

Препараты моноклональных антител при аутоиммунных заболеваниях (вопросы безопасности)

Ж.И. Авдеева, А.А. Солдатов, В.П. Бондарев, В.А. Меркулов

ГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

В настоящее время лекарственные препараты моноклональных антител (МкАТ) по объему производства занимают на мировом фармацевтическом рынке второе место после вакцин. Клиническая эффективность использования препаратов МкАТ обусловлена высокой избирательностью и специфичностью их действия на определенные звенья патогенеза заболевания. При лечении воспалительных заболеваний аутоиммунной природы успешно применяются препараты МкАТ, направленные против провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины-1, -6, -12, -17A, -23 и др.), определенных детерминант иммунокомпетентных клеток (CD20 В-лимфоциты) или, например, растворимого стимулятора В-лимфоцитов (BLyS, известного как BAFF и TNFSF13) и др. МкАТ в минимальной степени затрагивают процессы нормального функционирования иммунной системы, но обладают способностью сдерживать системные реакции воспаления за счет подавления активности провоспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в развитии аутоиммунных заболеваний, ингибции каскада реакций передачи сигнала и секреции других значимых цитокинов. Известно, что неконтролируемая гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе хронизации иммунопатологического процесса и костной деструкции, в частности при ревматоидном и псориатическом артрите. Применение препаратов МкАТ в ряде случаев сопровождается развитием серьезных побочных реакций. Возможно развитие инфузионных и аллергических реакций, неконтролируемой иммуносупрессии, что приводит к инфекционным осложнениям или активации опухолевого процесса, снижению или потере терапевтической эффективности препарата. Механизмы, лежащие в основе проявления побочных реакций, также как и причины их развития, многообразны. Особого внимания требуют реакции, обусловленные вклю-

чением механизмов, ведущих к усилению биологического эффекта, который не может в достаточной степени контролироваться физиологическим механизмом за счет обратной связи. При разработке новых препаратов требует внимания оценка возможности развития синдрома так называемого цитокинового шторма, который характеризуется неконтролируемым высвобождением ряда провоспалительных цитокинов. Значительные проблемы безопасности применения препаратов МкАТ связаны с проявлением «нежелательной» иммуногенности, поскольку они имеют белковую природу и требуют длительного назначения. Все факторы риска развития иммунного ответа должны быть выявлены и подтверждены на этапах доклинических и клинических исследований и учтены на пострегистрационном этапе наблюдения в плане выполнения фармаконадзора за применением препарата. Доклинические исследования иммуногенности малоинформативны в отношении прогностической значимости для клиники. Только опыт клинического применения препаратов МкАТ и оценка их иммуногенности позволяют установить иммуногенный потенциал препарата и корреляционную зависимость выраженности клинических проявлений от интенсивности и направленности иммунного ответа. Важен выбор методик для скрининговых и подтверждающих исследований, сроки отбора образцов, поскольку возможно искажение результатов исследования за счет интерференции присутствующим в исследуемых образцах лекарственным препаратом. При оценке иммуногенности препаратов на этапе клинической разработки оптимальным является одновременное определение уровня антител, оценка параметров фармакокинетики и фармакодинамики, профиля эффективности и безопасности на протяжении повторных курсов лечения. Вопросы безопасности применения препаратов МкАТ крайне актуальны.