

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

Новая номенклатура болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов

В реальную клиническую практику и лексикон врачей-ревматологов прочно вошел термин «болезньюмодифицирующие антиревматические препараты» (БМАРП), или disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), который употребляется для обозначения группы препаратов, способных реально модифицировать естественное течение ревматических заболеваний, в частности ревматоидного артрита (РА).

На сегодняшний день накоплено достаточно данных доказательной медицины, свидетельствующих о том, что эти препараты характеризуются способностью замедлять прогрессирование костно-деструктивных изменений при РА, ассоциируются с улучшением функциональных параметров и качества жизни пациента и в целом улучшают отдаленный исход заболевания [2, 7]. Однако полгода назад ревматологи Австрии и Нидерландов предложили новую систему классификации БМАРП, а в январском номере ведущего европейского журнала *Annals of Rheumatic Diseases* опубликована статья Josef S. Smolen, Desiree van der Heijde, Klaus P. Machold, Daniel Aletaha, Robert Landewe «Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs» [14]. Как отмечают авторы новой классификации, предпосылкой к переосмыслению существующей номенклатуры стало эволюционное развитие антиревматической терапии, значительное увеличение количества новых болезньюмодифицирующих препаратов, а также изменение способов их создания, появление не только биологических агентов, но и биосимиляров [1, 14]. Еще одним основанием для пересмотра классификации БМАРП стала разработка и внедрение в клиническую практику новых синтетических БМАРП с целевым механизмом действия – ингибиторов малых молекул или киназных путей, прежде всего – ингибитора Янус-киназы тофацитиниба [15].

БМАРП замедляют прогрессирование повреждения суставов, подавляют острофазовый ответ, снижают уровень аутоантител и оказывают долгосрочное воздействие на функциональные последствия для опорно-двигательного аппарата. Ранее было предложено обозначить эту группу препаратов как «медленно действующие антиревматические препараты» (МДАРП) – slow acting antirheumatic drugs (SAARDs), подчеркивая отсроченное на несколько недель начало действия [12]. Тем не менее при использовании биологических препаратов, которые влияют на структурные изменения, уровни острофазовых и специфических для РА факторов, быстрое клиническое и серологическое улучшение наблюдается у значительного количества пациентов, и поэтому термин МДАРП (SAARDs) не подходит в качестве альтернативы для БМАРП (DMARDs).

Еще два десятилетия назад группа БМАРП состояла исключительно из метотрексата, препаратов золота, сульфасалазина, противомаларийных препаратов и чуть позднее, с 1996 г., лефлуномида. С 1999 г. в практику ревматологов вошли биологические агенты – первый ингибитор ФНОα инфликсимаб, немногим позже – адалимумаб и этанерцепт. В 2005 г. был создан ритуксимаб, а в 2006 г. – блокатор ко-стимуляции Т-клеток абатацепт. В период 2008–2009 гг. последовательно появились голимумаб и цертолизумаб пегол, 2009 г. ознаменовался изобретением первого ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаба. С внедрением этих препаратов в обиход вошли термины «биологические агенты», «генно-инженерные биологические препараты», а также «биологические БМАРП». К оригинальным биологическим БМАРП можно также отнести новые агенты, которые только проходят клинические испытания. Но, возможно, в скором будущем достойное место в лечении ревматических заболеваний займут клазакизумаб, иксекизумаб, сирукумаб, сарилумаб и др. Поскольку действие этих препаратов направлено на ингибирование конкретных, четко определенных молекул, экспрессируемых на

клетках или секретируемых во внеклеточное пространство, они также получили название таргетной, или целевой, терапии. Все «старые» БМАРП стали называть препаратами «небиологической терапии», или «небиологическими БМАРП». Также применялись термины «традиционные БМАРП», «обычные», «синтетические» и др. В настоящей номенклатуре эти препараты предложено объединить под названием «традиционные синтетические БМАРП – тсБМАРП».

Известно, что Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) утвердило для лечения ревматических заболеваний биологические препараты [6, 16]. Первым из таких препаратов в ревматологии стал биосимилярный инфликсимаб. Именно разработка, создание и апробация биосимиляров позволили разделить биологические агенты условно на две группы: оригинальные (референтные) и биосимилярные (биоподобные) [1, 3, 10]. В отличие от генериков, являющихся точной копией низкомолекулярного лекарственного препарата, синтезированных химическим путем, со структурной и терапевтической идентичностью референтному продукту, биосимиляры (biosimilars) – это одобренная новая версия биологических агентов, которая регистрируется после истечения срока действия патента [3]. Согласно определению ЕМА, биологический препарат – это препарат, активной субстанцией которого является биологическая составляющая, продуцируемая или экстрагируемая из биологического источника, для характеристики и определения качества которой необходим комплекс физико-химико-биологических испытаний, описание процесса производства и его контроля. А биосимиляр – это версия уже зарегистрированного биологического лекарственного средства (референтный препарат) с доказанным на основе всестороннего сравнения сходством физико-химических характеристик, эффективности и безопасности [3, 4]. Биологические лекарственные средства получают из живых клеток или организмов, поэтому эти лекарства состоят из относительно крупных и комплексных молекулярных субстанций, которые сложно полностью охарактеризовать с помощью доступных на сегодня аналитических методов. Различия химических и биологических лекарственных средств связаны со многими факторами, основными среди них являются особенности структуры молекулы и процесса производства [1].

Поскольку биологическая система, которая применяется в процессе производства биологических лекарственных средств, является изменчивой, конечный продукт процесса, то есть препарат, также будет обладать некоторой степенью изменчивости (микрогетерогенностью). Это касается не только биосимиляров, но и оригинальных биологических агентов, различные серии которых могут отличаться друг от друга. Вследствие существования неизбежных различий в производственных процессах биосимиляров и оригинальных биологических лекарственных средств (использование различных экспрессионных систем, процессов ферментации и очистки, вспомогательных веществ и т.п.), биосимиляры и референтные (оригинальные) лекарственные средства не будут строго идентичными [4, 5, 8]. Таким образом, биосимиляры не являются генериками, поскольку генерики структурно идентичны референтному лекарственному средству, а биосимиляры – только структурно подобны референтному лекарственному агенту. Необходимо также отметить, что биосимиляры активно используются в других областях

медицины. Например, широко применяются биосимиляры интерферона бета-1а, соматотропина, инсулина и др. Внедрение этих препаратов и одобрение к их использованию в ревматологической практике повлекло создание новой группы БМАРП – «биосимиляры БМАРП – бсБМАРП». Пока что к данной группе отнесен только один агент – биосимилярный инфликсимаб. Таким образом, в группе биологических БМАРП на сегодняшний день выделяют две подгруппы препаратов – оригинальные и биосимилярные.

Не так давно были синтезированы химические молекулы с молекулярной массой менее 1 кДа для перорального приема, известные как малые молекулы, которые ингибируют работу внутриклеточных сигнальных систем. Внутриклеточный сигнальный путь опосредует ответ клетки на стимулы окружающей среды путем проведения и усиления сигналов, инициированных при связывании лигандов с рецепторами

Болезньюмодифицирующие антиревматические препараты (БМАРП)			
Синтетические БМАРП (сБМАРП)		Биологические БМАРП (бБМАРП)	
Традиционные синтетические БМАРП (тсБМАРП)	Целевые (таргетные) синтетические БМАРП (цсБМАРП)	Оригинальные биологические БМАРП (обБМАРП)	Биосимиляры БМАРП (бсБМАРП)
Метотрексат Лефлуномид Сульфасалазин Гидроксихлорохин Золи золота	Тофацитиниб	Инфликсимаб Адалимумаб Этанерцепт Голимумаб Цертолизумаб пегол Абатацепт Ритуксимаб Тоцилизумаб Анакинра	Бс-инфликсимаб

клеточной мембраны. Блокирование сигнальной сети может приводить к значимому снижению продукции цитокинов и других воспалительных медиаторов.

Среди новых многообещающих терапевтических агентов особое место занимают ингибиторы Янус-киназ (Janus kinases – JAKs). Оказалось, что семейство Янус-киназ (JAK1, JAK2, JAK3 и тирозин киназа 2 – Tyk2), а также семейство STAT (signal transducer and activator of transcription) факторов транскрипции играют ключевую роль в цитокин-опосредованном преобразовании внутриклеточных сигналов. Тофацитиниб – первый ингибитор Янус-киназы 1/3 типов (JAK-1/3). JAK-1/3 типов связана с общей γ-цепью комплекса 1 типа цитокиновых рецепторов (интерлейкин-2R, интерлейкин-4R, интерлейкин-7R). Эти рецепторы необходимы для активации Т-клеток, а мутации в JAK-3 приводят к тяжелому Т-клеточно-опосредованному иммунодефициту [11]. Тофацитиниб не является биологическим агентом, даже при том что он блокирует «более высокие» биологические сигнальные пути, чем доступные биопрепараты. Это синтетический, созданный химическим путем препарат для перорального применения, который был специально разработан для ингибирования Янус-киназы и, по сути, делает это с высокой эффективностью [13], а также выступает в качестве БМАРП при РА [9]. Одновременно тофацитиниб не подходит под определение «традиционный (обычный) синтетический БМАРП», поскольку при его создании использовался четкий целевой подход: была изучена структура сигнальных молекул, их потенциальная роль в патогенезе РА, а затем целенаправленно искали и создавали химическим путем структуру, способную активно блокировать эти молекулы. Механизм действия тофацитиниба, таким образом, предопределен и ограничен специфической молекулярной мишенью. В связи с этим был предложен новый термин «целевой синтетический БМАРП – цсБМАРП». Возможно, в эту группу в скором будущем войдут такие препараты, как фостаматиниб, барицитиниб и апремиласт, действие которых также связано с определенной молекулой,



И.Ю. Головач

т. е. они также являются синтетическими целевыми агентами.

В отличие от них, к группе «традиционных синтетических БМАРП – тсБМАРП» отнесены препараты с разнообразной структурой, различными механизмами действия, однако без четких представлений о молекулярных мишенях. В этом состоит главное отличие между группами синтетических БМАРП [14].

Предлагаемая номенклатура болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов представлена в таблице.

Предлагаемая номенклатура позволит более четко разделять существующие противоревматические препараты по механизму действия и способу получения, а также конкретно выделять различные типы БМАРП в клинических исследованиях и обзорных статьях.

Литература

- Бездетко Н.В. Биосимиляры: современный взгляд на проблему // *Здоров'я України*. – 2013. – № 3 (13). – С. 14–15.
- Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Белявская Ю.В. Новая стратегия терапии ревматоидного артрита (на основании пересмотра рекомендаций Европейской антиревматической лиги по лечению синтетическими и биологическими базисными болезньюмодифицирующими антиревматическими препаратами) // *Укр. ревматол. журнал*. – 2013. – № 4 (54). – С. 97–104.
- Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Рекалов Д.Г., Медведчук Г.Я. Биологические агенты: в чем отличие? // *Укр. ревматол. журнал*. – 2013. – № 52 (2). – С. 23–27.
- Матвеева О.В., Бліхар В.Є., Яйченя В.П. Биосимиляры. Питання безпеки їх застосування // *Укр. медичний часопис*. – 2012. – № 1 (87). – С. 26–30.
- Chirino A.J., Mire-Sluis A. (2004) Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes // *Nat. Biotechnol.* – 2004. – 22 (11). – P. 1383–1391.
- European Medicines Agency-CHMP. Summary of Opinion (Infliximab biosimilar). 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002576/WC500144832.pdf, editors.
- Kirvan J.R., Currey H.L. Rheumatoid arthritis: disease-modifying antirheumatic drugs // *Clin. Rheum. Dis.* – 1983. – Vol. 9. – P. 581–599.
- Kuhlmann M., Covic A. The protein science of biosimilars // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21, Suppl. 5. – P. 4–8.
- Lee E.B., Fleischmann R.M., Hall S. et al. Radiographic, Clinical and Functional Comparison of Tofacitinib Monotherapy Versus Methotrexate in Methotrexate-Naive Patients with Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64 (Suppl.). – S1049.
- McCamish M., Woollett G. (2012) The state of the art in the development of biosimilars // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 91. – P. 405–417.
- Miossec P. Kinase inhibition in rheumatoid arthritis: a big advance? // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381 (9865). – P. 429–431.
- Owen S.G., Friesen W.T., Roberts M.S. et al. Functional capacity and treatment data from a community based study of patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1986. – Vol. 45. – P. 293–303.
- Pesu M., Candotti F., Husa M. et al. Jak3, severe combined immunodeficiency, and a new class of immunosuppressive drugs // *Immunol. Rev.* – 2005. – Vol. 203. – P. 127–142.
- Smolen J.S., van der Heijde D., Machold K.P., Aletaha D., Landewe R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 3–5.
- US Food and Drug Administration. FDA approves Xeljanz for rheumatoid arthritis. 2012. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm327152.htm>
- Yoo D.H., Hrycaj P., Miranda P. et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 1613–1620.