

# Биологическая терапия системных заболеваний: что нужно знать нефрологу?

Чудинов Антон Леонидович,  
Руководитель кабинета генно-инженерной  
биологической терапии СПб ГБУЗ КРБ №25



# Терапия ревматических заболеваний

## Синтетические (сБПВП)

## Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

- глюкокортикостероиды  
- НПВП  
и др.

### Традиционные сБПВП

- Метотрексат
- Лефлуномид
- Сульфасалазин
- Азатиоприн и др.

### Таргетные сБПВП

- Тофацитиниб
- Барицитиниб и др.

# Выбор препарата

Характер  
заболевания

Перекрестная  
иммуновоспалительная  
патология

Сопутствующая  
патология

Иммуногенность

Режим  
дозирования

Скорость  
наступления  
эффекта

Стоимость

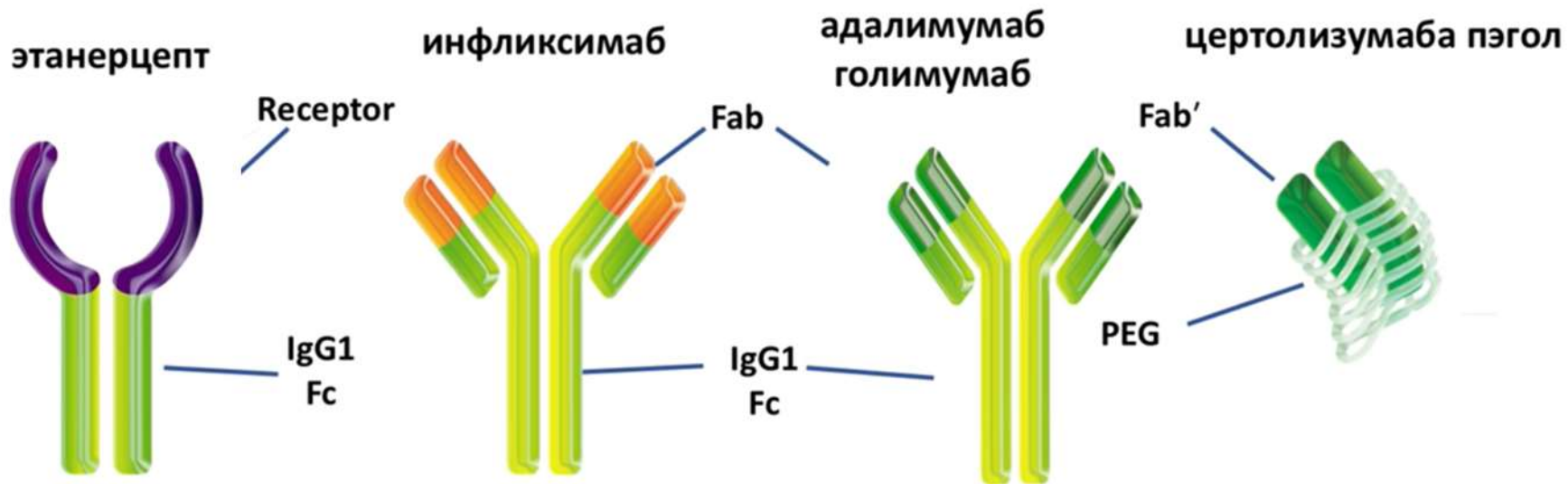
Возможность применения  
комбинированной терапии

Планирование  
беременности

Выживаемость  
терапии



# Ингибиторы ФНО- $\alpha$




рекомбинантная гибридная  
молекула рецептор/Fc-  
иммуноглобулин

моноклональные  
антитела


ПЭГилированный Fab'  
фрагмент

# АНТИ-В-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

1997 – применение **ритуксимаба** при онкогематологии для лечения **В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний**



2007 – зарегистрировано показание **ревматоидный артрит**



2013– зарегистрированы показания **гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит**

# РИТУКСИМАБ

Дозирование при ревматических заболеваниях:

- 375мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1раз в неделю (всего 4 инфузии).

Или 1000мг внутривенно дважды с интервалом в 2 недели

## Показания:

- В-клеточные неходжкинские лимфомы и хронический лимфолейкоз
- Ревматоидный артрит
- Гранулематоз с полиангиитом
- Микроскопический полиангиит

## Использование off-label в ревматологии:

- Системная красная волчанка
- Системная склеродермия
- Болезнь Шегрена
- Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

## Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis.

McAdoo SP<sup>1,2</sup>, Medjeral-Thomas N<sup>2</sup>, Gopaluni S<sup>3</sup>, Tanna A<sup>1,2</sup>, Mansfield N<sup>2</sup>, Galliford J<sup>1,2</sup>, Griffith M<sup>1,2</sup>, Levy J<sup>1,2</sup>, Cairns TD<sup>2</sup>, Jayne D<sup>3</sup>, Salama AD<sup>4</sup>, Pusey CD<sup>1,2</sup>.

	Agent	Dose
Cytotoxic therapy		
Day 0	Rituximab	1 g
	Cyclophosphamide i.v.	10 mg/kg (maximum 750 mg)
Week 2	Rituximab	1 g
	Cyclophosphamide i.v.	10 mg/kg (max. 750 mg)
Weeks 4, 6, 8 and 10	Cyclophosphamide i.v.	500 mg × 4
Corticosteroid taper		
Week 1	Oral prednisolone	1 mg/kg/day (maximum 60 mg)
Week 2	25% reduction	45 mg
Week 3	33% reduction	30 mg
Week 4	33% reduction	20 mg
Week 6	25% reduction	15 mg
Week 12		Minimum 12.5 mg
Week 20		10 mg
Maintenance therapy		
From Week 12	Azathioprine	1–2 mg/kg/day (adjusted for TPMT levels)
	Mycophenolate mofetil (if intolerant)	1–2 g/day (targeted to trough levels of 1.2–2.4 mg/L)
Prophylactic therapy		
PJP prophylaxis	Co-trimoxazole 480 mg/day	
	Pentamidine nebulizer 300 mg/month (if intolerant)	
Peptic ulcer prophylaxis	Proton-pump inhibition	
Bone prophylaxis	Vitamin D and calcium supplementation	
Latent TB prophylaxis (in those from high-risk areas)	Isoniazid 150 mg/day and pyridoxine 50 mg/week	

i.v., intravenous; TPMT, thiopurine methyltransferase enzyme activity; PJP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; TB, tuberculosis.

Достижение ремиссии – 94% больных АНЦА-СВ

Среди ответивших на терапию:

Частота обострений в течение первого года – 0%

Частота обострений в течение первых 3 лет – 7%

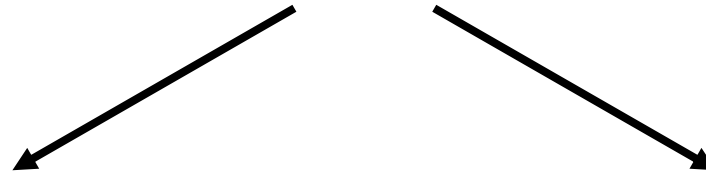
Инфекция, потребовавшая госпитализации в стационар за первые 5 лет – 30% больных



# BMJ Open Low-dose glucocorticoids plus rituximab versus high-dose glucocorticoids plus rituximab for remission induction in ANCA-associated vasculitis (LoVAS): protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled trial

Shunsuke Furuta,<sup>1</sup> Takao Sugiyama,<sup>2</sup> Takeshi Umibe,<sup>3</sup> Yuko Kaneko,<sup>4</sup> Koichi Amano,<sup>5</sup> Kazuhiro Kurasawa,<sup>6</sup> Daiki Nakaomi,<sup>7</sup> Masaki Hiraguri,<sup>8</sup> Hideki Hanaoka,<sup>9</sup> Yasunori Sato,<sup>10</sup> Kei Ikeda,<sup>1</sup> Hiroshi Nakajima,<sup>1</sup> on behalf of the LoVAS Trial study investigators

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2017-018748 on 14 Dec



Ритуксимаб +  
преднизолон 0,5мг/кг/сутки

Ритуксимаб +  
преднизолон 1мг/кг/сутки

## Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2).

Charles P<sup>1,2</sup>, Terrier B<sup>1</sup>, Perrodeau E<sup>3</sup>, Cohen P<sup>1</sup>, Faguer S<sup>4</sup>, Huard A<sup>4</sup>, Hamidou M<sup>5</sup>, Agard C<sup>5</sup>, Bonnotte B<sup>6</sup>, Samson M<sup>6</sup>, Karras A<sup>7</sup>, Jourde-Chiche N<sup>8</sup>, Lifermann E<sup>9</sup>, Gobert P<sup>10</sup>, Hanrotel-Saliou C<sup>11</sup>, Godmer P<sup>12</sup>, Martin-Silva N<sup>13</sup>, Pugnet G<sup>14</sup>, Malignon M<sup>15</sup>, Aumaitre Q<sup>16</sup>, Viallard JE<sup>17</sup>, Maurier F<sup>18</sup>, Meaux-Ruault N<sup>19</sup>, Rivière S<sup>20</sup>, Sibilla J<sup>21</sup>, Puéchal X<sup>1</sup>, Ravaud P<sup>3</sup>, Mouthon L<sup>1</sup>, Guillevin L<sup>1</sup>; French Vasculitis Study Group.

Введения ритуксимаба по стандартной схеме	Показатель	Введения ритуксимаба «по требованию»
8/81 (9,9%)	Частота рецидивов к 28 месяцу наблюдения p>0.05	14/81 (17,3%)
381	Количество инфузий ритуксимаба p=0.22	248
19%	Частота инфекционных осложнений	11%

# БЕЛИМУМАБ

Ингибитор В-клеточного активирующего фактора (BAFF)

## **Дозирование:**

- 10мг/кг внутривенно 1раз в неделю №3, затем каждые 4 недели.

## **Показания:**

- Системная красная волчанка

## **Использование off-label в ревматологии (чаще в комбинации с ритуксимабом):**

- Гранулематоз с полиангиитом
- Системная красная волчанка
- Болезнь Шегрена

# АБАТАЦЕПТ

- блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов CTLA4 человека.

## **Дозирование:**

- 500-1000мг внутривенно 1раз в неделю №3, затем каждые 4 недели.

Или 125мг подкожно 1раз в неделю.

## **Показания:**

- Ревматоидный артрит

## **Использование off-label в ревматологии:**

- Системная красная волчанка (в т.ч. Lupus-нефрит)
- Системная склеродермия
- Болезнь Шегрена
- Перекрестные синдромы

# ТОЦИЛИЗУМАБ

гуманизированное моноклональное антитело (IgG1) к рецептору интерлейкина-6

## **Дозирование:**

- 8мг/кг внутривенно каждые 4 недели.

Или 162мг подкожно 1раз в неделю.

## **Показания:**

- Ревматоидный артрит
- Гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона)

## **Использование off-label в ревматологии:**

- Системная красная волчанка (в т.ч. Lupus-нефрит)
- Системная склеродермия
- Болезнь Шегрена
- Перекрестные синдромы

# УСТЕКИНУМАБ

(моноклональное антитело к ИЛ-12/23)

## **Дозирование:**

- 45мг или 90мг подкожно на 0-ой, 4-ой неделях, затем каждые 12 недель.

## **Показания:**

- Псориаз
- Псориатический артрит

## **Использование off-label в ревматологии:**

- Системная красная волчанка (в т.ч. Lupus-нефрит)
- Анкилозирующий спондилит
- Гигантоклеточный артериит

## **ИНГИБИТОРЫ ИЛ-17**

- Секукинумаб
- Иксекизумаб
- Нетакимаб

### **Область применения:**

- Псориаз
- Псориатический артрит
- Анкилозирующий спондилит

# ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

## **Ингибиторы JAK-киназ:**

- Тофацитиниб
- Барицитиниб
- Филготиниб

## **Ингибиторы фосфодиэстеразы 4:**

- Apremilast



# Риск развития туберкулезной инфекции

- ✓ **Наибольший риск** связан с использованием и-ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пегол), в меньшей степени - с применением этанерцепта
- ✓ **Наименьший риск** – ритуксимаб, абатацепт, секукинумаб

- При туберкулезе в анамнезе или латентной туберкулезной инфекции проведение превентивной противотуберкулезной терапии (12 недель и более)
- Инициация биологической терапии – через 4 недели после начала противотуберкулезной терапии

# Применение БПВП и ГИБТ при сопутствующей патологии

## Вирусный гепатит В и С

- После проведения противовирусной терапии разрешено применение всех препаратов

## Солидная опухоль

- Любые БПВП и ГИБП

## Рак кожи

- Только синтетические БПВП

## Лимфома

- ритуксимаб

## Наиболее значимые НЯ на фоне терапии и-ФНО-α

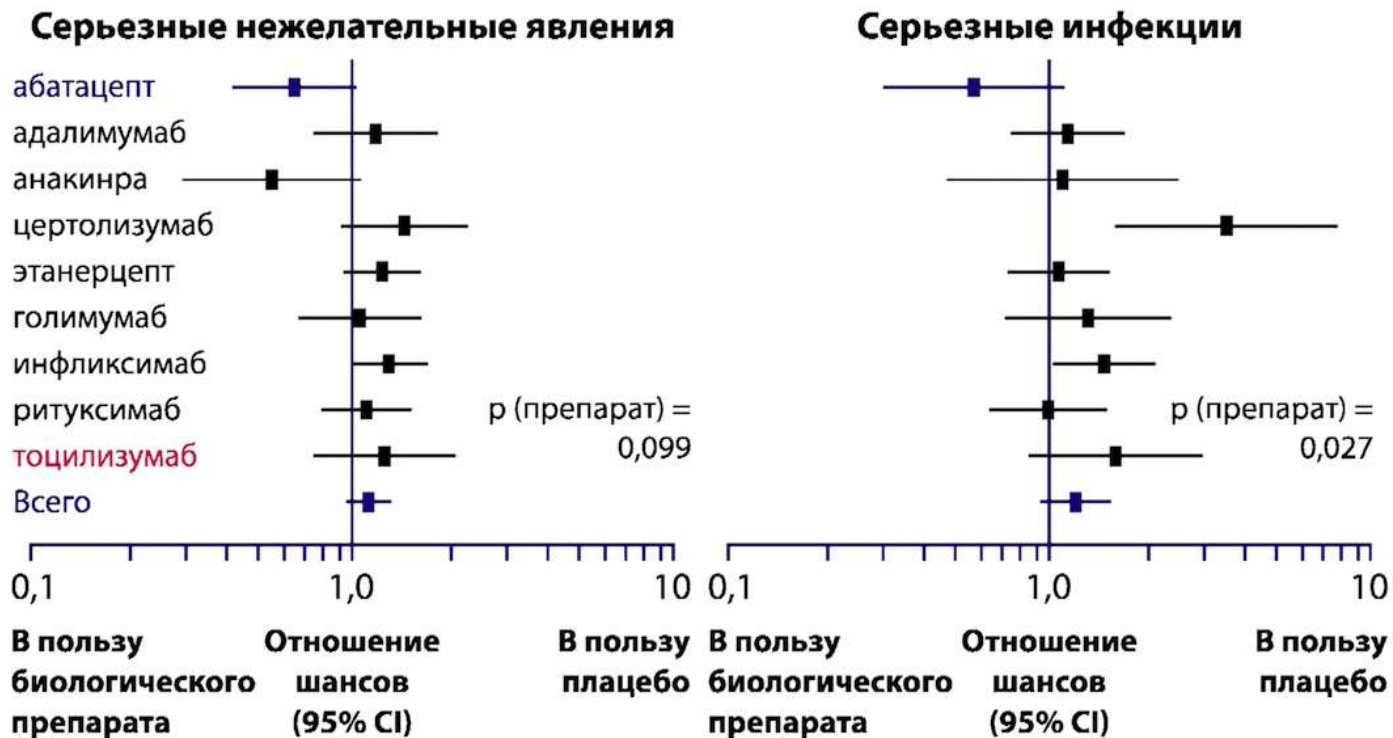
- реактивация латентной туберкулезной инфекции, нередко протекающая атипично (милиарный туберкулез, внелегочные проявления)
- наличие коморбидной легочной патологии (хроническая обструктивная болезнь легких), вероятно, является фактором риска развития рака легких
- демиелинизирующие заболевания нервной системы (синдром Гийена – Барре, оптический неврит, рассеянный склероз)
- антифосфолипидный и волчаночно-подобный синдром

## Предикторы развития серьезных инфекций при лечении и-ФНО-α

- пожилой возраст
- поздняя стадия заболевания
- высокие уровни активности
- назначение инфликсимаба
- комбинация с БПВП и глюкокортикостероидами

## Нежелательные явления на фоне терапии ГИБП

### Форест-диаграммы: СНЯ и серьезные инфекции<sup>1</sup>



Риск развития новообразований у пациентов с РА, получающих ГИБП, не превышает такового у пациентов с РА без ГИБП

Показатель	Все больные РА, SIR (95% CI)	Больные РА, леченные ГИБП, OR (95% CI)
Все формы рака, кроме немеланомного рака кожи	1,0 (1,0-1,1)	1,0 (0,8-1,2)
Грудная клетка	0,8 (0,6-0,9)	0,9 (0,5-1,3)
Предстательная железа	0,8 (0,6-1,0)	0,9 (0,4-1,9)
Легкие	1,2 (1,0-1,4)	1,1 (0,7-1,8)
Мочевой пузырь	0,8 (0,5-1,0)	0,5 (0,1-1,5)
Неходжкинская лимфома	1,7 (1,3-2,2)	0,7 (0,3-1,5)
Лейкемия	1,7 (1,2-2,4)	1,2 (0,5-3,1)
Кишечник	0,5 (0,4-0,6)	0,8 (0,3-1,7)
Меланома	1,7 (1,3-2,3)	2,3 (0,9-5,4)

# Терапия ревматических заболеваний при беременности

## Ингибиторы ФНО-альфа

- Инфликсимаб – использование до 16 недели беременности
- Этенерцепт – использование до конца II триместра
- Адалимумаб – использование до конца II триместра
- Цертолизумаба пегол – лечение возможно в течение всего срока беременности
- Голимумаб – использование до конца I триместра

## Терапия ревматических заболеваний при беременности

### **Ритуксимаб**

1. Противопоказан при беременности
2. Отмена за 6 месяцев до зачатия

### **Тоцилизумаб**

1. Противопоказан при беременности
2. Отмена за 3 месяца до зачатия

### **Абатацепт**

1. Противопоказан при беременности
2. Отмена за 2 месяца до зачатия



# Терапия препаратом авакопан

[Expert Opin Investig Drugs](#). 2018 May;27(5):491-496. doi: 10.1080/13543784.2018.1472234. Epub 2018 May 8.

## Avacopan in the treatment of ANCA-associated vasculitis.

[Tesar V<sup>1</sup>](#), [Hruskova Z<sup>1</sup>](#).

- Достижение ремиссии у больных АНЦА-СВ к 12 неделе терапии:
    - монотерапия авакопаном – 81%
    - комбинация авакопана и ГК 1мг/кг/сутки - 86%.
  - Летальные исходы отсутствовали во всех группах,
  - Частота серьезных инфекционных нежелательных реакций варьировалась в пределах 4-5%.
- Авакопан 30мг 1табл 2раза в сутки. Еще не зарегистрирован.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**