյացությունների հաճախության թեթևակի բարձրացման հետ(ինչպես դա պատահում է մեծահասակների մոտ): Կարևոր է, որ բժիշկները քննարկեն հիվանդների ընտանիքների հետ այս դեղերի օգտագործման հետ կապված ռիսկերն ու առավելությունները:

Քանի որ TNF-պաշարիչների փորձը դեռևս սոր է, իրական երկարաժամկետ անվտանգության տվյալներ ներկայումս չկան:

13.1.1 Էթաներսեպտ

Նկարագրությունը Էթաներսեպտը TNF ռեցեպտորների պաշարիչ է, որը նշանակում է, որ դեղը խոչընդոտում է TNF-ի կապմանը իր ռեցեպտորի հետ, այդպիսով արգելակելով կամ թուլացնելով բորբոքային պրոցեսը, որն ընկած է Յուվենիլ Իդիոպաթիկ Արթրիտի հիմքում:

Դոզան / Նշանակման եղանակները Էթաներստատը նշանակվում է ենթամաշկային ներարկումների ձևով, կամ շաբաթը մեկ անգամ (0,8մգ/կգ-առավելագույնը՝ 50մգ/շաբաթական), կամ շաբաթը 2 անգամ (0,4 մգ, առավելագույնը՝ 25մգ, շաբաթը 2 անգամ). կարելի է հաճնարարել ներարկումների կատարումը հիվանդին կամ նրա ընտանիքի անդամներին:

Կողմնային ազդեցությունները Կարող են ի հայտ գալ տեղային ռեակցիաներ (կարմիրություն, քոր, այտուց) ներարկման տեղում, բայց սովորաբար դրանք կարճատև են և մեղմ արտահայտված:

Ցուցումները հիմնական մակական ռևմատիկ հիվանդությունների ժամանակ Յուվենիլ Իդիոպատիկ Արթրիտի պոլիարտիկուլյար ձևի դեպքում այն երեխաների մոտ, ովքեր չեն պատասխանում այլ դեղերին, օրինակ՝ Մետոտրեքսատին:Այն օգտագործվում է (առանց ճշգրիտ ապացուցված տվյալների) ՅԻԱ-ի հետ կապակցված ուլտրախիթի բուժման համար, այն դեպքերում, երբ Մետոտրեքսատը և տեղային ստերոիդներով բուժումը անարդյունավետ են:

13.1.2 Ինֆլիքսիմաբ

Նկարագրությունը Ինֆլիքսիմաբը քիմերիկ (դեղի մի մասնիկը վերցված է մկան սպիտակուցից) մոնոկլոնալ հակամարմին է: Մոնոկլոնալ հակամարմինները կապվում են TNF-ի հետ՝ այդպիսով արգելակելով կամ թուլացնելով բորբոքային պրոցեսը, որն ընկած է Յուվենիլ Իդիոպատիկ Արթրիտի հիմքում:

Դոզան / Նշանակման եղանակները Ինֆլիքսիմաբը նշանակվում է ներերակային ներարկումների ձևով, սովորաբար ամեն ճշաբաթ մեկ անգամ (6մգ/կգ յուրաքանչյուր ներարկում) և և զուգորդվում է Մետոտրեքսատի հետ՝ պակասացնելու համար կողմնային ազդեցությունները:

Կողմնային ազդեցությունները Ներարկման ընթացքում կարող են առաջանալ տարբեր ծանրության ակտիվ ռեակցիաներ (շնչառության դժվարացում, մաշկի վրա կարմիր ցան, քոր), որոնք հեշտությամբ բուժվում են, կամ ծանր ակտիվ ռեակցիաներ (արյան ճնշման անկում) և շոկի առաջացման վտանգ: Այս ակտիվ ռեակցիաների առաջացումն ավելի հավանական է առաջին ներարկումից հետո և պայմանավորված է դեղանյութի մոլեկուլների նկատմամբ հակամարմինների առաջացումով. այդ մոլեկուլները ստանում են մկներից, փաստորեն օրգանիզմում դրանց նկատմամբ իմունիտետ է առաջանում: Ավելի փոքր դոզաների օգտագործումը

(Յմգ/կգ մեկ ներարկման համար), չնայած արդյունավետ է, բայց կապված է կողմնային երևույթների ավելի մեծ հավանականության հետ, որոնք նույնպես կարող են լուրջ բնույթ կրել:

Ցուցումները հիմնական մանկական ռևմատիկ հիվանդությունների ժամանակ Ինֆլիքսիմաբը հաստատված չի Յուվենիլ Իդիոպաթիկ Արթրիտի համար և կիրառվում է գրանցումից դուրս (այսինքն դեղի պիտակի վրա բացակայում է նշում ՅԻԱ-ի ժամանակ օգտագործելու համար):

13.1.3 Ադալիմումաբ

Նկարագրությունը Ադալիմումաբը մարդկային մոնոկլոնալ հակամարմին է: Մոնոկլոնալ հակամարմինները կապվում են TNF-ի հետ, այդպիսով արգելակելով կամ թուլացնելով բորբոքային պրոցեսը, որն ընկած է Յուվենիլ Իդիոպաթիկ Արթրիտի հիմքում:

Դոզան / նշանակման եղանակները Նշանակվում է եմթամաշկային ներարկումների ձևով 2 շաբաթը մեկ անգամ(24մգ քառակուսի մետրին հաշվարկով, մեկ ներարկման համար, առավելագույնը՝ 40մգ մեկ ներարկման համար), սովորաբար զուգակցում են Մետոտրեքսատի հետ:

Կողմնային ազդեցությունները Կարող են ի հայտ գալ տեղային ռեակցիաներ(կարմիրություն, քոր, այտուց) ներարկման տեղում, բայց սովորաբար դրանք կարճատև են և մեղմ արտահայտված:

Ցուցումները հիմնական մանկական ռևմատիկ հիվանդությունների ժամանակ Յուվենիլ Իդիոպաթիկ Արթրիտի պոլիարտիկուլյար ձևի դեպքում այն երեխաների մոտ, ովքեր չեն պատասխանում այլ դեղերին, օրինակ՝ Մետոտրեքսատին:Այն օգտագործվում է (առանց ճշգրիտ ապացուցված տվյալների) ՅԻԱ-ի հետ կապակցված ուլտիտի բուժման համար, այն դեպքերում, երբ Մետոտրեքսատը և տեղային ստերոիդներով բուժումը անարդյունավետ են:

13.2 Այլ կենսաբանական դեղեր

13.2.1 Աբաթասեպտ

Նկարագրությունը Աբաթասեպտը տարբեր մեխանիզմներով ազդում է մի մոլեկուլի վրա (CTLA4lg), որը կարևոր դեր ունի T լիմֆոցիտ կոչվող արյան սպիտակ բջիջների ակտիվացման մեջ: Ներկայումս այն օգտագործվում է պոլիարթրիտ ունեցող երեխաների

բուժման համար, ովքեր չեն պատասխանում Մետոտրեքսատին կամ այլ կենսաբանական դեղերի:

Դոզան / նշանակման եղանակները Աբաթասեպտը նշանակվում է ներերակային, հիվանդանոցում, ամիսը մեկ անգամ(10մգ/կգ յուրաքանչյուր ներարկման համար) Մետոտրեքսատի հետ միասին՝ կողմնային ազդեցությունները պակասացնելու նպատակով: Ուսումնասիրվում են Աբաթասեպտի ենթամաշկային ներարկումները նույն ցուցումներով:

Կողմնային ազդեցությունները Մինչ այժմ արտահայտված կողմնային ազդեցություններ չեն նկատվել:

Ցուցումները հիմնական մակական ռևմատիկ հիվանդությունների ժամանակ Յուվենիլ Իդիոպաթիկ Արթրիտի պոլիարտիկուլյար ձևի դեպքում այն երեխաների մոտ, ովքեր չեն պատասխանում այլ դեղերին, օրինակ՝ Մետոտրեքսատին կամ հակա -TNF դեղերին :

13.2.2 Անակինրա

Նկարագրությունը Անակինրան բնական մոլեկուլի (IL-1 ռեցեպտորի անտագոնիստ) վերակոմբինացված տարբերակն է, որն ազդում է IL-1-ի վրա՝ արգելակելով բորբոքային պրոցեսը, մասնավորապես Համակարգային Յուվենիլ Իդիոպաթիկ Արթրիտի և աուտոբորբոքայի սինդրոմների, ինչպես օրինակ Կրիոպիրին կապակցված համախտանիշի (CAPS) ժամանակ:

Դոզան / նշանակման եղանակները Անակինրան նշանակվում է ենթամաշկային ճանապարհով ամեն օր(սովորաբար 1-2մգ/կգ, մինչև 5մգ/կգ որոշ ցածր քաշով երեխաների համար, ավելի հազվադեպ 100մգ-ից ոչ ավել օրական դոզայով) Համակարգային Յուվենիլ Իդիոպաթիկ Արթրիտի ժամանակ:

Կողմնային ազդեցությունները Կարող են ի հայտ գալ տեղային ռեակցիաներ (կարմիրություն, քոր, այտուց) ներարկման տեղում, բայց սովորաբար դրանք կարճատև են և մեղմ արտահայտված: Բուժման լուրջ կողմնային ազդեցություններ հազվադեպ են հանդիպում. դրանցից են որոշ ինֆեկցիաներ, հեպատիտներ և Համակարգային ՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ՝ նաև Մակրոֆագների Ակտիվացման Համախտանիշը:

Ցուցումները հիմնական մակական ռևմատիկ հիվանդությունների ժամանակ Դեղը ցուցված է Կրիոպիրին կապակցված Պարբերական Տենդ (CAPS) ունեցող հիվանդների մոտ, սկսած 2 տարեկանից:Այն հաճախ օգտագործվում է չհաստատված կարգով(այսինքն բուժման

ցուցում չունի) կորտիկոստերոիդ կախյալ Յուվենիլ Բրոնխաթիկ Արթրիտով հիվանդների մոտ և որոշ այլ աուտոբրբոքային հիվանդությունների ժամանակ:

13.2.3 Կանակինոլմաբ

Նկարագրությունը Կանակինոլմաբը ինտերլեյկին 1 (IL1) կոչվող մոլեկուլին բնորոշ երկրորդ սերնդի մոնոկլոնալ հակամարմին է և այդ պատճառով ճնշում է բորբոքային պրոցեսը, մասնավորապես Համակարգային Յուվենիլ Բրոնխաթիկ Արթրիտի և որոշ աուտոբրբոքային հիվանդությունների՝ ինչպես օրինակ Կրիոպիրին կապակցված համախտանիշի (CAPS) ժամանակ:

Դոզան / նշանակման եղանակները Կանակինոլմաբը նշանակվում է ենթամաշկային ճանապարհով ամիսը 1 անգամ (4մգ/կգ յուրաքանչյուր ներարկման համար) Համակարգային Յուվենիլ Բրոնխաթիկ Արթրիտի ժամանակ:

Կողմնային ազդեցությունները Կարող են ի հայտ գալ տեղային ռեակցիաներ(կարմիրություն, քոր, այտուց) ներարկման տեղում, բայց սովորաբար դրանք կարճատև են և մեղմ արտահայտված:

Ցուցումները հիմնական մակական ռևմատիկ հիվանդությունների ժամանակ Այս դեղը վերջերս հաստատվել է կորտիկոստերոիդ կախյալ Համակարգային Յուվենիլ Բրոնխաթիկ Արթրիտով հիվանդների և Կրիոպիրին կապակցված համախտանիշով (CAPS) երեխաների մոտ:

13.2.4 Տոցիլիզումաբ

Նկարագրությունը Տոցիլիզումաբը մոնոկլոնալ հակամարմին է՝ բնորոշ ինտերլեյկին 6 (IL6) մոլեկուլին. այն ճնշում է բորբոքային պրոցեսը, մասնավորապես Համակարգային Յուվենիլ Բրոնխաթիկ Արթրիտի ժամանակ:

Դոզան / նշանակման եղանակները Տոցիլիզումաբը նշանակվում է ներերակային ճանապարհով և կատարվում է հիվանդանոցային պայմաններում: Համակարգայի ՅԻԱ-ի դեպքում այն նշանակվում է 15 օրը մեկ (8մգ/կգ հաշվարկով 30կգ և ավելի քաշ ունեցողների համար կամ 12մգ/կգ 30 -ից պակաս քաշի դեպքում) և սովորաբար տրվում է Մետոտրեքսատի կամ կորտիկոստերոիդների հետ:Ոչ համակարգային ՅԻԱ-ի պոլիարտիկուլյար ընթացքի դեպքում Տոցիլիզումաբը նշանակվում է 4 շաբաթը 1 անգամ (8մգ/կգ

հաշվարկով 30կգ և ավելի քաշ ունեցողների համար կամ 10մգ/կգ` 30-ից պակաս քաշի դեպքում):

Կողմնային ազդեցությունները Կարող են առաջանալ ընդհանուր ավերգիկ ռեակցիաներ:Այլ լուրջ կողմնային ազդեցություններ հազվադեպ են հանդիպում` որոշ դեպքերում հեպատիտներ, իսկ Համակարգային ՅԻԱ-ով հիվանդների մոտ` Մակրոֆագների Ակտիվացման Համախտանիշ:Երբեմն դիտվում են լյարդային ֆերմենտների (տրանսամինազների) շեղումներ, արյան սպիտակ բջիջների (լեյտրոֆիլների) կամ թրոմբոցիտների քանակի պակասում, ինչպես նաև ճարպերի քանակի փոփոխություններ:

Ցուցումները հիմնական մակական ռևմատիկ հիվանդությունների ժամանակ Այս դեղը վերջերս հաստատվել է կորտիկոստերոիդ կախյալ Համակարգային Ցուլվենիլ Բդիոպաթիկ Արթրիտով, ինչպես նաև պոլիարտրիկուլյար Ցուլվենիլ Բդիոպաթիկ Արթրիտով հիվանդների համար, ովքեր պատասխան չեն տալիս այլ դեղորայքներին` ինչպիսին է Մետոտրեքսատը:

13.3 Այլ կենսաբանական դեղեր, որոնք մատչելի են կամ գտնվում են հետազոտման փուլում:

Կան այլ կենսաբանական դեղեր, ինչպիսիք են Ռիլունասեպտը (հակա IL-1ենթամաշկային ներարկման), Ռիտուքսիմաբը (anti-CD20 ներերակային ներարկման), Տոֆացիտինիբ (JAK-3 արգելակողներ` հաբերի տեսքով) և այլ դեղեր, որոնք օգտագործվում են մեծահասակների որոշ ռևմատիկ հիվանդությունների ժամանակ և միայն փորձնական ` երեխաների համար:Դրանց արդյունավետությունը և անվտանգությունը գնահատող հետազոտությունները ընթացքի մեջ են կամ կսկսվեն մոտակա տարիների ընթացքում:Ներկայումս երեխաների մոտ դրանց օգտագործման տեղեկությունները շատ սահմանափակ են:

Նորանոր դեղեր են ստեղծվում Մանկական Ռևմատոլոգիական Միջազգային Փորձարկումների Կազմակերպության (PRINTO) և Մանկական Ռևմատոլոգիական Համագործակցական Հետազոտական Խմբի (PRCSG at www.prcsg.org) դեղագործական ընկերություններում և կլինիկական հետազոտողների կողմից: PRINTO և PRCSG ներգրավված են պրոտոկոլների , հիվանդության պատմությունների, վերանայման, տվյալների հավաքագրման, տվյալների վերլուծման և բժշկական գրականությունում

հաշվետվության մեջ:

Մինչև ձեր բժիշկը իրավունք կունենա նշանակել նոր դեղամիջոց, պետք է մանրամասն ստուգվի դրա անվտանգությունը և հիվանդին բուժելու կարողությունը կլինիկական փորձերով: Սովորաբար դեղի օգտագործումը երեխաների մոտ հաջորդ քայլն է մեծահասակների մոտ դրանց օգտագործումից հետո, հետևաբար որոշ դեղեր կարող են կիրառվել միայն մեծահասակների մոտ: Թուլյատրելի դեղորայքների աճի հետ զուգահեռ նվազում են առանց գրանցման դեղերի օգտագործումը: Դուք կարող եք օգնել նոր դեղերի զարգացմանը՝ մասնակցելով կլինիկական փորձերին:

Ավելի շատ տեղեկատվություն կարող եք գտնել հեռույալ կայքերում.

PRINTO www.printo.it; <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/>

PRCSG www.prcsg.org

Ընթացքում գտնվող կլինիկական փորձեր

www.clinicaltrialsregister.eu/

www.clinicaltrials.gov

Եվրոպայում երեխաների համար նոր դեղորայքի զարգացման համաձայնեցված պլաններ

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129