



*ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет Министерства  
здравоохранения Российской Федерации*

# Особенности эффектов ингибирования интерлейкина-6 у пациентов с разными подтипами ЮИА

*М.М. Костик*

*28.05.2020 г.*

презентация подготовлена при финансовой поддержке АО "Рош Москва"-официального дистрибьютора "Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд." Швейцария.

# Соотношение частоты категорий ЮИА (ILAR классификация)

	Частота %	Возраст начала	Пол
Системный артрит	4-17	Без возрастного предпочтения	Ж= М
Олигоартрит	27-56	Ранний возраст; пик - 2-4 года	Ж>>>М
RF + полиартрит	2-7	Старший дет.возраст, подростки	Ж>>М
RF - полиартрит	11-28	2-фазное распределение 1-й пик 2-4 года; 2-й пик 6-12 лет	Ж>> М
Артрит с энтезитом	3-11	Старший дет.возраст, подростки	М>>Ж
Псориатический артрит	2-11	2-фазное распределение 1-й пик 2-4 года; 2-й пик 9-11 лет	Ж > М
Недифференцированный артрит	11-21		

**Ravelli A. Lancet 2007;369 :767-78**

ЮИА (ранее известный как ювенильный ревматоидный артрит) – это группа артритов неизвестной этиологии, развивающихся у детей в возрасте до 16 лет, длительностью > 6 недель\*<sup>1</sup>  
 Распространенность ЮИА варьирует от 16 до 150 случаев на 100 000 детей<sup>2</sup>

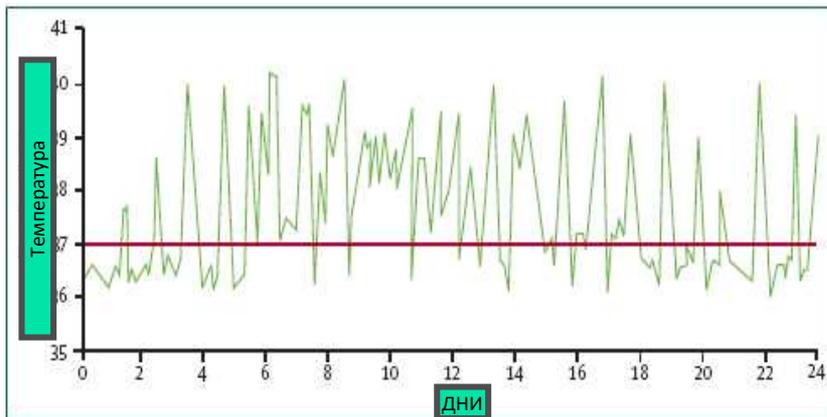
# Клинический диагноз сЮИА: клиничко-лабораторные проявления

- Артрит одного или более суставов на фоне/или с предшествующей лихорадкой продолжительностью как минимум 2 недели, которая возникала ежедневно в течение по меньшей мере 3 дней (что было зафиксировано документально), сопровождающийся одним или более из нижеперечисленных симптомов<sup>1</sup>:
  - быстро проходящая (непостоянная) эритематозная сыпь;
  - генерализованная лимфаденопатия;
  - гепатомегалия и/или спленомегалия;
  - серозит.

Температура<sup>2</sup>

Сыпь<sup>2</sup>

Серозит<sup>2</sup>



## Внесуставные (системные) проявления сЮИА

### Частые

Лихорадка

Сыпь

Артралгия/артрит

Миалгия

Генерализованная лимфаденопатия

Гепатоспленомегалия

Перикардит

### Редкие

Амилоидоз

Миокардит

Вальвулит

Паренхиматозное заболевание  
лёгких

Поражение глаз

Поражение ЦНС

Поражение почек

Стридор

Лимфатический отёк

### Менее частые

Тендосиновит

Синовиальные кисты

Плеврит

Перитонит

САМ



# Системный ЮИА (сЮИА)

---

- Частота 4-20% в разных популяциях
- Наиболее тяжелая форма ЮИА
- Наличие системных проявлений (лихорадка, сыпь, кардит, пульмонит, гепатоспленомегалия, серозит, лимфопролиферативный синдром, поражение почек, ЦНС, амилоидоз, задержка линейного роста, остеопороз, низкоэнергетические переломы)
- Развитие МАС
- Летальность
- Варианты течения (моноциклическое, персистирующее, с суставными и системными проявлениями) и исходов.

Распространённость сЮИА приближается к 100 случаям на 100,000 детей

- сЮИА составляет приблизительно 6 – 11% случаев ЮИА в Европе и Северной Америке (10–20% у представителей европейской расы).

При отсутствии лечения сЮИА может привести к таким серьёзным осложнениям как:

- синдром активации макрофагов (гемофагоцитирующий лимфогистиоцитоз, реактивный лимфогистиоцитоз, САМ);
- нарушение роста;
- остеопороз;
- амилоидоз.

# Поражение суставов при сЮИА

- Повреждение суставов при сЮИА может быть в такой же мере деструктивным, как и при ревматоидном артрите (РА)<sup>2</sup>
  - однако рентгенологическое прогрессирование у детей выявляется не часто<sup>5</sup>
- Рентгенологические изменения при сЮИА включают<sup>6</sup>:
  - отёк мягких тканей;
  - снижение плотности костной ткани;
  - сужение суставной щели;
  - раннее созревание;
  - эрозии;
  - деформации.
- Признаки поражения возникают рано, в течение 2 лет от начала заболевания ~ у 30% пациентов появляются признаки сужения суставной щели и эрозии<sup>1</sup>
  - наиболее часто поражаются запястные, голеностопные, коленные, предплюсневые, тазобедренные и пястно-фаланговые суставы.
- Системное заболевание коррелирует с ежегодными прогрессирующими рентгенологическими изменениями<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lang BA, et al. *J Rheumatol* 1995; **22**:168–173; <sup>2</sup>van Rossum M, et al. *Arthritis Rheum* 2003; **48**:507–515; <sup>3</sup>Magni-Manzoni S, et al. *Arthritis Rheum* 2003; **48**:3509–3517;

<sup>4</sup>Oen K, et al. *J Rheumatol* 2003; **30**:832–840; <sup>5</sup>Ravelli A. *J Rheumatol* 2008; **35**:553–557; <sup>6</sup>Schneider R & Laxer RM. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases* 2008; Vol 6: Chapter 3

# сЮИА, линейный рост и состояние костной ткани

- сЮИА сопровождается отставанием в росте<sup>1-3</sup>
- Уровень гормона роста остаётся нормальным, однако уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) у пациентов с ЮИА снижен<sup>2-4</sup>
- Исследования на мышах обнаружили, что избыточная продукция интерлейкина-6 (IL-6) связана со сниженным уровнем циркулирующего IGF-1 и задержкой роста<sup>1</sup>
- Пациенты с сЮИА имеют повышенный риск переломов вследствие снижения массы костной ткани<sup>5</sup>
- Риск развития остеопороза у пациентов с сЮИА повышен<sup>5</sup>

1. De Benedetti F, et al. *J Clin Invest* 1997; **99**:643–650.

2. Allen R, et al. *Ann Rheum Dis* 1991; **50**:602–606.

3. MacRae VE, et al. *Rheumatology* 2006; **45**:11–19.

4. Bennett AE, et al. *J Rheumatol* 1988; **15**:655–658.

5. De Benedetti F, et al. *Arthritis Rheum* 2006; **54**:3551–3563.

- Септицемия
- Бактериальный эндокардит
- Бруцеллез
- Тиф
- Лейшманиоз
- Вирусные инфекции
- Солидные опухоли
- Лейкемия
- Ревматическая лихорадка
- СКВ
- ЮДМ
- Болезнь Кавасаки
- Системные васкулиты
- Воспалительные заболевания кишечника
- Аутовоспалительные синдромы

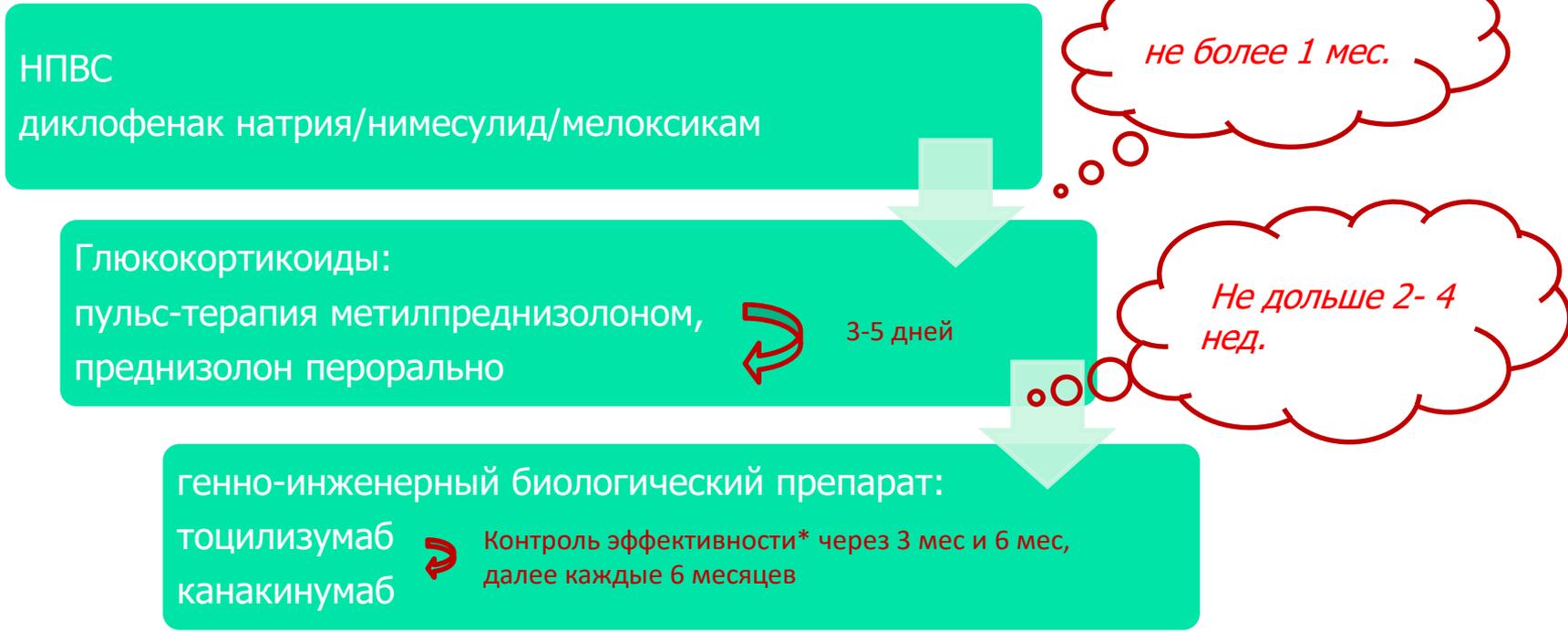
# Эволюция взглядов на терапию сЮИА: 2001-2013

Препарат	Рекомендации ACR 2011 <sup>1</sup>	Рекомендации ACR 2013 <sup>2</sup>
НПВП	X	X
ГКС	X	X
МТТ	X	X
Лефлюномид	X	X
ВВИГ	X	X
Ингибиторы кальциневрина	X	X
Ингибиторы ФНОα	X	X
Абатацепт	X	X
Ритуксимаб	X	X
Анакинра	X	X
Канакинумаб		X
Рилонацепт		X
Тоцилизумаб		X

<sup>1</sup>T. Beukelman et al., Arthritis Care & Research Vol. 63, No. 4, 2011, pp 465–482

<sup>2</sup>S. Ringold et al. Arthritis and Rheumatism 2013;65(10):2499-2512

## сЮОА с активными системными проявлениями и артритом разной степени выраженности



Рекомендуется назначение глюкокортикоидов (ГК) (H02AB) при опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и/или кардит, и /или пневмонит, и/или серозит)

## НПВП

- диклофенак натрия
- нимесулид
- мелоксикам

Не более 1 месяца

Не более 2-4 недель

## ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

- пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг/введение в течение 3-5 дней подряд
- при неэффективности пульс-терапии, преднизолон перорально в дозе 0,5-2 мг/кг в сутки

уровень  
доказательности

## ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

### ○ Тоцилизумаб

Детям с массой тела  $\geq 30$  кг рекомендуется назначение 8 мг/кг/введение; детям с массой тела  $< 30$  кг – 12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед

A

### ○ Канакинумаб

Рекомендуется назначение в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели при неэффективности НПВП и/или ГК, и/или метотрексата

A

### ○ Ингибиторы ФНО-а

C

Контроль эффективности через 3 мес и 6 мес, далее каждые 6 месяцев

## Концепция Treat-to-Target в лечении сЮИА

# Достижения в терапии системного ювенильного идиопатического артрита

## Современные тенденции терапии сЮИА

Раннее начало терапии метатрексатом

Широкое распространение  
внутрисуставных инъекций  
кортикостероидов

Введение в клиническую практику  
болезнь-модифицирующих генно-  
инженерных биологических препаратов  
(DMARDs)

Ремиссия стала достижимой  
целью для большинства  
пациентов

## Концепция Treat-to-Target в лечении сЮИА

# Концепция терапии пациентов с сЮИА, предложенная в Германии

### В течение 7 дней (Target 1)

- Разрешение лихорадки
- Снижение уровня С-реактивного белка более чем на 50%

### В течение 4 недель (Target 2)

- Улучшение оценки врачом по индексу PGA больше чем на 50% и уменьшение количества активных суставов более чем на 50%
- Максимальный показатель индекса JADAS-10 – 5.4

### В течение 6(-12) месяцев (Target 3)

- Клинически неактивное заболевание без применения глюкокортикоидов

### Клиническая ремиссия (Target 4)

Hinze et al. *Pediatric Rheumatology* (2018) 16:7  
DOI 10.1186/s12969-018-0224-2

Pediatric Rheumatology

RESEARCH ARTICLE

Open Access

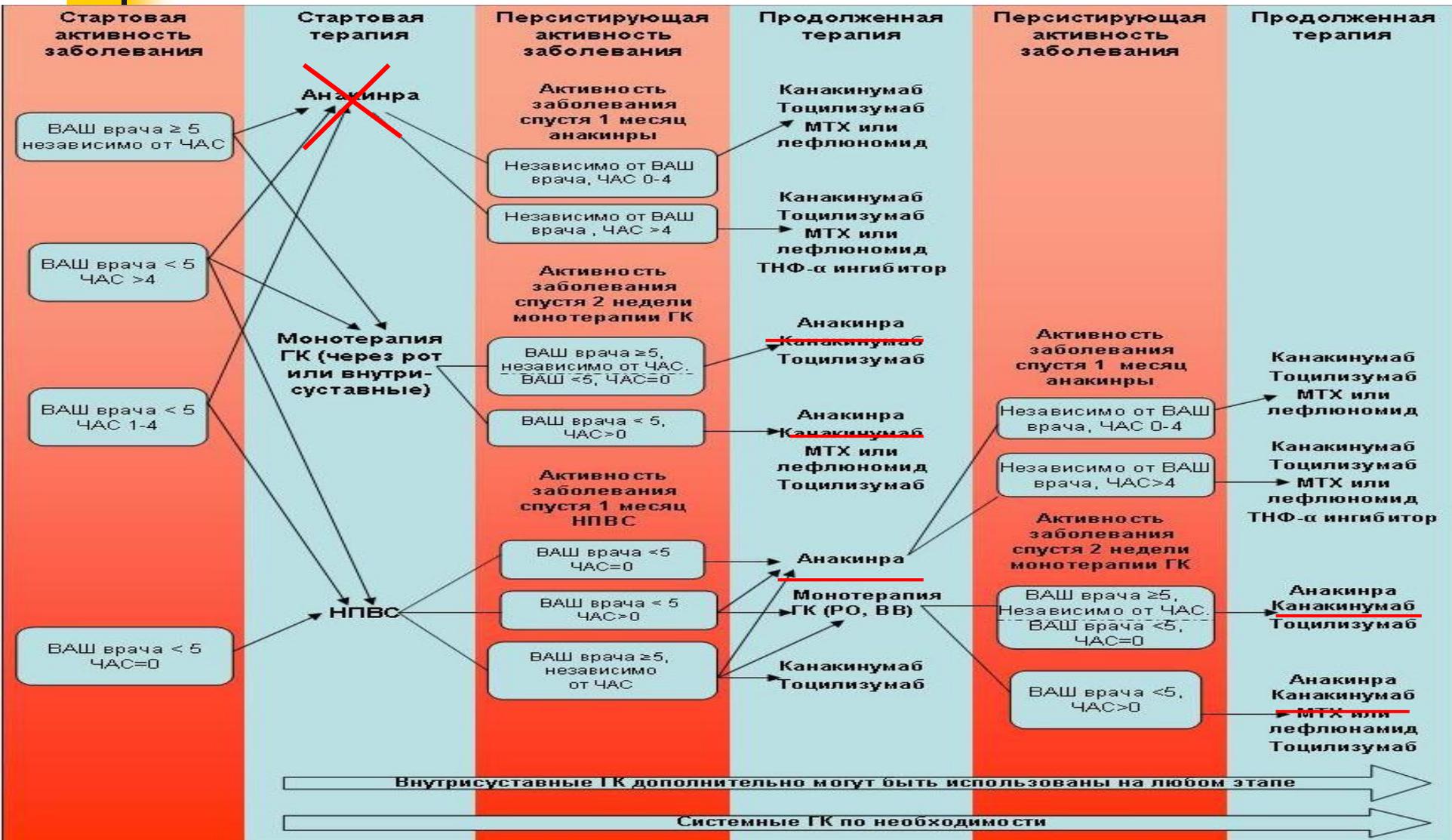


## Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany

Claas H. Hinze<sup>1\*</sup>, Dirk Holzinger<sup>1,2</sup>, Elke Lainka<sup>3</sup>, Johannes-Peter Haas<sup>4</sup>, Fabian Speth<sup>4</sup>, Tilmann Kallinich<sup>5</sup>, Nikolaus Rieber<sup>6,7</sup>, Markus Hufnagel<sup>8</sup>, Annette F. Jansson<sup>9</sup>, Christian Hedrich<sup>10,11,12</sup>, Hanna Winowski<sup>13</sup>, Thomas Berger<sup>14</sup>, Ivan Foeldvari<sup>15</sup>, Gerd Ganser<sup>13</sup>, Anton Hospach<sup>16</sup>, Hans-Iko Huppertz<sup>17</sup>, Kirsten Mönkemöller<sup>18</sup>, Ulrich Neudorf<sup>3</sup>, Elisabeth Weißbarth-Riedel<sup>19</sup>, Helmut Wittkowski<sup>1</sup>, Gerd Horneff<sup>20,21</sup>, Dirk Foell<sup>1</sup> and PRO-KIND S/JIA project collaborators

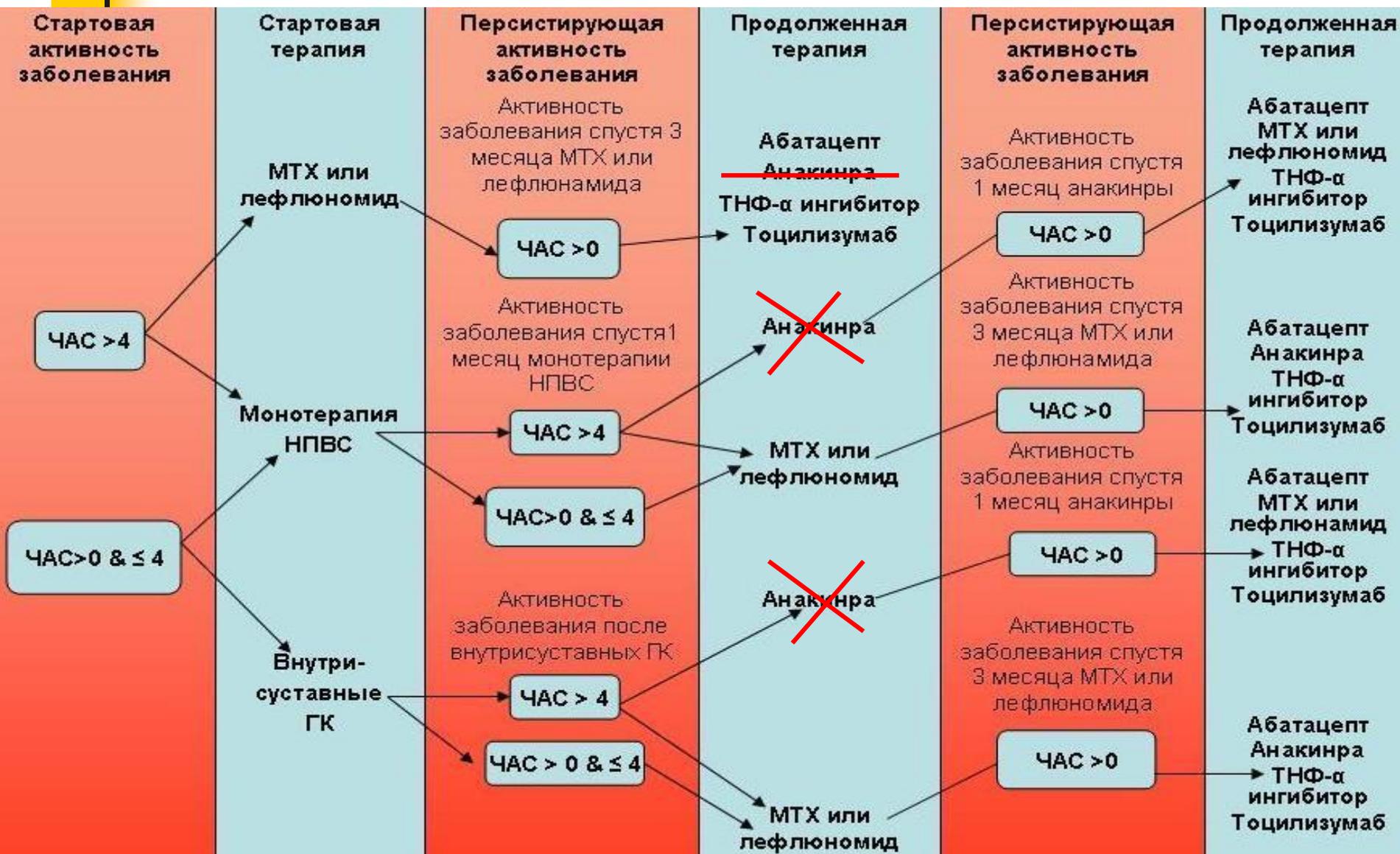
# АСР-2013: Терапия СЮИА «Пациент с активными системными проявлениями и разной степенью выраженности синовита».

Клинические рекомендации Юношеский артрит с системным началом 2016 г. Союз педиатров России. Электронный источник  
Официальный портал cr.rosminzdrav.ru



# АСР-2013: Пациент без активных системных проявлений, но с активным синовитом разной степени выраженности.

Клинические рекомендации Юношеский артрит с системным началом 2016 г. Союз педиатров России. Электронный источник  
Официальный портал [sr.gosminzdrav.ru](http://sr.gosminzdrav.ru)



# *АСР-2013 рекомендации по терапии пациентов с СЮИА и симптомами САМ\*.*

## Стартовая терапия

---

Лекарственный препарата	Уровень доказательности
- Анакинра	C
- Ингибиторы кальциневрина	C
- Кортикостероиды РО, ВВ	C
- Монотерапия КС $\geq$ 2 недели неприемлема	D

## Неприемлемая/неопределенная терапия:

- абатацепт, канакинумаб, ВВИГ, МТХ,  
Лефлюномид, рилонацепт, ритуксимаб,  
блокаторы ФНО $\alpha$ , тоцилизумаб

\* Критерии не затрагивают случаи тяжелых пациентов, требующих проведения интенсивной терапии. Варианты терапии не являются однозначными. Комбинация способов терапии возможна.

# Эффективность терапии сЮИА различными ГИБП.

ГИБП	ACR Pedi30	ACR Pedi50	ACR Pedi70	ACR Pedi90	Источник
ТЦЗ	91%	86%	68%	НД	(S.Yokota) <sup>1</sup>
ТЦЗ	91%	85%	71%	37%	(TENDER) <sup>2</sup>
КНКБ	77%	73%	65%	51%	B-specific <sup>3</sup>

## Достижение неактивного заболевания (ACR100)\*

ТЦЗ	40/48 (83,3%)
КНКБ	8/10 (80%)

<sup>1</sup> Yokota S., et al., Lancet. 2008;371(9617):998–1006.

<sup>2</sup> De Benedetti F., et al. N Engl J Med 2012;367:2385-95.

<sup>3</sup> Ruperto N., et al. N Engl J Med 2012;367:2396-406.

\* Собственные данные (неопубликовано)

# ТОЦИЛИЗУМАБ: ОБНОВЛЕННЫЕ ПОКАЗАНИЯ В ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ<sup>1,2</sup>



## Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

## Системный ювенильный идиопатический артрит

Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов **в возрасте 1 года** и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.



## Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

## Системный ювенильный идиопатический артрит

Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

# ЮНОШЕСКИЙ АРТРИТ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ И ЕЩЕ 4 НОЗОЛОГИИ ВКЛЮЧЕНЫ В ВЗН: ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ГАРАНТИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЗА ФЕДЕРАЛЬНЫЙ БЮДЖЕТ<sup>1</sup>

с 01.01.2019



Гемолитико-уремический синдром



**ЮНОШЕСКИЙ АРТРИТ  
С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ**



Мукополисахаридоз I типа



Мукополисахаридоз II типа



Мукополисахаридоз VI типа

# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРИ ЮНОШЕСКОМ АРТРИТЕ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ РЕКОМЕНДУЮТ ТОЦИЛИЗУМАБ КАК ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ<sup>1</sup>

сЮА с активными системными проявлениями и артритом разной степени выраженности

- Рекомендуется назначение тоцилизумаба. Детям с массой тела  $\geq 30$  кг рекомендуется назначение тоцилизумаба (LO4AC)<sup>ж</sup>, вк 8 мг/кг/введение; детям с массой тела  $< 30$  кг – 12 мг/кг/введение внутривенно 1 раз в 2 нед[14].

Уровень достоверности доказательств А

**Комментарии:** назначение тоцилизумаба рекомендуется на любом этапе болезни при неэффективности НПВП и/или ГК, и/или метотрексата, а также детям, ранее, не получавшим ГК и метотрексат. При отсутствии активного артрита рекомендуется проведение монотерапии тоцилизумабом; при наличии активного артрита рекомендуется сочетание тоцилизумаба в той же дозе с метотрексатом в дозе  $15 \text{ мг/м}^2$  1 раз в неделю подкожно. Предпочтительнее применять раствор для инъекций в градуированных шприцах.

## Уровень доказательности А

- Назначение канакиумаба рекомендуется при неэффективности тоцилизумаба в сочетании (или без) с метотрексатом (наличие системных проявлений, отсут ствие 30% улучшения по критери ям АКРпеди через 3 мес. и стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace – через 6 мес.).

Клинические рекомендации

**Юношеский артрит с системным началом**

МКБ 10: M08.2

Год утверждения (частота пересмотра):  
2016 (пересмотр каждые 3 года)

ID: KR26  
URL

- Профессиональные ассоциации
- **Союз педиатров России**

## Уровень доказательности В

- Рекомендуется применение ингибиторов ФНО-а в комбинации с метотрексатом в дозе  $15 \text{ мг/м}^2$  1 раз в неделю подкожно

## Уровень доказательности С

- Рекомендуется назначение ингибиторов ФНО-а при парциальной неэффективности тоцилизумаба, канакиумаба, ритуксимаба (ремиссии системных проявлений в течение года и рецидивирующем артрите).

Системный ЮА без активных системных проявлений с артритом разной степени выраженности

Назначение тоцилизумаба рекомендовано как предпочтительное с уровнем достоверности доказательств В

- Переключение на другие лекарственные препараты возможно в случае неэффективности тоцилизумаба: переключение на канакиумаб возможно и имеет уровень достоверности доказательств В
- Переключение с тоцилизумаба на адалимумаб и этанерцепт имеет низкий уровень доказательности – D.

# НЕСООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ ИНГИБИТОРОВ ФНО1,2 И ДИАГНОЗА СЮА МОЖЕТ ЗАТРУДНИТЬ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ НА ФЕДЕРАЛЬНОМ УРОВНЕ

## Показания лекарственных препаратов



### КАНАКИНУМАБ

**Активный системный ювенильный идиопатический артрит** у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ<sup>3</sup>

**Активный системный ювенильный идиопатический артрит** у пациентов **в возрасте 1 года** и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ<sup>4</sup>

**Юношеский артрит с системным началом** в активной фазе у пациентов в возрасте старше 2х лет

### АДАЛИМУМАБ

**Артрит ювенильный идиопатический**

### ЭТАНЕРЦЕПТ

**Ювенильный идиопатический полиартрит**



Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ХУМИРА® ЛП-004593.

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭНБРЕЛ® ЛП-002122.

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Иларис ( МНН Канакинумаб) Регистрационный номер ЛП- 001414.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АКТЕМРА® в/в от 30.12.2019. Регистрационный номер ЛСР-003012/09

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АКТЕМРА® п/к от 01.10.2019. Регистрационный номер ЛП-003186

# ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С сЮИА МЕЖДУ ДЕТСКОЙ И ВЗРОСЛОЙ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ СЛУЖБАМИ – ПРИОРИТЕТНЫЙ ВОПРОС ЗДРАВООХРАНЕНИЯ<sup>1,2</sup>



1. Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PRES standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. Ann Rheum Dis.2016;76(4):639-46. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210112 2. Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №11 от 18 октября 2014 г.

3. Постановлением Правительства Российской Федерации №403 от 26 апреля 2012 г.

4. Федеральным законом №323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

5. Федеральный закон от 03.08.2018 № 299-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ TENDER

9 из 10 пациентов достигли ответ ЮИА–ACR30  
на фоне отсутствия лихорадки



Значимое улучшение системных проявлений  
и лабораторных показателей на 12-й неделе



Каждый второй пациент не имеет активных суставов через 1  
год терапии



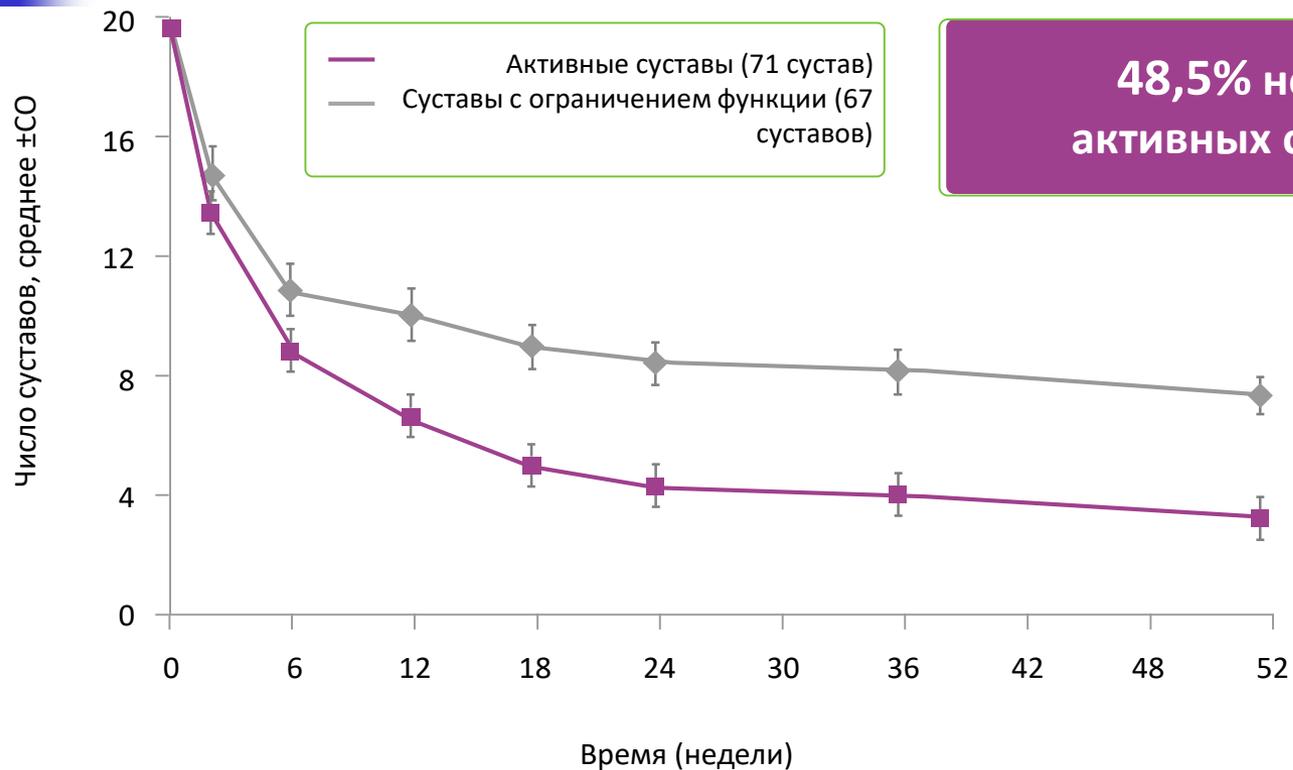
Увеличение и сохранение эффективности с течением  
времени (ЮИА-ACR 70/90 вплоть до 52-й недели)



Каждый второй пациент может отказаться от приема  
гормонов через год терапии АКТЕМРОЙ



# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ TENDER



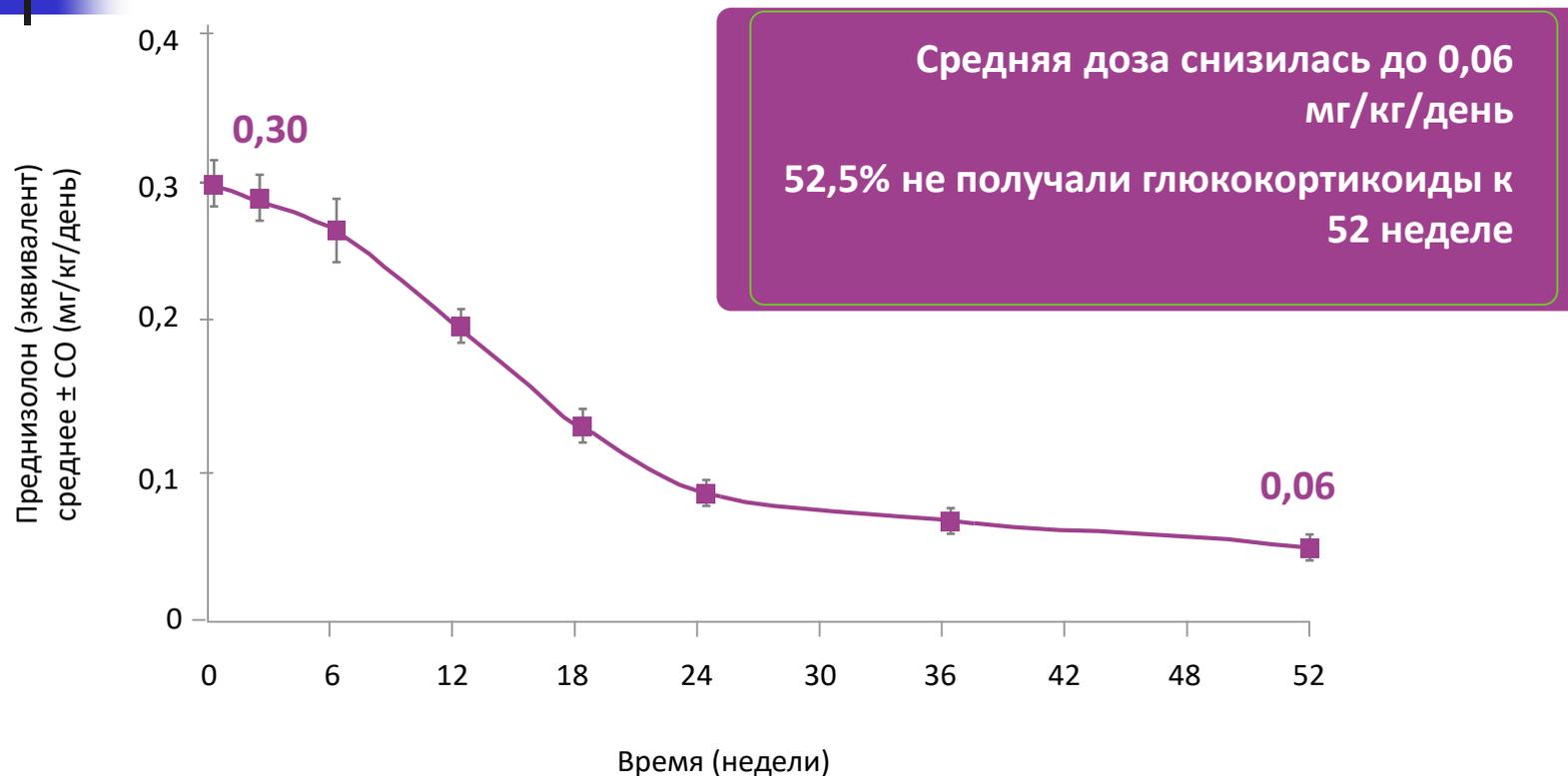
**48,5% не имели  
активных суставов**

■ De Benedetti F et al. Oral presentation at ACR 74th Annual Scientific Meeting; November 2010; Atlanta, USA. Abstract #1434.

■ De Benedetti F et al. Oral presentation at EULAR; June 2010; Rome, Italy. Abstract #OP0273.

■ de Benedetti F, et al. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl3):67

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ TENDER



■ De Benedetti F et al. Oral presentation at ACR 74th Annual Scientific Meeting; November 2010; Atlanta, USA. Abstract #1434.

■ De Benedetti F et al. Oral presentation at EULAR; June 2010; Rome, Italy. Abstract #OP0273.

■ de Benedetti F, et al. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl3):67

# СЮИА И ГОРМОНЫ

Гормональная терапия является симптоматической и сопровождается развитием серьезных последствий<sup>1</sup>

Побочные эффекты системных глюкокортикоидов:

- Синдром Иценко-Кушинга
  - Задержка роста
    - Инфекция
    - Остеопороз
- Тяжелая гормонозависимость
  - Гипертензия
- Аvascularный некроз
  - Катаракта
  - Глаукома
- Стрии на коже
- Дислиппротеинемия
- Нарушение толерантности к глюкозе

**Гормональная терапия назначается только при жизнеугрожающих состояниях, требующих интенсивной терапии**

# ЮНОШЕСКИЙ АРТРИТ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ И ЕЩЕ 4 НОЗОЛОГИИ ВКЛЮЧЕНЫ В ВЗН: ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ГАРАНТИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЗА ФЕДЕРАЛЬНЫЙ БЮДЖЕТ<sup>1</sup>

с 01.01.2019



Гемолитико-уремический синдром



**ЮНОШЕСКИЙ АРТРИТ  
С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ**



Мукополисахаридоз I типа



Мукополисахаридоз II типа



Мукополисахаридоз VI типа

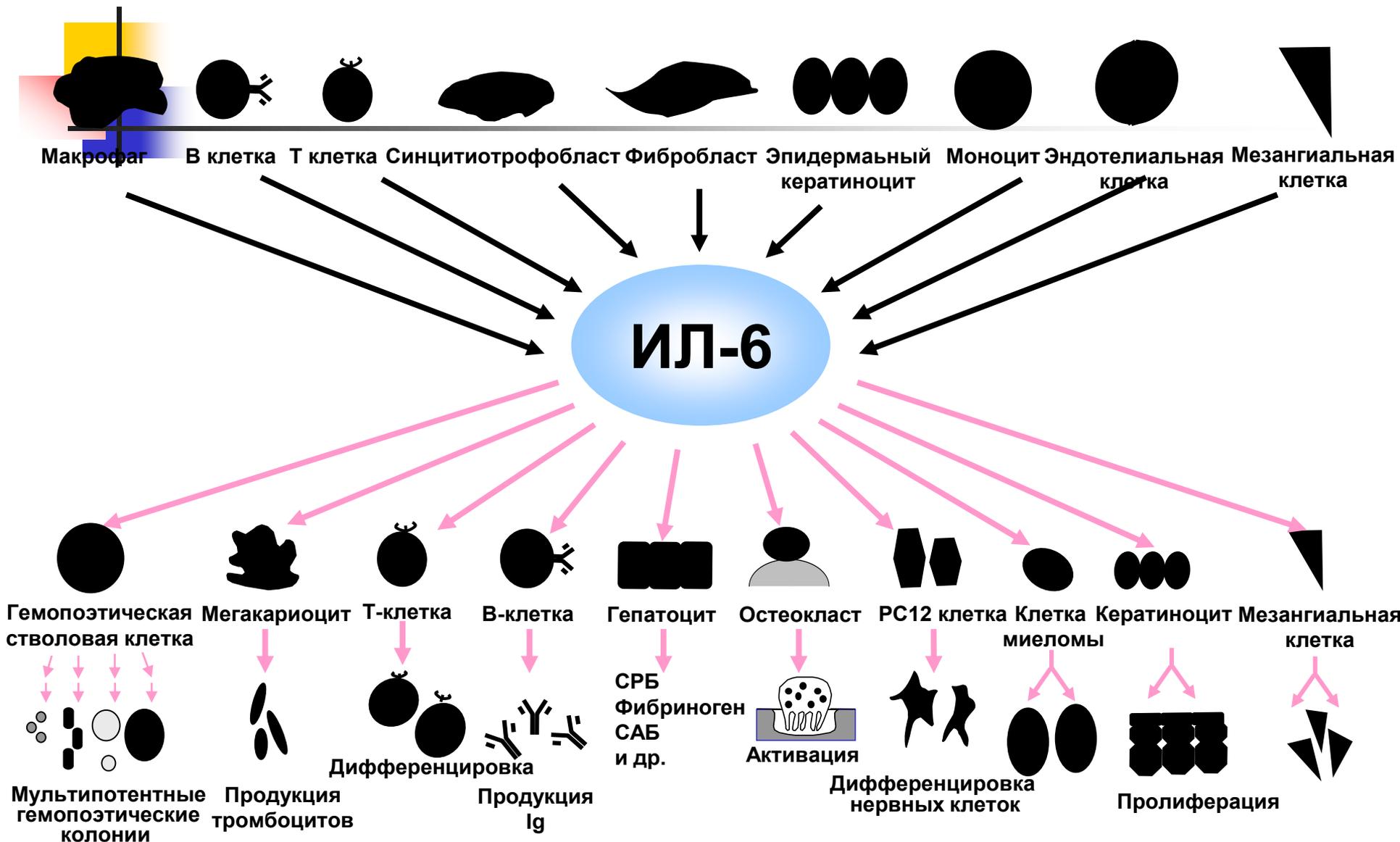
# ГИБЛ, системный артрит и МАС.

- 67 пациентов с активным СЮИА, получавших ТЦЗ: 1 САМ, 1 возможный САМ (S.Yokota, J.Rheumatology, 2014) (3.0%)

---

- 23 САМ/627 пациентов с активным СЮИ, получавших ТЦЗ:
  - 5 (3 дост. +2 вер.)/112 TENDER: 1.24 (0.4-2.9)/100 П\*Л (4.4%)
  - 6 (3 дост. + 3 вер.)/149 JapanTrials: 1.84 (0.68-4.0) )/100 П\*Л (4.0%)
  - 11 (5 дост. + 6 вер.)/366 JapanPMM: 2.1 (1.05-3.76) )/100 П\*Л (3.0%)(Ravelli et all, Arthritis and Rheumatol, 2014)
- 42 пациента с активным СЮИА получавших ТЦЗ: 12 САМ в анамнезе до ТЦЗ 5/42 САМ (11.9%) из 12. Новых САМ 0/42 (0.0%) – наши данные
- Анакинра 11 эпизодов у 9/46 пациентов (20%): 6/5 на старте и 5/4 на фоне анакинры (P.Nigrovic, A&R, 2011)
- Канакинумаб (CACZ885 trials):
  - 10/276 в группе канакинумаба: 3,6/100 П\*Л (3,6%)
  - 2/26 в группе плацебо: 7.7/100 П\*Л (7.7%)

# ИЛ-6: множественные источники и мишени



## ТЦЗ и липидный обмен

сЮИА	<ul style="list-style-type: none"><li>- Данных за нарушение липидного обмена нет (Yokota, 2008)<sup>1</sup></li><li>- Повышение общего холестерина и/или холестерина ЛПНП составило 31% в группе ТЦЗ и 14% в группе плацебо (TENDER, 2012)<sup>2</sup></li><li>- Частота ГХС (&gt;300 мг/дл) = 9/67 (13,4%)-нормализация при отмене КС (Yokota, 2014)<sup>3</sup></li></ul>
пЮИА	<ul style="list-style-type: none"><li>- Частота ГХС 8,7% до введения ТЦЗ +10% к М6, восстановление к М18. Макс. частота ГХС 33,3% к М6, 25% М12-М18, отсутствие ГХ с М24. 16,7% имели хотя бы 1 эпизод ГХС. Гипертриглицеридемия - 1 пациент к М6<sup>4</sup></li><li>- CHERISH – ГХС – 34,6%<sup>5</sup></li><li>- Гиперхолестеринемии выявлено не было (Imagawa T., 2012)<sup>6</sup></li><li>- У взрослых с РА была выявлена ГХС, которая не сопровождалась увеличением риска кардиоваскулярных событий и не требовала специальной терапии <sup>7,8</sup></li></ul>

<sup>1</sup>Yokota S., et al., *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006. <sup>2</sup> De Benedetti F., et al. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95. <sup>3</sup> Yokota S., et al., *J. Rheumatol*. 2014;41(4):759–67. <sup>4</sup> Костик М.М и соавт., *Фарматека*. 2015; 1 (294): 66-75. <sup>5</sup> Brunner H.I., et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;May 16. <sup>6</sup> Imagawa T., et al. *Mod. Rheumatol*. 2012;22:109–115. <sup>7</sup> Navarro-Millan et al. *Clin. Ther*. 2012;34:788–802.e3. <sup>8</sup> Schiff M.H., *Arthr. Res.Ther*. 2011;13(5):R141.

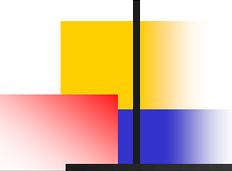
# Лейко-нейтропения (ЛНП), инфекционные осложнения и ТБ

СЮИА	<ul style="list-style-type: none"><li>- В исследовании Yokota 2008 не указана частота ЛНП<sup>1</sup></li><li>- В исследовании TENDER ЛНП III степени по ВОЗ (<math>0,5 - 1.0 \times 10^9/\text{л}</math>) у 17/112 (15.2%), ЛНП IV степени по ВОЗ (<math>&lt; 0,5 \times 10^9/\text{л}</math>) у 4/112 (3,6%) не сопровождались тяжелыми инфекциями<sup>2</sup></li><li>- В исследовании Yokota 2014 частота значимых ЛНП=13/67 (19,4%), из них ЛНП III степени по ВОЗ 12/67 (17,9%), IV степени 1/67 (1,5%)<sup>3</sup></li></ul>
ПЮИА	<ul style="list-style-type: none"><li>- CHERISH: частота любых ЛНП (<math>\geq I</math>) – 37,2%, III-IV степеней -3,7%<sup>4</sup></li><li>- В исследовании Imagawa не было зафиксировано случаев ЛНП (без МТТ)<sup>5</sup></li><li>- 4 эпизода ЛНП у 3 пациентов (2 получали БМПП) – 15%. 3 эпизода ЛНП соответствовали I ст. по ВОЗ и 1 эпизод II ст. по ВОЗ. Не сопровождалась риском инфекционных осложнений, не требовала применения антибиотиков и стимуляторов лейкопоза. Не было случаев ТБ- инфекции (у одной пациентки ТЦЗ был назначен после 3 мес ХП и резекции туберкуломы)<sup>6</sup></li></ul>

<sup>1</sup>Yokota S., et al., Lancet. 2008;371(9617):998–1006. <sup>2</sup> De Benedetti F., et al. N Engl J Med 2012;367:2385-95.

<sup>3</sup> Yokota S., et al., J. Rheumatol. 2014;41(4):759–67. <sup>4</sup> Brunner H.I., et al. Ann Rheum Dis. 2014;May 16.

<sup>5</sup> Imagawa T., et al. Mod. Rheumatol. 2012;22:109–115. <sup>6</sup> Костик М.М и соавт., Фарматека. 2015; 1 (294): 66-75.



# Гиперферментемия

сЮИА	<ul style="list-style-type: none"><li>-Исследование S.Yokota (2008) – частота гиперферментемии: АЛТ - 16/56 (28,6%), АСТ – 12/56 (21,4%) Гиперферментемия II степени (2,5-5 ВГН): АЛТ – 12/56 (21,4%), АСТ – 8/56 (14,3%)<sup>1</sup></li><li>- Частота гиперферментемии (АЛТ&gt;2,5 ВГН) =21/112 (18,8%)-TENDER<sup>2</sup></li><li>- Частота гиперферментемий в исследовании Yokota 2014, всего 33/67 (49,2%), III степени (5-20 N)= 6/67 (9%)<sup>3</sup></li></ul>
пЮИА	<ul style="list-style-type: none"><li>Частота гиперферментемии: АЛТ&gt; 3 ВГН = 3,7%, АСТ &gt; 3 ВГН = 0,5% -CHERISH<sup>4</sup></li><li>- Исследование Imagawa T., (2012) гиперферментемии не было (0/19)<sup>5</sup></li><li>- В нашем исследовании гиперферментемий (&gt;3 ВГН) не было (0/20)<sup>6</sup></li></ul>

<sup>1</sup> Yokota S., et al., *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006. <sup>2</sup> De Benedetti F., et al. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95.

<sup>3</sup> Yokota S., et al., *J. Rheumatol*. 2014;41(4):759–67. <sup>4</sup> Brunner H.I., et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;May 16.

<sup>5</sup> Imagawa T., et al. *Mod. Rheumatol*. 2012;22:109–115. <sup>6</sup> Костик М.М и соавт., *Фарматека*. 2015; 1 (294): 66-75.



## Инфузионные реакции (ИР):

### сЮИА

В исследовании S.Yokota (2008) частота серьезных ИР 2/56 (3,5%), легкие ИР составили 10/56 (17,9%)<sup>1</sup>

- Частота серьезных ИР в исследовании TENDER составила 1/112 (0,9%), легких ИР составила 4% в основной группе и 0% в группе плацебо<sup>2</sup>

- Частота ИР в исследовании S.Yokota (2014) 2/67 (3,0%) (нет ПЛА), 4 легких или средне-тяжелых ИР (все с ПЛА), все реакции 6/67 (9,0%)<sup>3</sup>

- Частота ИР в нашей когорте составила 3/33 (9,1%)<sup>4</sup>

### пЮИА

Не было зафиксировано случаев ИР на применение ТЦЗ (всего > 600 инфузий)<sup>5</sup>

- В исследовании Imagawa T., (2012) ИР не было (0/19)<sup>6</sup>

- В исследовании CHERISH частота ИР= 1/188 (0,5%)<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Yokota S., et al., *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006. <sup>2</sup> De Benedetti F., et al. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95.

<sup>3</sup> Yokota S., et al., *J. Rheumatol*. 2014;41(4):759–67. <sup>4</sup> Костик М.М., и соавт., *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(5):18–23. <sup>5</sup> Собственные данные, неопубликовано. <sup>6</sup> Imagawa T., et al. *Mod. Rheumatol*. 2012;22:109–115. <sup>7</sup> Brunner H.I., et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;May 16.

# Выработка противоллекарственных антител (ПЛА)

<b>сЮИА</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Исследование S. Yokota (2008): частота ПЛА = 4/56 (7,1%)<sup>1</sup></li><li>- Исследование TENDER: частота ПЛА = 2/112 (1,9%)<sup>2</sup></li></ul> <p>В обоих случаях не было корреляции с риском ИР и потерей эффекта</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Исследование S. Yokota (2014): частота ПЛА = 5/67 (7,5%)<sup>3</sup> (1-потеря эффекта, 4 – ИР)</li></ul>
<b>пЮИА</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- В исследовании Imagawa T., (2012) ПЛА обнаружено не было (0/19) – исследование без МТТ<sup>4</sup></li><li>- В исследовании CHERISH частота обнаружения ПЛА = 1/188 (0,5%) – без развития ИР, но с потерей эффекта<sup>5</sup></li></ul>
<b>Обнаружение ПЛА для других ГИБП</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Этанерцепт 0-5,6% <sup>6</sup></li><li>- Инфликсимаб 10-60% <sup>6</sup></li><li>- Голимумаб 0-6,5% <sup>6</sup></li><li>- Адалимумаб 0,72-87% <sup>6</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Цертолизумаб пэгол 5-8,1% <sup>6</sup></li><li>- Абатацепт 1,5-5,8% <sup>7</sup></li><li>- Ритуксимаб 4,3 -11% <sup>8</sup></li><li>- Тоцилизумаб 1,6% (взрослые) <sup>9</sup></li></ul>

<sup>1</sup>Yokota S., et al., *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006. <sup>2</sup>De Benedetti F., et al. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95. <sup>3</sup>Yokota S., et al., *J. Rheumatol*. 2014;41(4):759–67. <sup>4</sup>Imagawa T., et al. *Mod. Rheumatol*. 2012;22:109–115. <sup>5</sup>Brunner H.I., et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;May 16. <sup>6</sup>Vincent F.B. et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:185-178 <sup>7</sup>Nash P. et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 doi:10.1002/acr.2187 <sup>8</sup>Cohen S.B. et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-2806 <sup>9</sup>Flood J. *Manag Care* 2009;18 ( Suppl 3):1-5.

**Перевод пациента с внутривенной формы препарата Актемра (тоцилизумаб), на подкожную форму:**  
 При переходе пациента с внутривенного на подкожный способ введения препарата Актемра (тоцилизумаб) первую подкожную инъекцию следует произвести вместо следующей плановой внутривенной инфузии под руководством медицинского работника.

**Схема терапии сЮИА и пЮИА препаратом Актемра (тоцилизумаб) для подкожного введения**

Вес	Показание	
	сЮИА	пЮИА (+1 неделя от сЮИА)
<30 кг	162 мг x 1 раз в 2 недели	+ 1 неделя = 162 мг x 1 раз в 3 недели
≥30 кг	162 мг x 1 раз в неделю	+1 неделя = 162 мг x 1 раз в 2 недели

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АКТЕМРА® п/к от 01.10.2019. Регистрационный номер ЛП-003186

Для подробной информации смотри инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата АКТЕМРА® п/к от 01.10.2019. Регистрационный номер ЛП-003186

**В/В ВВЕДЕНИЕ**



сЮИА через 2 нед



**П/К ВВЕДЕНИЕ**

<30 кг x 2 нед  
 ≥30 кг x 1 нед



пЮИА через 4 нед



<30 кг x 3 нед  
 ≥30 кг x 2 нед



*Спасибо за внимание!*

