

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА НА ЕЕ БЕЗОПАСНОСТЬ

Василевский И.В.

Белорусский государственный медицинский университет,

г. Минск, Республика Беларусь

(Опубликовано: Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге», сборник материалов.- СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018.- С. 33-37.

Цель исследования. Проанализировать литературные данные по современным инновационным технологиям, внедряемым для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний, обратив особое внимание на вопросы безопасности проводимой терапии.

Материал и методы исследования. Доступные библиографические источники по клинико-фармакологическому обоснованию использования новейших лекарственных средств (ЛС) – инновационных методов лечения (ГИБП, ингибиторы JAK-киназ и других сигнальных молекул) наиболее тяжелых форм аутоиммунных ревматических заболеваний.

Результаты и обсуждение. Фармакотерапия ревматических заболеваний остается одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины. В реальной врачебной практике лечение указанных болезней претерпело значительные изменения в связи с углублением и детализацией научных знаний по данной проблеме. Клиническая медицина все более приближается к персонифицирующей медицине, к лечению не болезни в целом, а конкретного пациента с его индивидуальными особенностями фенотипа и эндотипа, как важнейшими составляющими гетерогенности большинства заболеваний, включая иммуновоспалительные ревматические заболевания.

Несмотря на довольно высокую эффективность современных базисных противовоспалительных ЛС и особенно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), с учетом новейших данных по иммунопатогенезу ревматических заболеваний, продолжается разработка противовоспалительных

ЛС нового поколения. Это препараты, получившие название малых ингибирующих молекул (small inhibitory molecules), предназначены для приема внутрь. На современном этапе идет поиск принципиально новых методов терапии, точно, прицельно воздействующих на ключевые звенья патогенетической цепи патологического процесса, в рамках стратегии ВОЗ «Treat To Target» («Лечение до достижения цели»), получивших в связи с этим общее название «таргетная терапия».

Использование моноклональных антител (МнАТ) в качестве терапевтических агентов явилось для медицины стратегическим этапом в эволюции лечения – от неспецифической к специфической (таргетной) терапии. МнАТ, в отличие от традиционных препаратов, высокоспецифичны к определенным мишеням.

В начале XXI века были разработаны инновационные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – моноклональные антитела (МнАТ) и рекомбинантные белки, ингибирующие активность важнейших провоспалительных цитокинов, а также патологическую активацию Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, многие из которых на сегодняшний день успешно применяются в клинической практике во всем мире. ГИБП обладают чертами, характерными для базисных противовоспалительных ЛС, но их эффект, как правило, развивается значительно быстрее и более выражен, в том числе в отношении торможения деструкции суставов, чем при использовании «стандартных» противоревматических ЛС.

Одной из наиболее значимых для патогенеза РА мишеней является ФНО- α – цитокин, выполняющий очень важные функции в формировании системного воспалительного процесса. Биологические функции ФНО- α при ревматических заболеваниях включают индукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, GM-CSF, INF- γ , что дало основание утверждать о том, что ФНО- α находится на вершине провоспалительного цитокинового каскада. ФНО- α способен индуцировать гибель клеток путем апоптоза, запускать каскад воспалительных реакций, ингибировать канцерогенез и репликацию вирусов.

Важным является тот факт, что ФНО- α играет большую роль в генезе деструктивных процессов при ревматических заболеваниях и с его гиперпродукцией связаны такие клинические проявления, как боль, отек, формирование костных эрозий и сужение суставной щели. Ингибция действия ФНО- α позволяет рассчитывать на устранение указанных патологических процессов и обеспечить предупреждение необратимых структурных изменений суставов. Поэтому среди широкого спектра ГИБП, применяющихся для лечения РА, ингибиторы ФНО- α занимают особое место.

В последние годы особое внимание привлекает ИЛ-6 – мультифункциональный цитокин, продуцируемый различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки и др. Один из наиболее характерных системных провоспалительных эффектов ИЛ – стимуляция острофазового воспалительного ответа, связанного с увеличением экспрессии гена ИЛ-6 в печени, которая проявляется в повышении С-реактивного белка, фибриногена, сывороточного амилоидного белка А-SAA.

Развитие таких системных проявлений РА, как лихорадка, высокая концентрация белков острой фазы воспаления, снижение концентрации железа, анемия, тромбоцитоз, а также такого грозного осложнения, как амилоидоз, связывается с гиперпродукцией ИЛ-6. ИЛ-6 также стимулирует костную резорбцию и активацию остеокластов. В настоящее время разрабатывается широкий спектр МНАТ, блокирующих активность как самого ИЛ-6, так и его рецепторов, применение которых на практике будет не менее важным достижением персонифицированной фармакотерапии воспалительных заболеваний, чем создание ингибиторов ФНО- α , считает академик Е.Л.Насонов (2014).

Несмотря на довольно высокую эффективность современных базисных противовоспалительных ЛС и особенно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), с учетом новейших данных по иммунопатогенезу ревматических заболеваний, продолжается разработка противовоспалительных

ЛС нового поколения. Эти препараты представляют собой низкомолекулярные химически синтезированные вещества, получившие название малых ингибирующих молекул (small inhibitory molecules) и предназначенные для приема внутрь. Точка приложения разрабатываемых противовоспалительных ЛС нового поколения – тирозинкиназы, ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, определяющей биологическую активность вышеупомянутых цитокинов. JAK-STAT путь передает сигналы от цитокинов через соответствующие трансмембранные рецепторы к ядерным генам-мишеням. По современным представлениям, именно сигнальная система JAK-STAT является ключевым компонентом регуляции иммунитета и гемопоэза.

С позиций клинической фармакологии чрезвычайно актуальным является вопрос о безопасности вышеупомянутых новейших ЛС. Фактически указанные ЛС проявляют иммуносупрессивный фармакодинамический эффект, который на уровне макроорганизма может приводить к существенным негативным последствиям. ЛС, подавляющие функции и уменьшающие количество различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, могут вызвать снижение противоинфекционной резистентности и/или обострение хронических инфекций.

В частности, повышенный риск развития инфекции наблюдается при использовании любого ингибитора ФНО- α . Частота бактериальных серьезных инфекций при лечении ингибиторами ФНО- α значимо возрастает (в 2-4 раза), особенно в первые 90 дней лечения, и увеличивается при сочетании с метотрексатом. Различные инфекционные осложнения могут развиваться и на фоне лечения другими ГИБП. На современном этапе актуальным является риск развития туберкулеза при лечении ГИБП, непосредственно связанный с распространением данной инфекции в популяции. В связи с активным внедрением в клиническую практику ГИБП проблема пневмоний в последние годы стала более значимой. При лечении ГИБП необходимо помнить о возможности развития пневмоцистной пневмонии, которая по клиническим и

рентгенологическим характеристикам может практически не отличаться от "метотрексатного пневмонита".

Особую настороженность у специалистов-ревматологов должен вызывать общеизвестный факт, что повышенный риск инфицирования или реактивации микобактериальными инфекциями, рядом распространенных вирусных инфекций (простого герпеса, ветряной оспы, вирус Эпштейн-Барр, гепатита В), внутриклеточных патогенов, грибковых поражений, а также других оппортунистических инфекций имеют дети и подростки.

Проявление нежелательной иммуногенности ЛС МкАТ является значительной проблемой в случае их длительного использования в лечении больных с тяжелыми хроническими заболеваниями. Иммунная система человека воспринимает введенные извне МнАТ как антигены и отвечает на это образованием собственных антител к препарату. Важным в плане иммуногенности является наличие в составе молекулы ГИБП чужеродного (мышинного) белка. Полностью человеческие МнАТ обладают низкой иммуногенностью, что определяет их высокую эффективность, безопасность и удобство применения в клинической практике. Однако и к человеческим МнАТ у ряда пациентов также могут образовываться антитела, для обозначения которых в литературе используется термин "человеческие античеловеческие антитела" (human anti-human antibodies - НАНА). В отдельных случаях развитие нежелательного иммунного ответа приводит к развитию серьезных побочных реакций.

Выполнение мероприятий плана управления рисками и фармаконадзора обеспечивает пострегистрационное наблюдение за безопасностью применения биотехнологических лекарственных препаратов, позволяя проводить раннюю идентификацию рисков и более ранние действия по минимизации таких рисков.

С учетом вышесказанного, следует заключить, что «таргетная терапия» ("до достижения цели"), представляет собой практическую реализацию концепции персонифицированной медицины, активно внедряемой в реальную клиническую практику, и по мере получения новых научно-практических знаний это стратегическое направление клинической медицины должно стать

более доступным для пациентов и изученным для специалистов.