

Мониторирование эффективности и
безопасности, тактика ведения ювенильных
артритов на педиатрическом участке

проф. В.А.Малиевский

Нижегород, 17 мая 2018 г.

Дисклеймер

- ❧ Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).
- ❧ MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.
- ❧ В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.
- ❧ Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.
- ❧ Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

- ∞ Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD.
- ∞ Данная презентация поддерживается компанией MSD.

Концепция «Treat-to-target» в ревматологии

1. Первичная цель лечения – достижение ремиссии
2. Под клинической ремиссией понимается отсутствие признаков и симптомов существенной активности воспалительного процесса
3. Приемлемой альтернативной целью лечения может быть низкая активность заболевания (особенно при длительной болезни)
4. До достижения терапевтической цели лечение должно пересматриваться каждые 3 месяца
5. Активность болезни должна оцениваться ежемесячно при высокой и умеренной активности болезни, каждые 3-6 месяцев при устойчиво низкой активности

Концепция «Тreat-to-target» в ревматологии

6. В рутинной клинической практике необходимо использование утвержденных сводных оценок активности заболевания, включающих определение состояния суставов
7. В дополнение к сводным оценкам активности болезни должны учитываться структурные изменения и функциональные нарушения
8. Достигнутая цель должна удерживаться на протяжении оставшегося периода болезни
9. На выбор целевого значения активности болезни могут влиять сопутствующие заболевания, особенности пациента, риски, связанные с приемом лекарственных препаратов
10. Пациент должен быть проинформирован о цели лечения, стратегии ее достижения,

Понятие «неактивной болезни» при ЮИА (Wallace С.А., Ruperto N., Giannini E., 2011)

- отсутствие суставов с активным артритом,
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии, генерализованной лимфаденопатии, связанных с ЮИА,
- отсутствие активного увеита,
- нормальные показатели СОЭ или С – реактивного белка,
- общая оценка активности болезни по мнению врача соответствует отсутствию активности болезни,
- продолжительность утренней скованности менее 15 мин

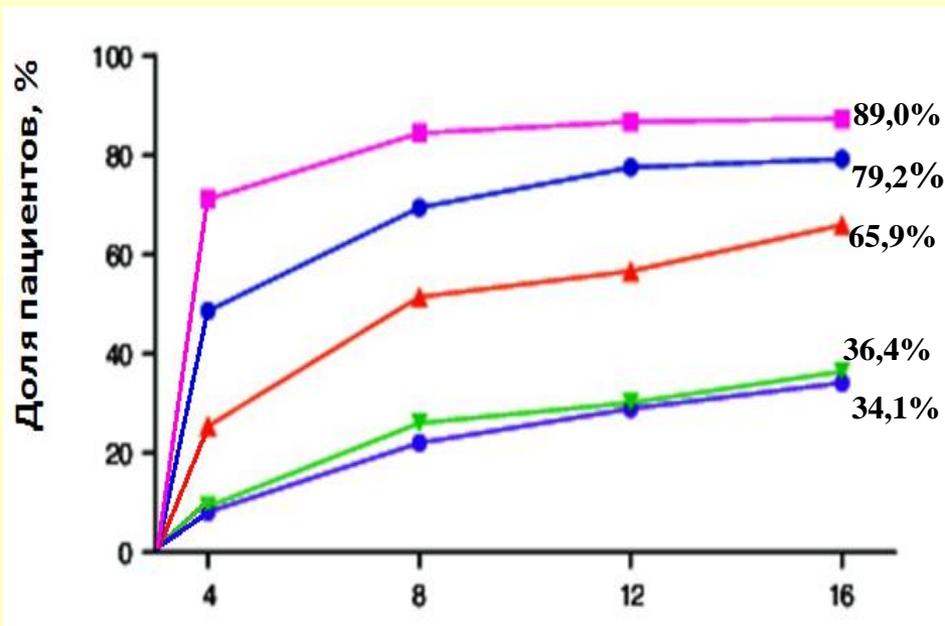
Критерии ACRpedi для оценки эффективности терапии ЮИА

- 1) общая оценка активности болезни врачом (ВАШ)
- 2) общая оценка тяжести болезни пациентом или родителями (ВАШ)
- 3) степень функциональной недостаточности (СНАQ)
- 4) количество суставов с активным артритом
- 5) количество суставов с ограничением движений
- 6) СОЭ или С-реактивный белок

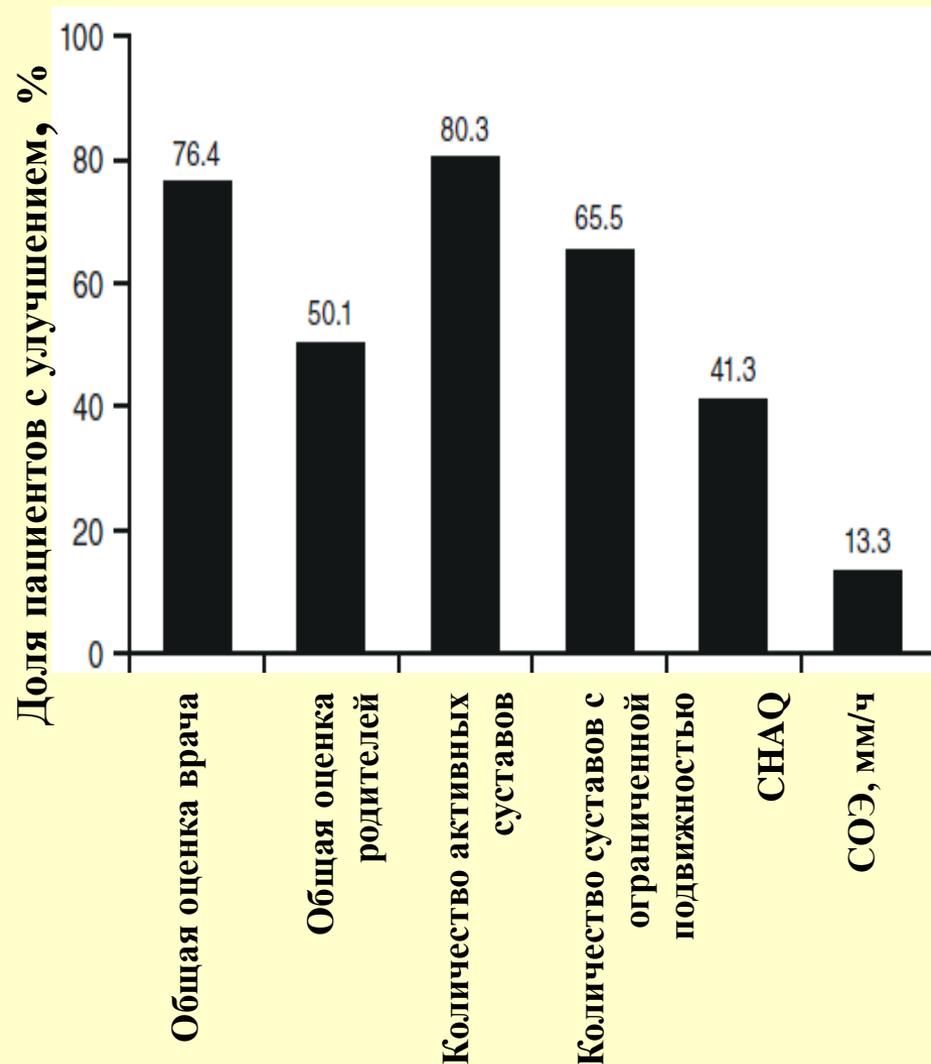
Результаты. Эффективность.

1 ЧАСТЬ (0-16 недель)

- Голимумаб (30 мг/м²) + МТ в рамках 1 части исследования показал эффективность в достижении быстрого эффекта терапии.



ACR Pedi 30 ACR Pedi 70 неактивное заболевание
ACR Pedi 50 ACR Pedi 90



Утвержденные стандарты оказания медицинской помощи детям с ЮА

- Стандарт специализированной медицинской помощи детям с ювенильным артритом с системным началом
- Стандарт первичной медико-санитарной медицинской помощи детям с ювенильным артритом с системным началом
- Стандарт первичной медико-санитарной медицинской помощи детям с ювенильными артритами



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПЕДИАТРОВ ДЕТСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Ювенильный артрит

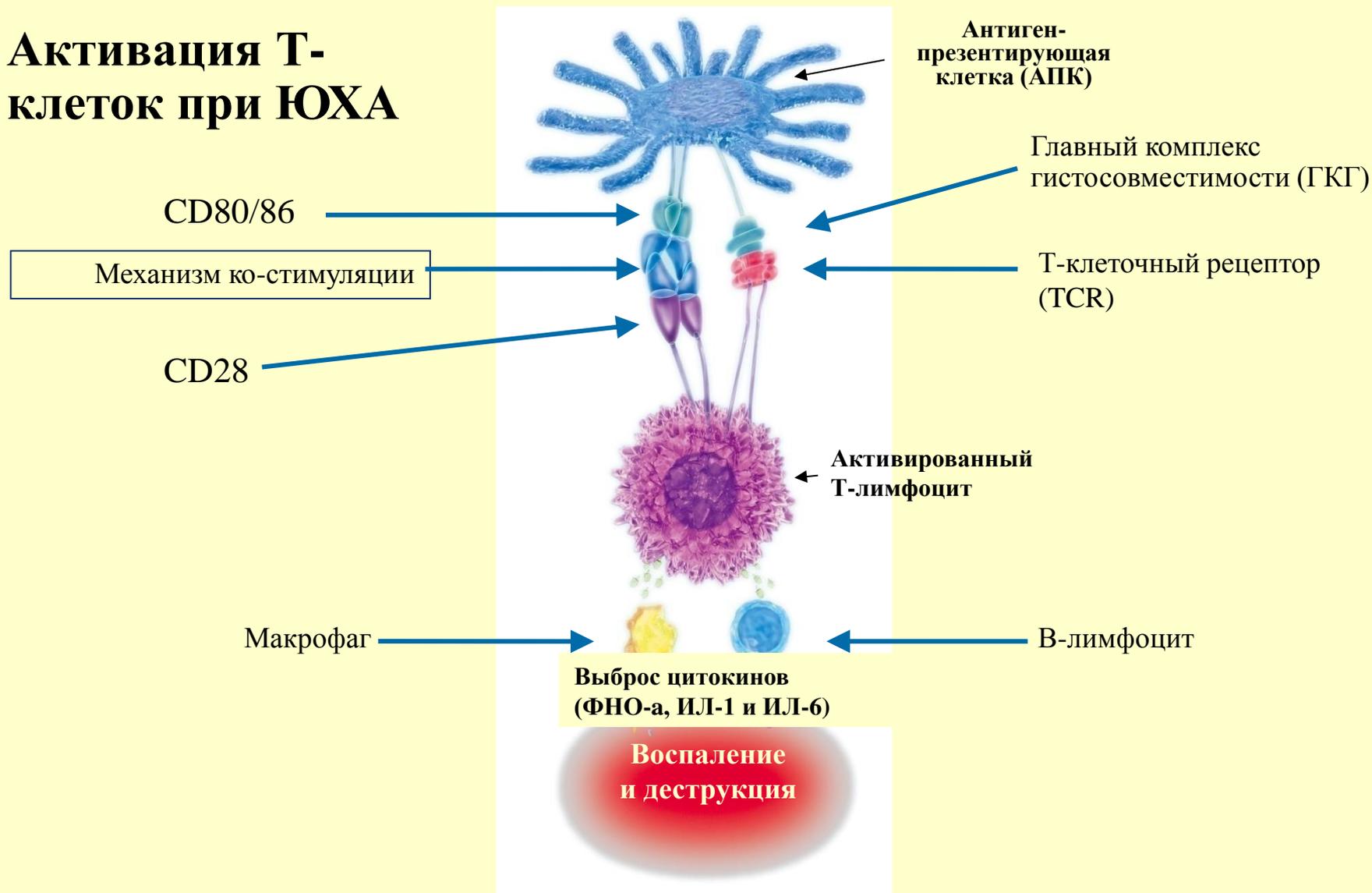


Под редакцией А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой

Москва
ПедиатрЪ
2013

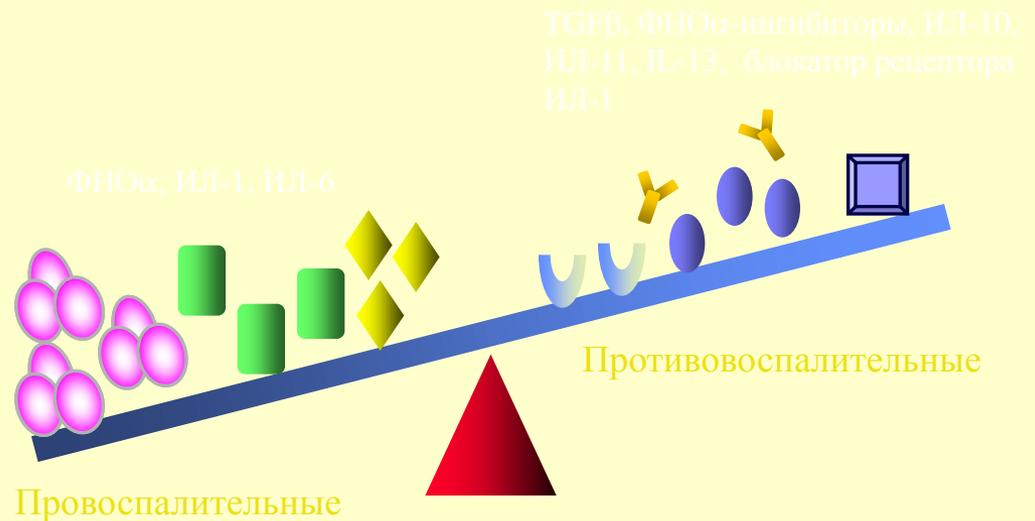
Активация Т-лимфоцитов – ключевой момент иммунопатогенеза РА

Активация Т-клеток при ЮХА

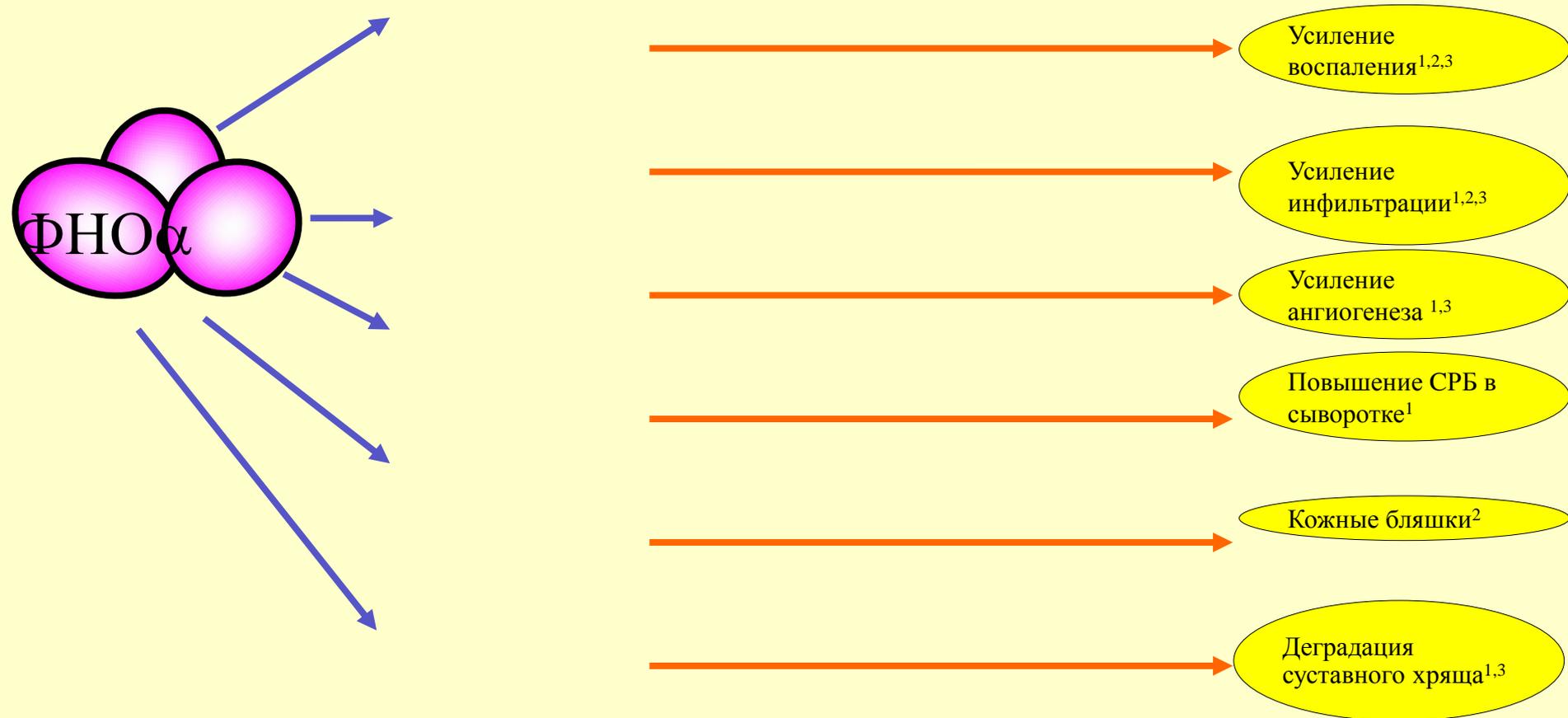


Воспаление при ЮА: нарушение баланса цитокинов

- Процесс острого воспаления в норме тщательно регулируется
- Воспаление становится неконтролируемым
- Хроническая гиперпродукция цитокинов вызывает поражение костей и хрящей



Основные эффекты ФНО α при воспалительном артрите



Патогенез ювенильных артритов



Новая номенклатура болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (Smolen J.S., 2013)

Базисные противовоспалительные препараты

Синтетические БПВП		Биологические БПВП (ГИБП)	
Стандартные БПВП: Метотрексат Лефлуномид Сульфасалазин Гидроксихлорохин	«Таргетные» БПВП: Тофаситиниб	Биологические БПВП: Ингибиторы ФНО: -инфликсимаб -адалимумаб -этанерцепт -голимумаб -цертолизумаб Другие: -абатацепт -ритуксимаб -тоцилизумаб	Биоэквивалентные БПВП

НПВП

***лекарственные препараты, обладающие
противовоспалительным, анальгетическим
и жаропонижающим эффектами,
а также гастротоксичностью и
антитромботическим действием.***

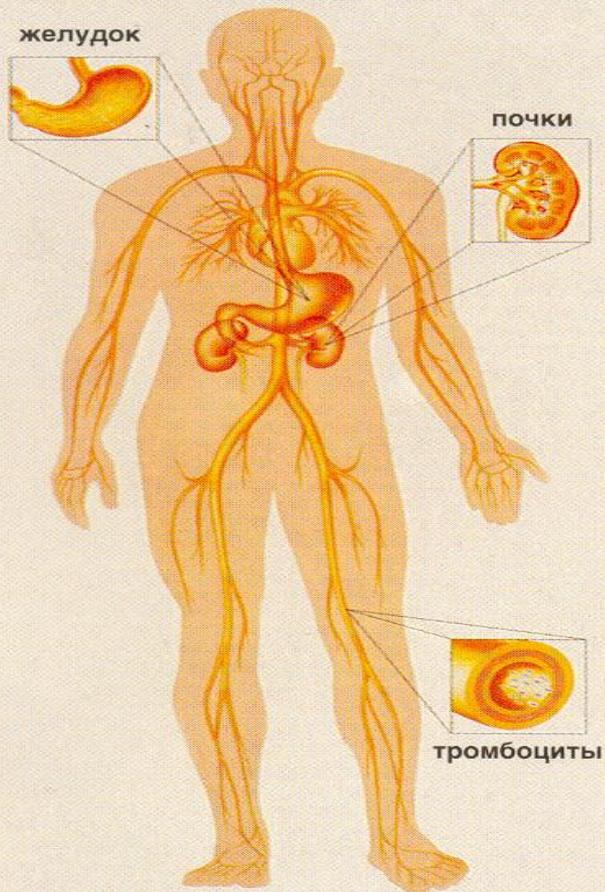
арахидоновая кислота

циклооксигеназа-1

циклооксигеназа-2

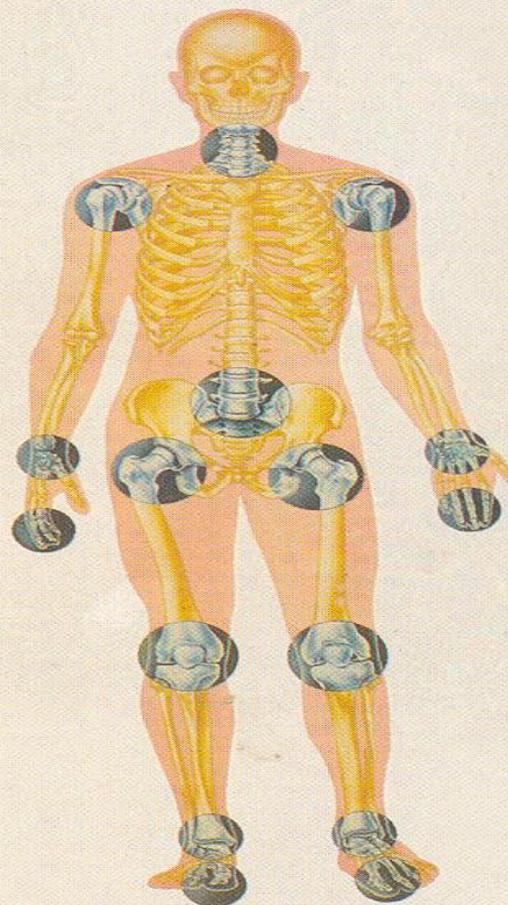
простагландины

простагландины



Распределение по тканям, чувствительным к НПВП опосредованно через ЦОГ-1

Физиологический процесс



Ревматические заболевания - индуцированное распределение ЦОГ-2

Воспалительный процесс

Побочные эффекты НПВП

1. Желудочно – кишечные:

диспепсия, язвы, кровотечение, перфорация

2. Кардио – ренальные: *артериальная гипертензия, периферические отеки*

3. Тромбоцитарные:

нарушение агрегации, повышение риска кровотечений

4. Печеночные:

повреждение печеночных клеток (гиперферментемия)

5. Почечные:

снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит

НПВП в детской ревматологии

Препарат	Форма выпуска	Суточная доза, мг/кг	Кратность приема	Разрешенный возраст
Диклофенак	Табл. 0,025; 0,05; Супп. 0,025; 0,05	2 - 3	2-3 2	С 6 лет
Индометацин	Табл. 0,025 Супп. 0,05; 0,1	1 - 2	3	С 14 лет
Напроксен (напросин)	Табл. 0,25; 0,5 Сусп. 125 мг/5 мл	10	2	С 1 года
Ибупрофен	Табл. 0,2; 0,4; 0,6 Сироп 100 мг/5мл	20 - 40	3 - 4	С 6 мес
Нимесулид	Табл. 0,05; 0,1 Суспензия 1% - 60 мл	3-5	2 - 3	С 2 лет
Мелоксикам	Табл. 0,0075; 0,015	0,25 мг/кг (макс. 15 мг) 0,125 мг/кг (макс. 7,5 мг)	1	С 12 лет

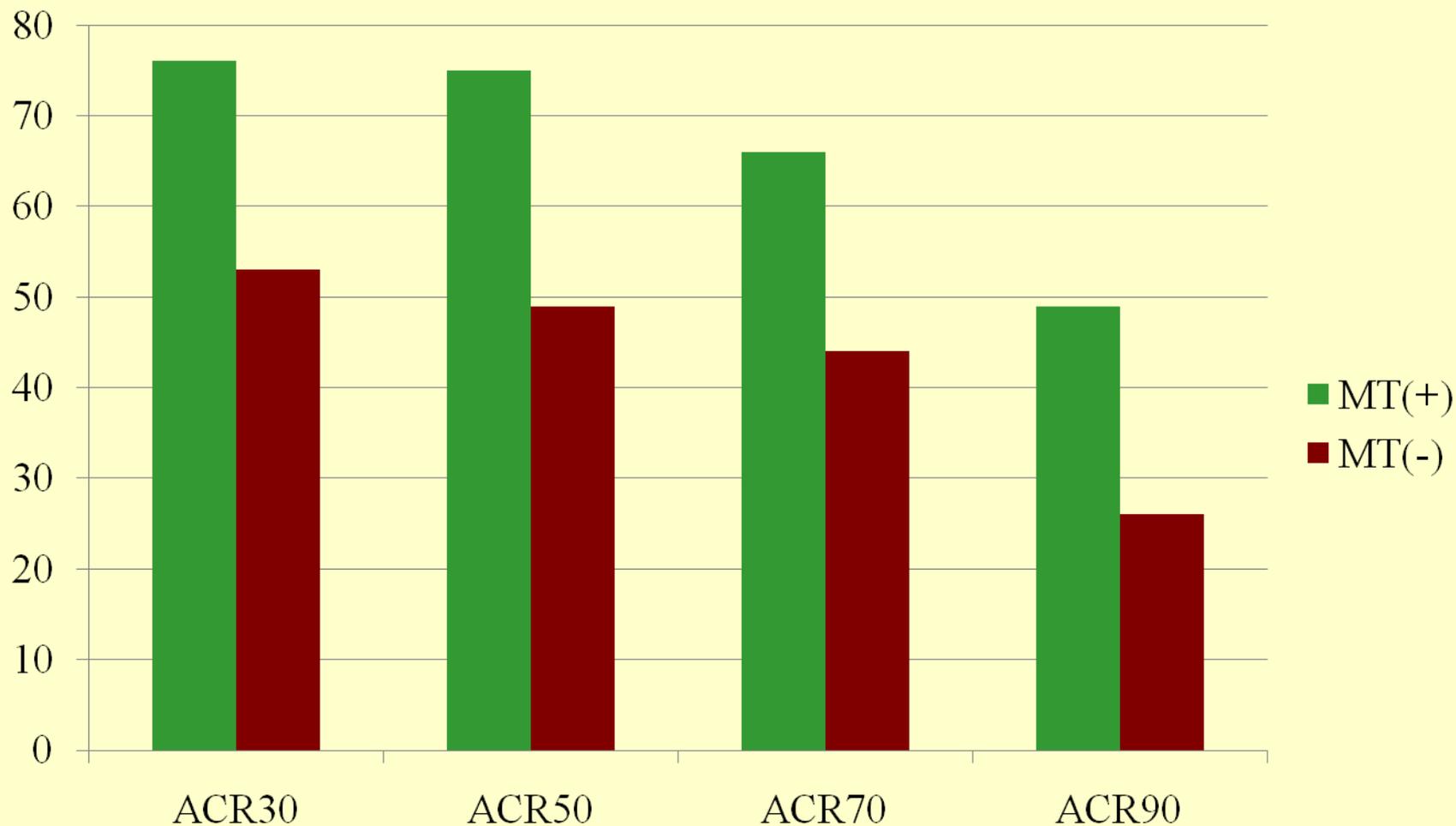
Метотрексат – «золотой» стандарт лечения РА (Насонов Е.Л., 2005)

- метотрексат является одним из самых эффективных стандартных БПВП;
- может применяться в любой стадии РА;
- самая высокая длительная переносимость;
- простое дозирование;
- хорошо известные и контролируемые токсические реакции;
- несложный мониторинг;
- низкая стоимость;
- повышение эффективности лечения ГИБП.

Дозирование у детей с ЮА:

<i>Начальная доза</i>	<i>10 мг/кв.м</i>
<i>Средняя доза</i>	<i>15 мг/кв.м</i>
<i>Максимальная доза</i>	<i>20 мг/кв.м</i>

Эффективность адалимумаба в сочетании с метотрексатом и без него



Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N, Engl J Med. 2008; 359:810-820.

Нежелательные эффекты метотрексата

1) эффекты, связанные с дефицитом фолатов (стоматит, депрессии кроветворения);

2) идиосинкразические реакции;

3) реакции, связанные с накоплением полиглутаминированных мета-болитов (гепатотоксичность):

до 2 норм: лечение продолжить

2-3 нормы: снижение дозы

более 3 норм: отмена препарата

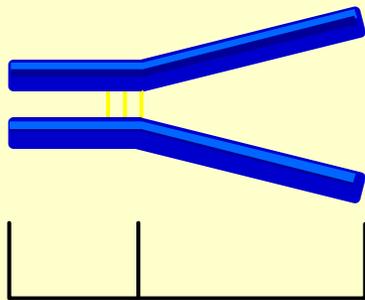
Биологическая терапия в детской ревматологии

1. Нейтрализация ФНО- α с помощью моноклональных антител (инфликсимаб, голимумаб, адалимумаб) или растворимых рецепторов (этанерцепт).
2. Анти-В-клеточная терапия (ритуксимаб).
3. Торможение взаимодействия иммунокомпетентных клеток (абатацепт).
4. Нейтрализация интерлейкина-6 (тоцилизумаб)
5. Нейтрализация интерлейкина-1 (канакинумаб).

Два подхода к ингибированию ФНО

Растворимый рецептор

Этанерсепт
(растворимый рецептор)

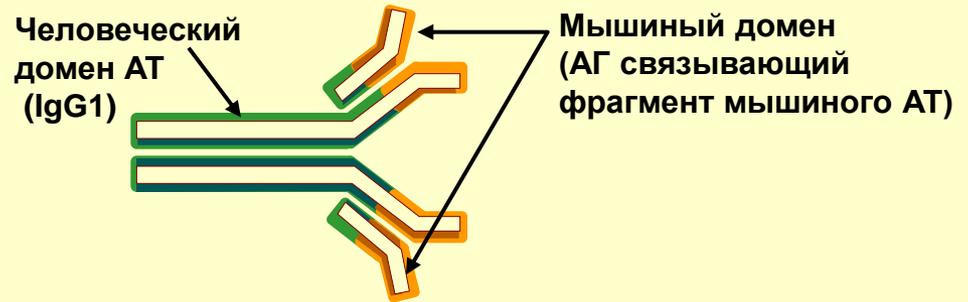


Fc фрагмент
IgG1 человека

Внеклеточный домен
рецептора ФНО p75 человека,
связывающийся с лигандом
(ФНО)

Анти-ФНО Моноклональные антитела(Ат)

Инфликсимаб (рекомбинатное химерное Ат)



Человеческий
домен АТ
(IgG1)

Мышиный домен
(АГ связывающий
фрагмент мышиного АТ)

Адалимумаб (рекомбинатное человеческое Ат)

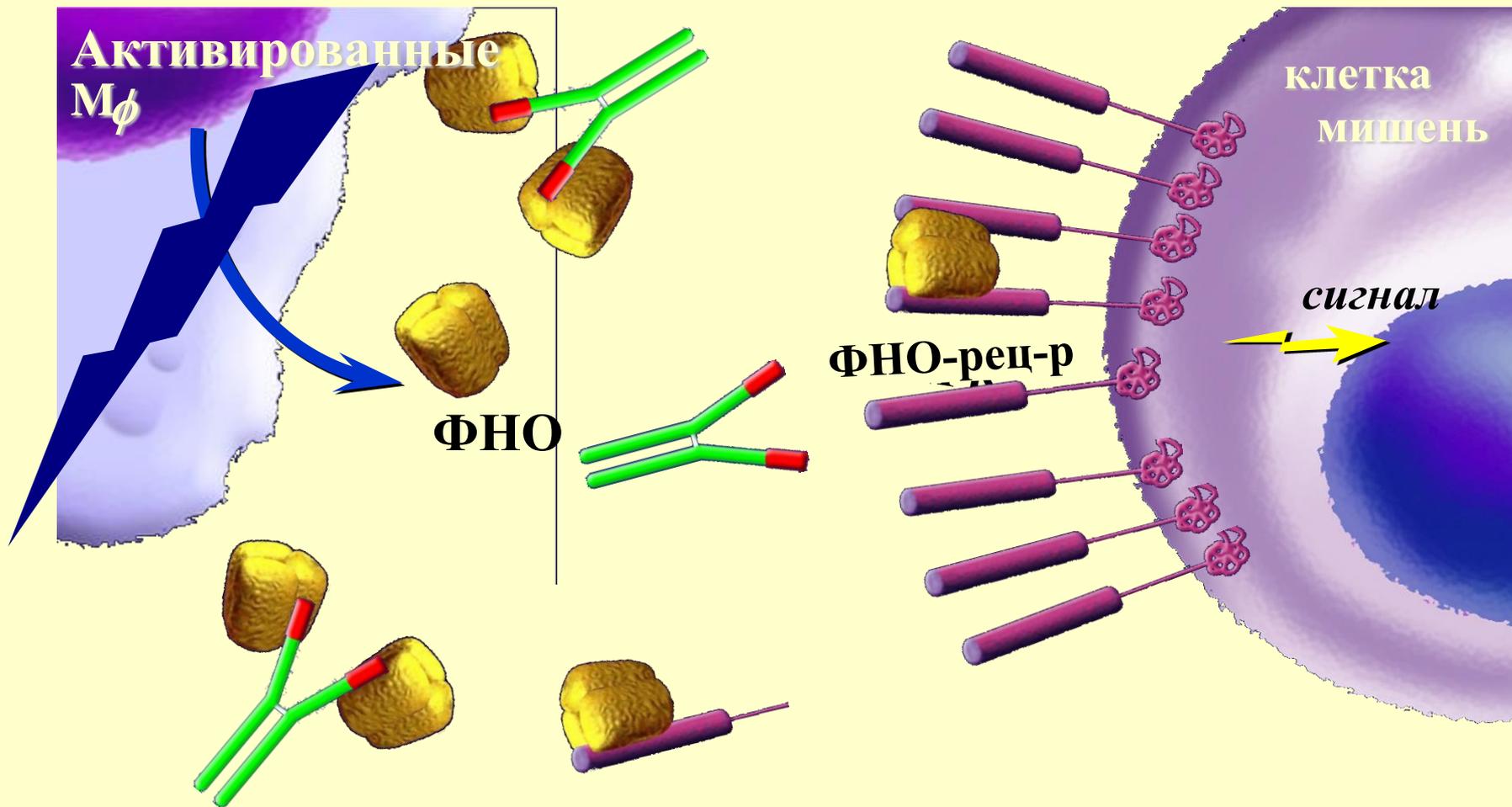


Человеческий (IgG1)

Человеческие домены
цепей АТ, связывающиеся
с лигандом (ФНО)

Голимумаб/Адалимумаб

Механизм действия



Адалимумаб: показания и дозы.

- Снижение симптомов и признаков средне-тяжелого-тяжелого ювенильного идиопатического артрита у пациентов с 4-х лет
 - 15 -30 кг: 20 мг 1 раз в 2 недели
 - >30 кг : 40 мг 1 раз в 2 недели

Голимумаб

- Человеческое моноклональное антитело, получаемое из гибридомных клеток
- Особенности¹
 - Высокая аффинность к ФНО-альфа
 - Высокая стабильность молекулы
 - Выраженный биологический эффект с п/к введением 1 раз в месяц
- Частота образования АТ – 0%-7%²
- Нет ассоциации со снижением уровня ГЛМ в крови, снижением эффективности (из-за низкой частоты образования АТ)²
- Наличие АТ ассоциируется повышением частоты местных реакций на введение³
- При АС антитела к ГЛМ переставали определяться через 24 недели терапии у 50% пациентов⁴

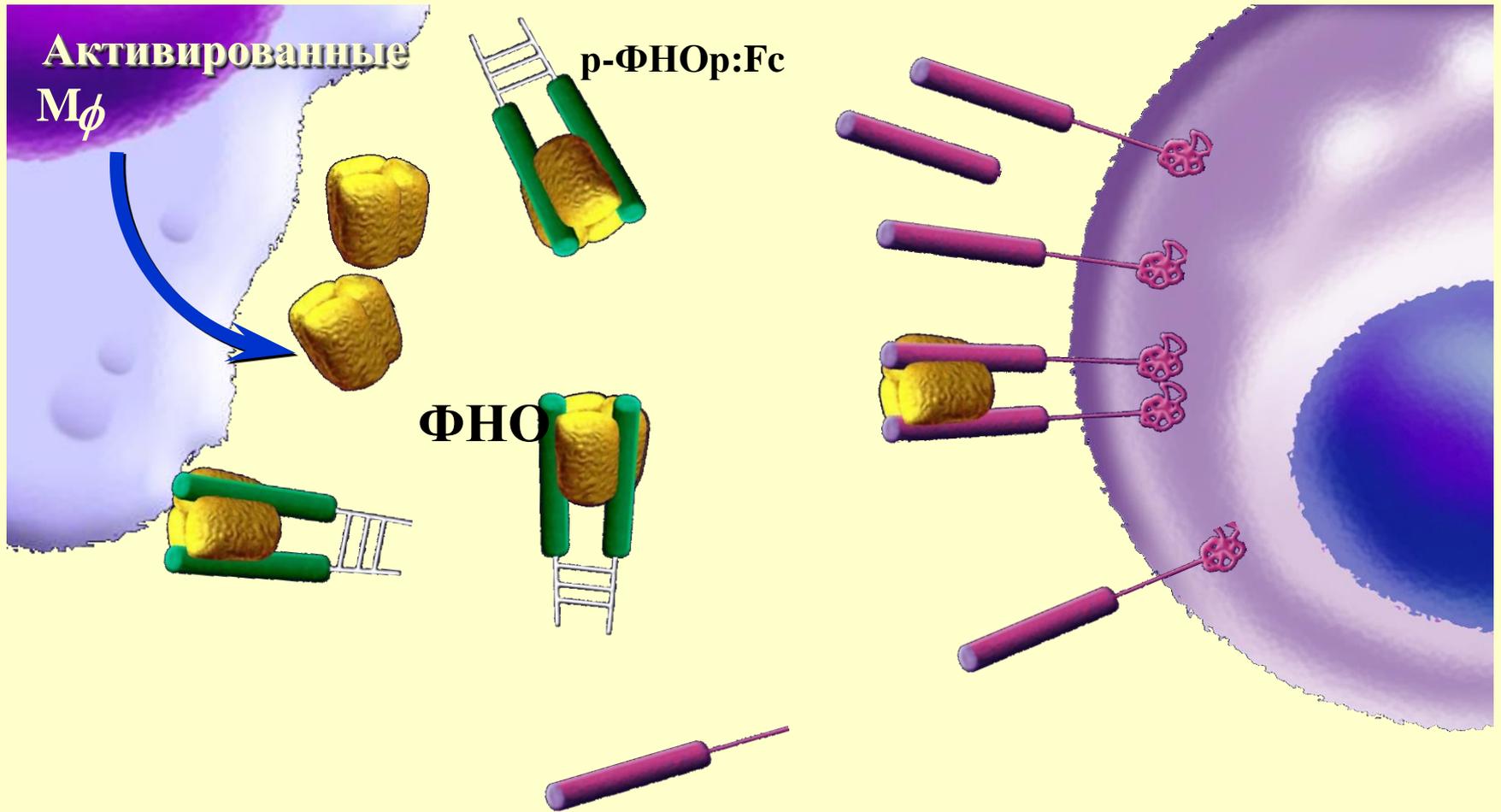
1. Shealy D. et al. mAbs 2:4, 428-439; July/August 2010

2. Vincen F. et al. Ann Rheum Dis 2013;72:165–178

3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Симпони ЛП001686-050713

4. Braun J et al. Ann Rheum Dis 2012;71:661–7.

Этанерцепт - Механизм действия



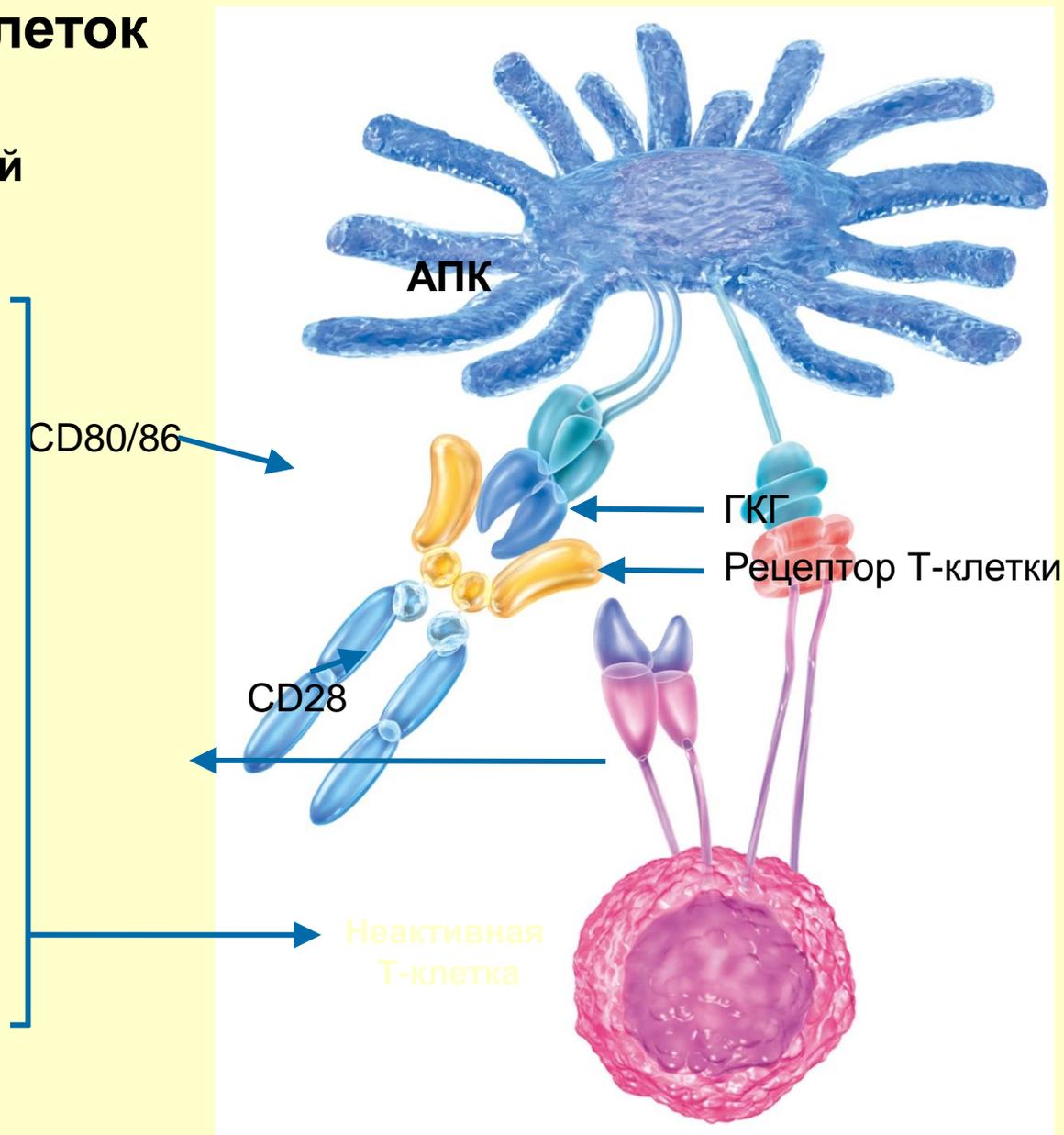
Ингибиторы ФНО (этанерцепт, адалимумаб, голимумаб – ГИБП первого ряда

Характеристика	Клиническое значение
Ингибция ФНО- α	Подавление ведущего патогенетического механизма
Универсальность применения	Полиартрит, олигоартрит, спондилоартрит, псориатический артрит, системный артрит без системных проявлений
Подкожный способ введения	«Амбулаторный» режим лечения Отсутствие необходимости в госпитализации
Кратность введения	Этанерцепт – каждую неделю Адалимумаб – каждые 2 недели Голимумаб – каждый месяц

Оренсия - первый селективный блокатор костимуляции Т-клеток

**ОРЕНСИЯ – полностью
человеческий гибридный
белок**

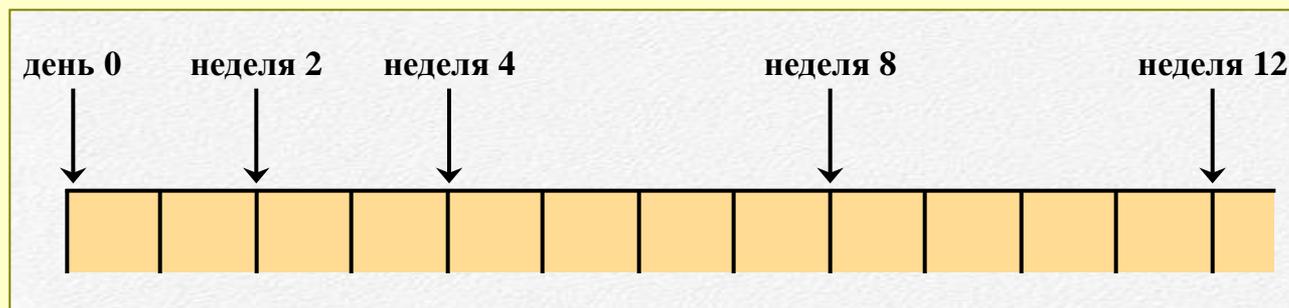
За счет селективного
воздействия на ко-
стимуляцию Т-клеток
ОРЕНСИЯ способствует
снижению уровня
растворимого рецептора
интерлейкина-2 (рИЛ-2Р),
интерлейкина-6 (ИЛ-6),
ревматоидного фактора
(РФ), С-реактивного белка
(СРБ), матричной
металлопротеазы-3 (ММП-3)
и фактора некроза опухоли
альфа (ФНО- α) в сыворотке
крови .⁴



Способ применения абатацепта («Оренсия»)

- ▶ После первой инфузии препарат ОРЕНСИЯ следует вводить через 2 и 4 недели, а затем через каждые 4 недели в дозе 10 мг/кг

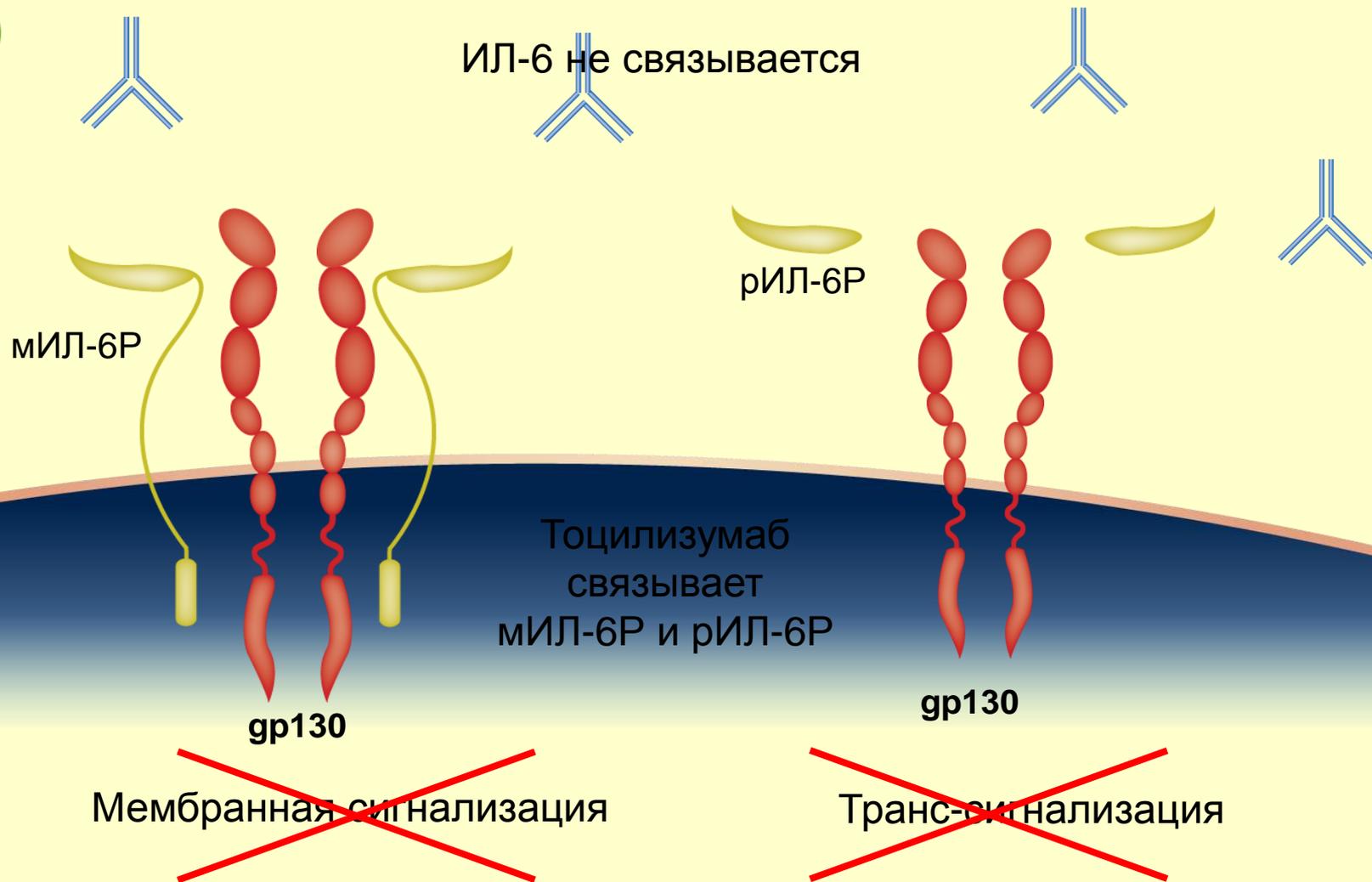
Схема введения



- ▶ Лечение должно начинаться и контролироваться врачом-специалистом, имеющим опыт диагностики и лечения РА
- ▶ При совместном применении препарата ОРЕНСИЯ с другими препаратами группы БПВП, кортикостероидами, салицилатами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или анальгетиками коррекции дозы не требуется

Тоцилизумаб ингибирует классическую сигнализацию ИЛ-6Р и транс-сигнализацию

IL-6



Дозирование тоцилизумаба при системном артрите

- **Рекомендуемая доза:**
 - 8 мг/кг один раз каждые две недели у пациентов с массой тела ≥ 30 кг
 - 12 мг/кг один раз каждые две недели у пациентов с массой тела < 30 кг
 - Один раз в две недели в/в капельно в течение, как минимум, 1 часа
1 раз в две недели
- **Расчёт дозы должен проводиться на основании массы тела пациента перед каждым введением**
- **Изменение дозы должно основываться только на стойком изменении массы тела пациента в динамике**
- **После разведения препарат Актемра должен быть введён в виде внутривенной инфузии в течение одного часа**

Дозирование тоцилизумаба

- **Рекомендуемая доза при полиартрите:**
 - Разовая доза 10 мг/кг
 - Частота введения: каждые 4 недели
- **Расчёт дозы должен проводиться на основании массы тела пациента перед каждым введением**
- **Изменение дозы должно основываться только на стойком изменении массы тела пациента в динамике**
- **После разведения препарат Актемра должен быть введён в виде внутривенной инфузии в течение одного часа**
- **«Особые» показания при полиартикулярном ЮИА:**
 - высокая активность (высокий уровень С-РБ),
 - «системные» проявления (лихорадка, снижение веса).

Показания для назначения ГИБП

1. Отсутствие эффекта («неприемлемая активность болезни») на лечение метотрексатом в максимально эффективной и переносимой дозе (15 мг/кв.м поверхности тела или 20 мг/нед в течение 3 месяцев)
2. Противопоказания к назначению базисных противоревматических препаратов

Возможные нежелательные эффекты ГИБП

Непереносимость/ гиперчувствительность:

-инфузионные/инъекционные реакции

-анафилактические реакции

-кожные аллергические реакции

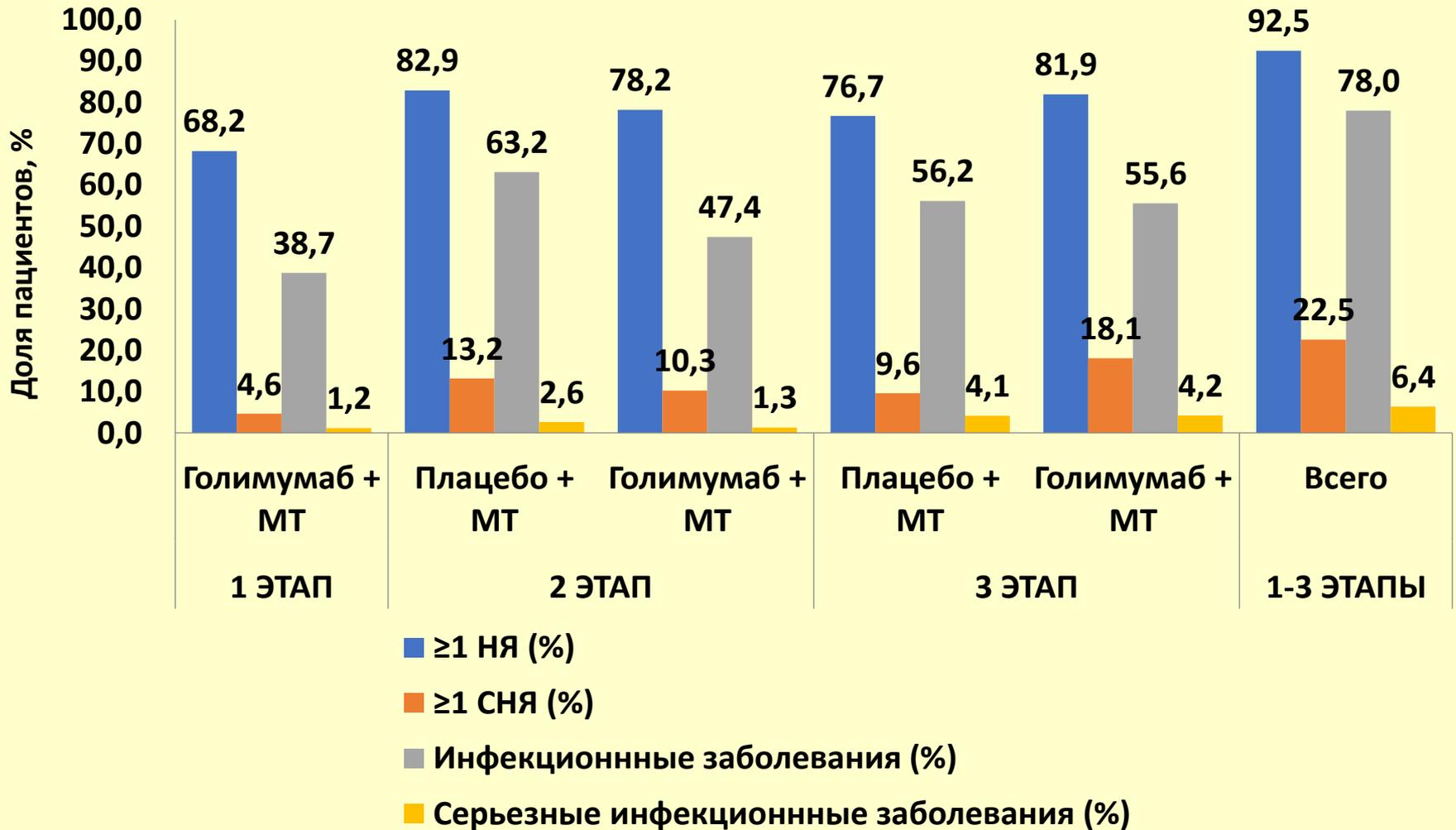
Инфекции: туберкулез, оппортунистические инфекции,
пневмонии

Злокачественные новообразования

Нервно-психические реакции (тревога, депрессия)

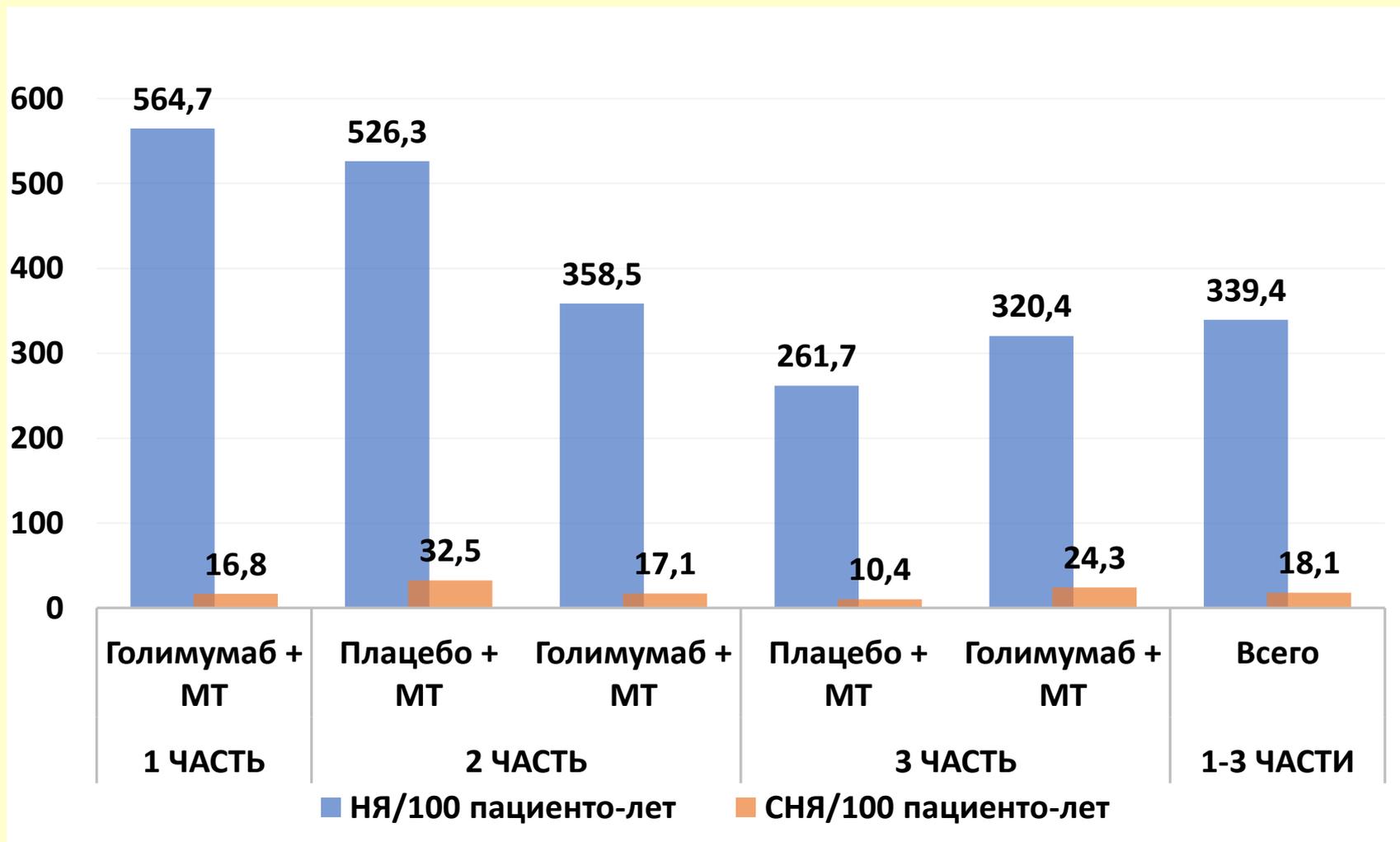
Результаты. Безопасность.

- Наиболее распространенным нежелательным явлением были инфекционные заболевания.



Результаты. Безопасность.

- Голимумаб хорошо переносился, не было выявлено непредвиденных нежелательных явлений.
- Наиболее распространенным нежелательным явлением являлись инфекционные заболевания.



Иммуногенность

способность индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием антител, направленных против новых чужеродных эпитопов

Wolbink et al. Curr Opin Rheumatol, 2009

Aikawa N.E. et al. Clin Rev Allergy Immunol, 2010

Введение

- Иммуногенность – свойство вызывать иммунный ответ в ответ на введение
- Каждый ГИБП, являясь чужеродным белком, обладает иммуногенными свойствами
- Иммуногенность – один из факторов
 - биологических свойств ГИБП
 - долгосрочной эффективности и безопасности ГИБП
 - определения различий между разными ГИБП
- Основное проявление – образование АТ к ГИБП
- Особое значение приобретает в свете выхода биосимиляров

Клиническое значение иммуногенности ГИБП

- изменение фармакокинетики
- снижение сывороточной концентрации до субоптимального уровня (нейтрализация молекул лекарственного средства и усиление клиренса путем образования иммунных комплексов)
- снижение клинического ответа
- развитие инфузионных реакций
- тромбоэмболические осложнения
- аутоиммунные нарушения за счет перекрестной реакции антител к ГИБП с эндогенными пептидами человека

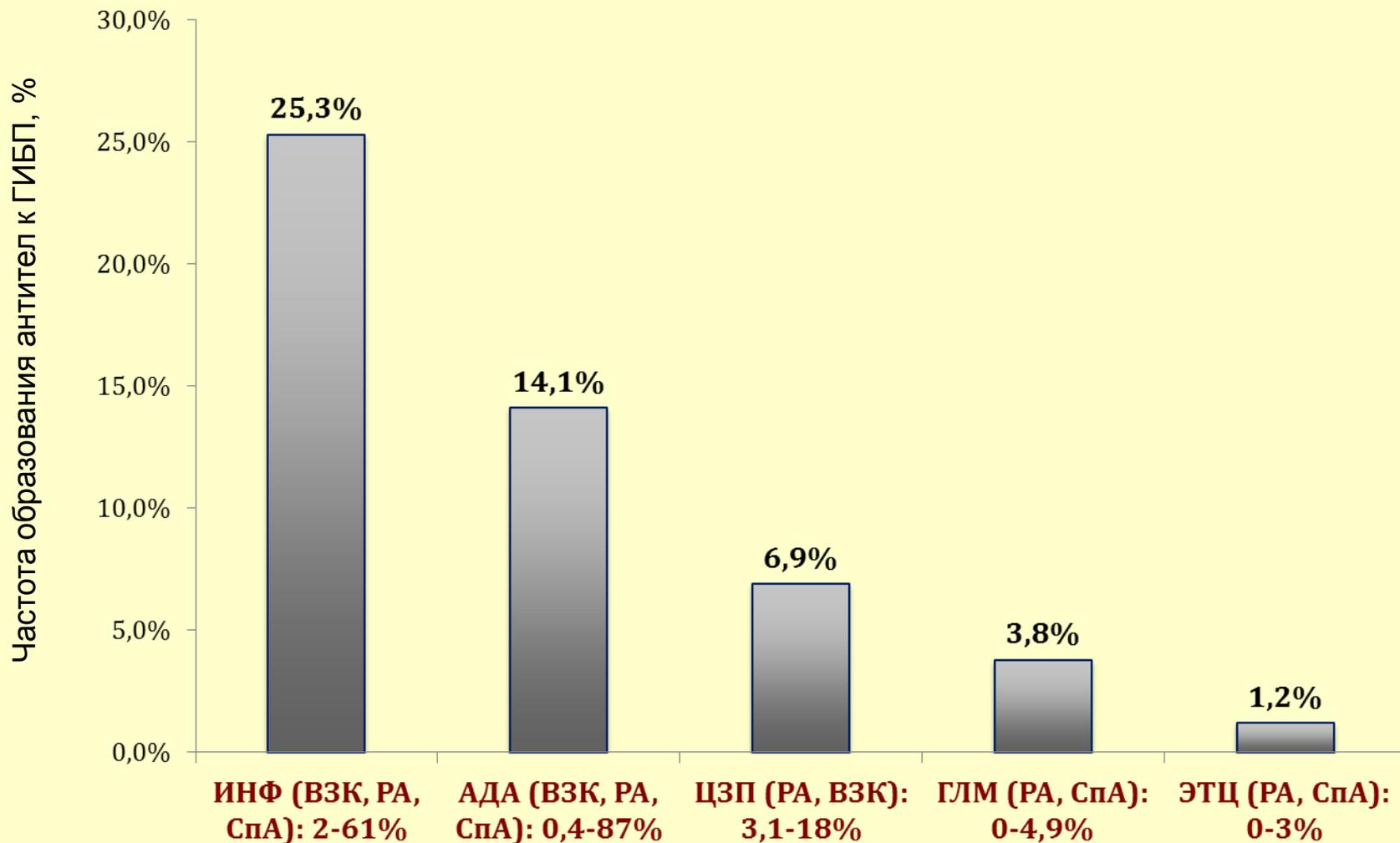
Schellekens H. Clin Ther, 2002

Wolbink et al. Curr Opin Rheumatol, 2009

Aikawa N.E. et al. Clin Rev Allergy Immunol, 2010

Bendtzen K. et al. Arthr Rheum, 2006

Иммуногенность разных ГИБП



Результаты. Фармакокинетика и иммуногенность.



- Фармакокинетика голимумаба соответствовала таковой у взрослых пациентов
- Не было выявлено связи между появлением антител к голимумабу и эффективностью терапии
- Иммуногенность не зависела от продолжения/прекращения курса инъекций (плацебо vs голимумаб во 2 части исследования)
- Небольшая выборка пациентов (n=8) с высокими титрами анти-голимумаб антител недостаточна для выводов о клинической значимости иммуногенности, но у 7 из 8 пациентов с титром анти-голимумаб антител > 1000 было достигнуто ACR Pedi 30

Клиническая значимость иммуногенности

Влияние иммуногенности на:	инфликсимаб (6-61%)	адалimumаб (0.04-87%)	цетголизумаб (3-25%)	этанерцепт (0-18%)	голимумаб (0-7%)
Минимальный уровень препарата	влияет	влияет	Небольшое снижение при РА	Не влияет	Влияние выявлено при РА, АС
Потерю ответа	влияет	влияет	+ БК	Не влияет	Не выявлено
Побочные действия	Инфузионные реакции	Случаи артериальных и венозных тромбозов при РА	Связи не выявлено (анализированы только в одном исследовании при БК)	Не влияет	Не влияет

Клинический мониторинг терапии ГИБП

1. Мониторинг клинических показателей с определением числа припухших суставов, болезненных суставов, суставов с ограничением функции, глобальной оценки активности болезни врачом и общей оценки состояния здоровья пациентом или его родителями по визуально-аналоговой шкале).
2. Определение индекса функциональной недостаточности по опроснику SNAQ.
3. Выявление признаков инфекционного заболевания, злокачественных новообразований и заболеваний крови при каждом обращении.

Лабораторно-инструментальный мониторинг

- 1. Общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови ежемесячно.
При применении тоцилизумаба общий анализ крови исследуется каждые 2 недели.**
- 2. Реакция Манту и/или Диаскин-тест каждые 6 месяцев.**
3. Иммунологическое исследование (сывороточные иммуноглобулины, ЦИК, РФ, АНФ, С-реактивный белок, проточная цитометрия) каждые 3 месяца.
4. Рентгенография суставов ежегодно.
5. Рентгенография или компьютерная томография ОГК ежегодно.
6. ЭКГ каждые 3 месяца.
7. УЗИ ОБП и почек каждые 6 месяцев.
8. Плановая госпитализация в ревматологическое отделение каждые 6 месяцев.

