

Doc. dr Branislava Glišić  
Prof. dr Dušan Stefanović



# BIOLOŠKI LEKOVI



Šta su biološki lekovi u lečenju reumatoidnog artritisa?	2
Koji su biološki lekovi registrovani kod nas?	3
U kojim okolnostima se primenjuje biološka terapija?	4
Koji su lekovi koji inhibiraju prozapaljenske efekte takozvanog faktora nekroze tumora alfa – TNF- α?	4
Šta je tocilizumab (ACTEMRA®)?	6
Šta odlikuje lek koji deluje na B limfocite?	8
Kakav je danas značaj bioloških lekova u reumatoidnom artritisu?	10
Beleške	12

## ŠTA SU BIOLOŠKI LEKOVI U LEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA?

Biološki lekovi su specifični humanizovani proteinski molekuli koji se stvaraju uz pomoć tehnoloških postupaka molekularne biologije. Oni stišavaju zapaljenje koje je u osnovi pojave artritisa i drugih manifestacija bolesti tako što neutrališu prozapaljenske citokine. Na taj način oni mnogo efikasnije menjaju tok reumatoidnog artritisa u odnosu na hemijske lekove. U Srbiji registrovani biološki lekovi deluju putem neutralizacije efekata faktora tumorske nekroze alfa (TNF $\alpha$ ), interleukina 6 (IL-6) ili CD 20 molekula na B-limfocitima.

# KOJI SU BIOLOŠKI LEKOVI REGISTROVANI KOD NAS?

Lekovi koji deluju blokadom efekata TNF $\alpha$ :

- **Etanercept (Enbrel®)**
- **Infliksimab (Remicade®)**
- **Adalimumab (Humira®)**

Lek koji deluje blokadom efekata IL-6:

- **Tocilizumab (Actemra®)**

Lek koji deluje na B-limfocite:

- **Rituksimab (MabThera®)**

## U KOJIM OKOLNOSTIMA SE PRIMENJUJE BIOLOŠKA TERAPIJA?

Biološka terapija se primenjuje kod bolesnika koji nisu u potpunosti reagovali (posigli remsiju ili nisku aktivnost bolesti) na hemijske lekove koji utiču na tok reumatoidnog artritisa kao što su antimalarici, metotreksat, sulfosalazin i leflunomid. Takođe, za njih se odlučujemo i kada predhodno spomenuti lekovi tokom lečenja ispolje neželjene efekte. U ovih bolesnika neke biološke lekove možemo primeniti i kao monoterapiju (bez hemijskog leka koji može menjati tok bolesti).

## KOJI SU LEKOVI KOJI INHIBIRAJU PROZAPALJENSKE EFEKTE TAKOZVANOG FAKTORA NEKROZE TUMORA ALFA – TNF- $\alpha$ ?

Molekul TNF- $\alpha$  igra ključnu ulogu u procesu zapaljenja. Zahvaljujući razvoju moderne biotehnologije dobijen je veći broj supstanci koje mogu da blokiraju efekte ovog molekula. Ovde spadaju antitela na receptor za TNF- $\alpha$  (etanercept) i antitela na TNF- $\alpha$  (infliksimab i adalimumab). Svi blokatori TNF- $\alpha$  imaju snažno protiv-zapaljensko delovanje koje traje onoliko dugo koliko se lek prima. Efekat lečenja se očekuje najkasnije do 3. meseca.

## 1. Etanercept (Enbrel®)

se primenjuje u vidu potkožnih injekcija, jedanput sedmično u dozi od 50 mg. Bolesnici mogu sami sebi da daju lek. Na mestu uboda iglom se može pojaviti lokalna reakcija koja je obično blaga, kratko traje i spontano prolazi.

## 2. Infliksimab (Remicade®)

se primenjuje intravenski u bolničkim uslovima. Preporučena doza je 3 mg/kg 0, 2 i 6 nedelje, a zatim se u istoj dozi primenjuje svakih 8 nedelja. Tokom infuzije mogu se ispoljiti alergijske reakcije koje su obično blage (ubrzano kratko disanje, crvenilopo koži i svrab) koje se lako leče ali mogu biti i ozbiljne sa padom krvnog pritiska i pojavom šoka. Alergijske reakcije se češće javljaju posle prve infuzije i posledica su imunizacije na delove molekula koji vode poreklo od miša. Ukoliko dođe do pojave ozbiljnih alergijskih reakcija prekida se dalje davanje leka.

## 3. Adalimumab (Humira®)

je sličan infliksimabu, ali je molekul humanog porekla. Daje se kao podkožna injekcija. Preporučena doza je 40 mg svake dve sedmice. Doza se može povećati na 40 mg svake sedmice.

Uticaj TNF- $\alpha$  inhibitora na trudnoću nije poznat zato se ne preporučuje njihova upotreba tokom trudnoće, takođe ne preporučuje se planiranje trudnoće tokom uoptrebe ovih lekova. Lek Actemra se ne sme koristiti tokom trudnoće i perioda dojenja.

## Neželjena dejstva leka

1. Neželjena dejstva leka kod primene Adalimumab (Humira®) i Infliksimab (Remicade®) mogu da se javе i do 5 odnosno 6 meseci od poslednje primene leka.
2. Najčešća neželjena dejstva su infekcije i alergijske reakcije. Najčešće su infekcije respiratornog trakta (bronhitis, upala pluća, infekcije sinusa), infekcije mokraćnog sistema kao i virusne infekcije (npr. herpes). Ispoljavanje ozbiljne infekcije obavezuje da se dalja primena leka odmah prekine.
3. U retkim slučajevima dolazi do pojave drugih autoimunskih bolesti.

# ŠTA JE TOCILIZUMAB (ACTEMRA®)?

## Tocilizumab

je humanizovano monoklonsko antitelo koje blokira dejstvo citokina koji se zove interleukin-6 (IL-6). Ovaj protein je uključen u zapaljenske procese u organizmu i kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom se nalazi u većoj koncentraciji. Actemra se obično daje u kombinaciji sa metotreksatom ali može da se daje i kao monoterapija.

Uobičajena doza leka je 8 mg/kg telesne težine, ali se ne primenjuje u dozi manjoj od 480 mg. Zavisno od efekta doza se može prilagođavati. Lek se primenjuje jednom u 4 nedelje kao intravenska infuzija koja traje oko 1 sat.

Tocilizumab ne sme da se primeni kod bolesnika sa aktivnom teškom infekcijom. Ne preporučuje se za lečenje osoba mlađih od 18 godina.

Uticaj leka Actemra na trudnoću nije poznat zato se ne preporučuje primena leka i potrebno je koristiti efikasne mere zaštite tokom i 6 meseci posle terapije. Lek Actemra se ne sme koristiti tokom trudnoće i perioda dojenja.

## Neželjena dejstva leka

1. Mogu da se javе i do 3 meseca posle poslednje doze leka.
2. Najčešćа neželjena dejstva su infekcije gornjih disajnih puteva, sa tipičnim simptomima kao što su kašalj, zapušen nos, curenje iz nosa, gušobolja i glavobolja.
3. Mogućа teška neželjena dejstva uključuju teške infekcije i alergijske reakcije, snižen broj belih krvnih zrnaca, visoki nivo holesterolа, glavobolja, vrtoglavica, visoki krvni pritisak,ulkuse u ustima, bol u želucu, poremećaje funkcionalnih testova jetre, ospu i svrab odnosno infekciju očiju (konjunktivitis), divertikulitise, crvena (upaljena) polja u ustima i visoke nivo triglicerida.

## ŠTA ODLIKUJE LEK KOJI DELUJE NA B LIMFOCITE?

### Rituksimab (MabThera®)

sadrži antitelo koje se vezuje za antigen CD20 na površini specifičnih belih krvnih zrnaca, B limfocita. Kada se rituksimab veže za površinu ove ćelije, on izaziva njenu smrt. MabThera se za sada primenjuje kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom koji su prethodno primali drugi biološki lek koji nije imao pozitivan efekat na aktivnost bolesti.

Pre započinjanja terapije treba obavezno obaviti testove kojima će se utvrditi eventualna infekcija virusima hepatitisa. U nekim slučajevima pacijenti koji su imali hepatitis B dobili su ponovni napad hepatitisa, koji je kod nekih bio fatalan. Ukoliko pacijent koristi lekove protiv povišenog krvnog pritiska ponekad, pre primene leka, treba ih isključiti iz terapije jer tokom infuzije rituksimaba može doći do pada krvnog pritiska.

Primena leka treba da se odloži u slučaju bilo kakve infekcije pa i blagog nazeba. Primena leka je kontraindikovana u trudnoći i periodu dojenja.

Lek se dobija u bolničkim uslovima kao intravenska infuzija koja traje oko 4 h. Na sat i pola sata pre infuzije svaki pacijent će primiti lekove koji treba da spreče ili ublaže eventualne reakcije na lek.

Svaki terapijski ciklus se sastoji od 2 odvojene infuzije koje se daju u razmaku od 2 nedelje. Radi postizanja boljeg ili održavanja već postignutog efekta cikluse je potrebno ponavljati. Kako bi Vaš lekar procenio kada je vreme za ponovljeni ciklus, potrebno je redovno kontrolisanje aktivnosti bolesti na svaka tri meseca. Najkraći interval između dva ciklusa je 6 meseci.

### Neželjena dejstva leka su:

1. U prva dva časa posle prve infuzije može se javiti povišena temperatura i drhtavica. Ređe se mogu pojaviti plikovi ili svrab po koži, mučnina, umor, glavobolja, problemi s disanjem, osećaj da jezik ili grlo otiču, svrab u nosu ili curenje iz nosa, povraćanje, crvenilo ili nepravilan srčani ritam. Srčana oboljenja kao što su angina pektoris ili srčana insuficijencija mogu se pogoršati. Kada se simptomi uklone, ili ublaže, infuzija se može nastaviti. Manja je verovatnoća da će se ovi simptomi pojaviti posle druge infuzije.
2. Najčešći neželjeni događaji su infekcije. Često su to nazebi, ali su zabeleženi i slučajevi upale pluća ili infekcije mokraćnih puteva.

3. Mogu se ispoljiti i neka druga dejstva, kao što su: bol u stomaku, leđima, grudima, mišićima i/ili zglobovima, na mestu infuzije, osećaj slabosti, promene krvnog pritiska, promene brzine rada srca, proliv, loše varenje, grčevi, vrtoglavica, utrnulost ili žmarci, anksioznost ili nervosa, kašalj, suzenje ili svrab u očima, curenje iz nosa ili svrab u nosu, znojenje, sinuzitis. Kod nekih pacijenata dolazi i do nekih promena u testovima krvi uključujući i smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca, belih krvnih zrnaca ili i jednih i drugih.

## KAKAV JE DANAS ZNAČAJ BIOLOŠKIH LEKOVA U REUMATOIDNOM ARTRITISU?

Biološki lekovi su u poslednjoj deceniji značajno i suštinski izmenili tok i prognozu ove bolesti. Efikasnim stišavanjem zapaljenja dovode do značajnog usporavanja oštećenja zglobova i na taj način unapređuju kvalitet života obolelih. Pri tome i pored relativno kratkog vremena prisutnog u terapiji ne pokazuju značajnu učestalost i težinu neželjenih efekata. Uz redovne kontrole reumatologa ova terapija može biti sasvim bezbedna.





Štampano uz podršku  
farmaceutske kuće

