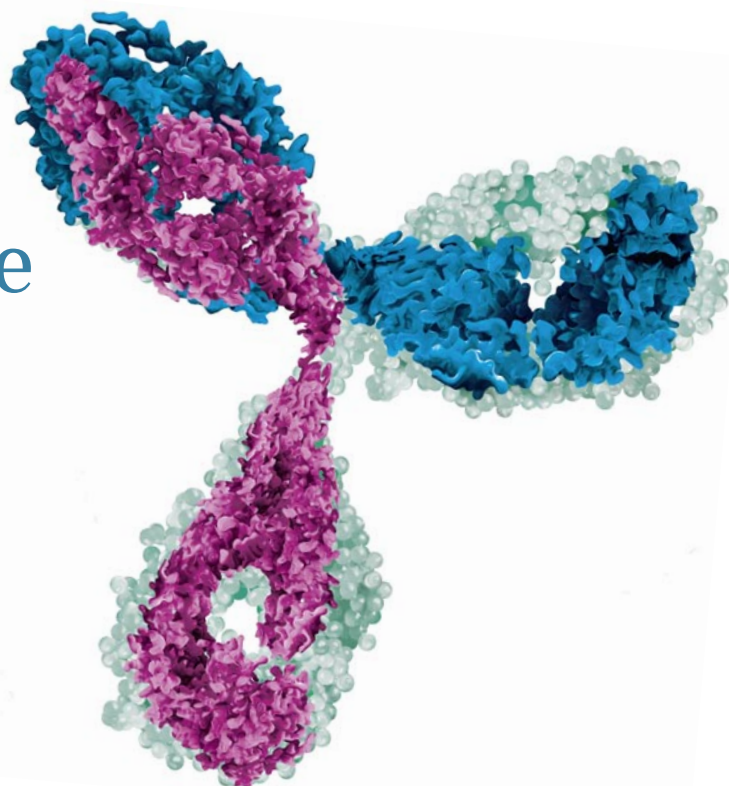


Синтетические моноклональные антитела — будущее ревматологии

Моноклональные антитела успели несколько раз совершить революцию в медицине, полностью перевернув представления о возможностях лекарственной терапии. Разработка новых препаратов на их основе дарит надежду в борьбе с аутоиммунным воспалением и лечении системных заболеваний соединительной ткани



ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Препараты, изготовленные на основе моноклональных антител (МАТ), относятся к новейшим в современной медицине. Сегодня МАТ используют в терапии заболеваний, большинство из которых еще несколько десятков лет назад считались неизлечимыми. Это онкологические, аутоиммунные и воспалительные, сердечно-сосудистые, метаболические и инфекционные заболевания, такие как, системный склероз (склеродермия), идиопатический фиброз легких, гепатит В, ВИЧ-инфекция, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аллергические реакции, мышечная дистрофия, болезнь Альцгеймера, бронхиальная астма, сахарный диабет и др. Первоначально надежность методов и технологий производства МАТ, а также безопасность их применения вызывали опасения у производителей лекарственных средств (ЛС). Однако сегодня научный и медицинский опыт показал возможность их эффективного и безопасного применения в медицине. В чем же уникальность и специфика применения МАТ?

ИСТОРИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ И НОБЕЛЕВСКИЕ ПРЕМИИ

История получения и применения МАТ уходит своими корнями в исследования конца XIX – начала XX вв., когда ряд ученых принимали попытки иммунизации антителами животных. В 1901 г. Эмилю Берингу была присуждена Нобелевская премия за работу по сывороточной терапии. Вторым шагом стала расшифровка структуры МАТ, интенсивно продвигаемая в 30–70-е годы XX в. За расшифровку аминокислотной последовательности антитела, производимого клетками раковой опухоли миеломы, в 1972 г. Родни Портер и Джеральд Эдельман тоже получили Нобелевскую премию. Но настоящим прорывом стал третий этап, датируемый 70–80-е годами XX в., когда была разработана первая технология синтеза МАТ, позволяющая получать антитела с удивительно точным соответствием определенной структуре. Эта методика произвела переворот, поскольку открывала возможности для ис-

пользования антител для диагностических исследований и создания ЛС. Нобелевскую премию в 1984 г. получили Георг Келер, Сезар Мильштейн и Нильс Эрне. Закономерно последовал четвертый этап, когда в 80-е годы XX в. искусственно синтезированные антитела стали применять для лечения заболеваний. Однако первые используемые в терапевтических целях искусственные антитела были синтезированы из клеток мышей, поэтому воспринимались организмом человека как чужеродные объекты. Кроме того, при длительном применении эффективность этих препаратов снижалась. В 1988 г. Грег Винтер разработал специальную методику гуманизации МАТ, что решало проблему иммунного ответа. Антитела, в которых часть белков животного происхождения заменялась белковыми компонентами человека, получили название химерных. Они ознаменовали пятый этап в истории применения МАТ, датируемый 90-ми годами XX в. На шестом этапе, в конце 90-х годов XX в. и в 2000-х годах XXI в., ученые успешно занимались созданием гуманизированных и человеческих МАТ.

МАТ В ДОПОЛНЕНИЕ К БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

Принципиально новый класс препаратов был получен благодаря достижениям геной инженерии. Разработка терапевтических МАТ позволила по-новому взглянуть на лечение аутоиммунных заболеваний. ЛС, используемые в классической терапии, подавляют сложный механизм иммунитета в целом. Но это оставляет человека без защиты от вражеских агентов —

История получения и применения МАТ уходит своими корнями в исследования конца XIX – начала XX вв., когда ряд ученых предпринимали попытки иммунизации антителами животных

Міфенамінка®

Міфенамінна кислота 500 мг

При грипі та ГРВІ

Ударна сила!



ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

ВІТЧИЗНЯНА

ФАРМАЦЕВТИЧНА

КОМПАНІЯ РОКУ*

МЕФЕНОМЕНАЛЬНО!

дозволено дітям з **5** років



www.choice-of-the-year.com.ua

* За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017

Склад: діюча речовина: mefenamic acid; 1 таблетка містить міфенамінної кислоти 500 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, натрію лаурилсульфат, повідон, кросповідон, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, тальк, магнію стеарат, опадрай 200 білий. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А G01. **Показання.** Гострі респіраторні вірусні інфекції та грип. Біль низької та середньої інтенсивності: м'язовий, суглобовий, травматичний, зубний, головний біль різної етіології, післяопераційний і післяпологовий біль. Первинна дисменорея. Дисфункціональні менорагії, у тому числі спричинені наявністю внутрішньоматкових контрацептивів, за відсутності патології тазових органів. Запальні захворювання опорно-рухового апарату: ревматоїдний артрит, ревматизм, хвороба Бехтерева. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Бронхоспазм, набряк Квінке, риніт, бронхіальна астма або кропив'янка в анамнезі, що виникли після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів. Одночасний прийом специфічних інгібіторів ЦОГ-2. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, у тому числі в анамнезі, запальні захворювання кишечника, захворювання органів кровотворення, тяжка серцева недостатність, тяжкі порушення функції печінки або нирок, шлунково-кишкові кровотечі або перфорації, спричинені прийомом нестероїдних протизапальних засобів. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Р.п. Міфенамінка® МОЗ України № UA/14487/01/01 від 15.07.2015 р. Ліцензія Серія АВ № 598086. Інформація наведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Міфенамінка®. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Інформація виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також в аптеках.

бактериальных инфекций, вирусов и прочих патогенов. Поэтому очень важно сохранить активность иммунной системы, избавив человека от аутоагрессии определенных ее компонентов. Именно так действуют новые препараты МАТ. Биологические агенты воздействуют на отдельные составляющие механизма иммунной защиты. Их мишенями могут быть цитокины и их рецепторы, мембранные молекулы лимфоцитов. МАТ — антитела, вырабатываемые иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, то есть произошедшими из одной плазматической клетки-предшественницы. Они действуют как магнит, способный вытянуть «иголку» чужеродного антигена из «стога сена». МАТ могут быть выработаны практически против любого природного антигена, который антитело будет специфически связывать. Далее их можно использовать для обнаружения этого вещества или его очистки.

ТРИ ЛОЖКИ ДЕГТЯ

Сегодня интерес производителей к разработке новых ЛС на основе МАТ очень высок, но, тем не менее, есть несколько ложек дегтя, которые омрачают радужные перспективы. Разработка препаратов с использованием МАТ — это очень длительный и дорогостоящий процесс, что напрямую сказывается на цене ЛС и является главным ограничением, с которым сталкиваются врачи и больные. Ведь ревматические заболевания требуют многолетней или даже пожизненной терапии, поэтому при подборе ЛС важна не только их эффективность, но и цена. И несмотря на то что препараты МАТ уже довольно долго используют в ревматологической практике, их добавляют к стандартной схеме лечения только в исключительных случаях. Во-вторых, необходимо решить проблему иммуногенности ЛС, изготовленных на основе МАТ. Большинство из них содержат в своем составе человеческие антитела, что снижает иммуногенность препаратов, однако, не устраняет проблему полностью, поскольку иммунная система человека способна вырабатывать антитела против любого терапевтического белка. Параллельно с накоплением данных об эффективности использования ЛС выявляют все новые нежелательные эффекты их применения, связанные с процессом иммуносупрессии. В первую очередь снижаются противоинфекционный и противоопухолевый иммунитет. Парадоксально, но применение новых препаратов против аутоиммунитета может вызвать острые аутоиммунные реакции. Возможно поэтому комбинации биологических препаратов с базисными ЛС часто более эффективны, чем изолированная терапия, пусть даже и самыми новыми препаратами. В-третьих, МАТ представляют собой крупные молекулы, которые не способны проникать внутрь клетки или глубоко в ткани. Сегодня МАТ нельзя применять внутрь, так как их концентрация для достижения эффекта должна в несколько тысяч раз превышать концентрацию молекул-мишеней. Учитывая эти особенности, ученые озабочены созданием нового поколения ЛС, которые объединят в себе преимущества МАТ и низкомолекулярных препаратов. На этом пути сделано уже несколько важных шагов. Созданы особые «аффитела», которые обладают свойствами обычных антител, но имеют в десятки раз меньшую молекулярную массу, что позволяет им лучше проникать в ткани. Кроме того, разрабатываются «нанотела» — они просты в производстве и характеризуются высокой стабильностью, что дает возможность



Сегодня интерес производителей к разработке новых ЛС на основе МАТ очень высок, но, тем не менее, есть несколько ложек дегтя, которые омрачают радужные перспективы. Разработка препаратов с использованием МАТ — это очень длительный и дорогостоящий процесс, что напрямую сказывается на цене ЛС и является главным ограничением, с которым сталкиваются врачи и больные. Ведь ревматические заболевания требуют многолетней или даже пожизненной терапии, поэтому при подборе ЛС важна не только их эффективность, но и цена. И несмотря на то что препараты МАТ уже довольно долго используют в ревматологической практике, их добавляют к стандартной схеме лечения только в исключительных случаях



применять их внутрь и местно. Наконец, еще одно достижение науки — разработка доменовых антител. Они должны соответствовать различным отделам тяжелой и легкой цепи антител человека и быть в десять раз меньше обычного антитела, что позволит применять их внутрь и ингаляционно.

МНОГООБЕЩАЮЩИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Сейчас большинство фармацевтических компаний работают над разработкой новых ЛС на основе МАТ. Десятки препаратов, содержащих в своем составе МАТ, одобрены к применению, а сотни — находятся на этапе разработки и клинических испытаний. Нет сомнений, что в будущем диагностика и лечение огромного числа заболеваний будет связана с развитием гибридной и рекомбинантной технологии. Пока что длительность и высокая стоимость производства ЛС с использованием МАТ делает их малодоступными для пациентов. Однако ученые работают над созданием новых технологий, которые позволят выпускать новые препараты быстрее и по более низкой цене. Несмотря на все возможные сложности, МАТ прочно вошли в регистр лекарств, применяемых в ревматологии. Перспектива использования биологических препаратов и их место в ревматологии будет зависеть от результатов многолетних исследований, которые еще предстоит провести. Благодаря современным технологиям уже сегодня многие препараты стали доступными для большого количества пациентов и позволили излечить заболевания, ранее считавшиеся неизлечимыми. Можно надеяться, что в будущем спектр излечимых заболеваний еще более расширится, а ЛС на основе МАТ станут более эффективными. Но даже сейчас можно сказать, что разработка терапевтических МАТ является важным шагом в борьбе с аутоиммунным воспалением.

Татьяна Кривомаз, канд. биол. наук, д-р техн. наук, профессор