

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS MAĢISTRA STUDIJU PROGRAMMA

**MONOKLONĀLĀS ANTIVIELAS – MŪSDIENU
ĀRSTĒŠANAS IESPĒJAS**

MAGISTRA DARBS

Autors: **Dace Oša**

Studenta apliecības Nr.: do16013

Darba vadītājs: Dr. Pharm. Jana Namniece

RĪGA 2018

SATURS

ANOTĀCIJA.....	4
ABSTRACT	5
IEVADS	6
APZĪMĒJUMU SARAKSTS	8
1. LITERATŪRAS APSKATS	10
1.1. Monoklonālo antivielu vispārējs apraksts	10
1.1.1. Monoklonālo antivielu radīšana un attīstības vēsture.....	10
1.1.2. Monoklonālo antivielu darbības mehānismi.....	12
1.1.3. Monoklonālo antivielu struktūra	14
1.1.4. Monoklonālo antivielu nomenklatūra.....	15
1.1.5. Monoklonālo antivielu ražošanas tehnoloģijas.....	18
1.1.5.1. Hibridomu tehnoloģija.....	18
1.1.5.2. Rekombinantās DNS jeb gēnu inženierijas tehnoloģijas.....	20
1.2. Monoklonālo antivielu terapeitiskais pielietojums	22
1.2.1. Pielietojums diagnostikā.....	22
1.2.2. Audzēju terapija.....	23
1.2.3. Autoimūnu slimību terapija	25
1.2.4. Bronhiālās astmas terapija	27
1.2.5. Osteoporozes terapija	28
1.2.6. Transplantātu noraidīšanas terapija	28
1.2.7. Monoklonālās antivielas kā zāļu antidoti	29
1.3. Monoklonālo antivielu ievadīšanas veidi un terapeitiskās devas.....	30
1.4. Monoklonālo antivielu blakusparādības.....	31
1.4.1. Paaugstināts citokīnu līmenis	32
1.4.2. Hipersensitivitātes reakcijas	33
1.4.3. Imūnsistēmas disbalansa sindroms	34
1.4.4. Krusteniskā reakcija	35
1.4.5. Ne-imunoloģiskas blakusparādības	35
1.5. Monoklonālo antivielu drošības apsvērumi	36
1.6. Monoklonālo antivielu efektivitāte	37
2. MATERIĀLI UN METODES.....	39

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA	40
SECINĀJUMI	49
PATEICĪBAS	50
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	51
PIELIKUMI.....	60

ANOTĀCIJA

Biozāles ir viens no straujāk augošajiem farmaceitiskās rūpniecības segmentiem veselības aprūpē. Rekombinantās DNS tehnoloģijas un hibridomu tehnoloģijas progress, ir izraisījis liela mēroga proteīnu ražošanu, kuriem ir potenciāli terapeitiski pielietojumi.

Kopš 1975. gada, kad pirmo reizi ziņots par monoklonālo antivielu (moAv) attīstību, pagājuši vairāk kā 40 gadi un apmēram 100 terapeitiskās moAv ir apstiprinātas kā zāles, kuras galvenokārt pielieto onkoloģisku un autoimūnu slimību terapijā.

Šī pētījuma mērķis bija apzināt ārstu zināšanas par moAv un, noskaidrot ārstu pieredzi un iespējas moAv terapijas pielietošanai Latvijā.

Tika veikta aptauja, kurā piedalījās 67 respondenti. Pēc aptaujas rezultātiem secināts, ka lielākā daļa ārstu ir labi informēti, kas ir moAv un kāds ir to terapeitiskais pielietojums. 58% respondentu moAv terapiju ordinē ļoti reti, bet 82% atzīst, ka tā ir efektīva. 81% respondentu uzskata, ka moAv terapija ir droša un labi pārzin tās blakusparādības.

Iemesli, kādēļ daudziem pacientiem Latvijā, terapeitiskās moAv nav pieejamas, ir to augstās izmaksas un valsts ierobežotais budžets.

Atslēgas vārdi: monoklonālās antivielas (moAv), rekombinantās DNS tehnoloģijas, audzēju terapija, autoimūnas slimības

ABSTRACT

Biological agents are the fastest growing market segment of the pharmaceutical industry in healthcare. The progression of recombinant DNA technology and hybridoma technology has led to the production of large-scale proteins with potential therapeutic uses.

It has been over four decades since the development of monoclonal antibodies (mAbs) was first reported in 1975. Since then, approximately 100 independent mAbs have been designated as drugs mostly as oncology, autoimmune and inflammatory therapeutics.

The present study aimed to ascertain the knowledge of medical practitioners of Latvia in regard to monoclonal antibodies and their clinical applications, as well as the treatment options within the Latvian patient community.

A survey was conducted in which 67 respondents participated. According to the results of the survey, it is concluded that the majority of medical practitioners have very good knowledge of monoclonal antibodies and their therapeutic use. 58% of respondents indicated the therapy of mAbs are rarely used in practice, 82% found the treatment to be effective. 81% respondents believe in the safety of the treatment and are aware of the most common side effects. Due to limited budget of the state and high costs of the therapies, therapeutic antibodies are inaccessible to many patients.

Keywords: monoclonal antibodies (mAb), recombinant DNA technology, cancer therapy, autoimmune diseases

IEVADS

21. gadsimts ir nozīmīgs posms biotehnoloģiju attīstībā. Farmaceutiskās biotehnoloģijas produkti jeb biozāles ir viens no straujāk augošajiem farmaceutiskās rūpniecības segmentiem veselības aprūpē. Progress molekulārajā bioloģijā, it īpaši rekombinantā DNS tehnoloģija un hibridomas tehnoloģija, izraisījis liela mēroga proteīnu ražošanu, kā arī modificētu proteīna molekulu attīstību, kurām ir potenciāli terapeitiski pielietojumi (Pirsko, 2013).

Ir pagājuši vairāk kā 40 gadi, kad 1975. gadā pirmo reizi tika ziņots par monoklonālo antivielu (moAv) attīstību. Kopš tā laika, Eiropā un ASV, apmēram 100 terapeitiskās monoklonālās antivielas ir apstiprinātas kā zāles, kuras galvenokārt pielieto onkoloģisku, autoimūnu un iekaisīgu slimību terapijā (Manis, 2018). Lai gan moAv ir efektīvas, tās vienmēr tiek apspriestas to augsto izmaksu dēļ, kuras, sākot no preklīniskajiem pētījumiem, līdz zāļu apstiprināšanai tirgū, sastāda vairāk kā miljardu ASV dolāru un tas ir iemesls, kādēļ daudziem pacientiem terapeitiskās antivielas nav pieejamas gan attīstītajās, gan jaunattīstības valstīs (Elgundi et al, 2017).

Latvijā, tāpat kā visā pasaulē, vērojama tendence pieaugt saslimstībai ar ļaundabīgiem audzējiem. Ik gadu tiek diagnosticēti aptuveni 10000 jauni ļaundabīgo audzēju gadījumi (SPKC, 2017). Zinātnieki visā pasaulē gadiem ilgi ir pētījuši, kāda var būt imūnsistēmas loma cīņā ar vēzi, tomēr tikai nesen tika atklāts, ka imūnterapijas izmantošana ne tikai onkoloģijā, bet arī citu slimību, kā piemēram, autoimūnu un iekaisīgu slimību, ārstēšanā, var sniegt ilglaicīgus ieguvumus pacientiem – paplašinot terapijas iespējas (Elgundi *et al*, 2017).

Darba mērķis bija apzināt ārstu zināšanas par monoklonālajām antivielām un noskaidrot, kāda ir ārstu pieredze kā arī iespējas moAv terapiju pielietot Latvijā.

Pētījuma izstrādē tika izvirzīti sekojoši **darba uzdevumi**:

- 1) izpētīt un apkopot zinātnisko literatūru par monoklonālajām antivielām, to attīstības vēsturi un ražošanas tehnoloģijām, darbības mehānismiem, terapeitisko pielietojumu, drošību un efektivitāti;
- 2) izstrādāt aptauju un aptaujāt Latvijas valsts un privātajās veselības aprūpes iestādēs praktizējošus dažādu specialitāšu ārstus;
- 3) apkopot un analizēt iegūtos aptaujas rezultātus;
- 4) izdarīt secinājumus, balstoties uz iegūtajiem rezultātiem.

Izvirzītā mērķa sasniegšanai, tika izsrādāta aptauja latviešu valodā (skatīt 1. pielikumu). Tika izdalītas un elektroniski izsūtītas vairāk kā 500 aptaujas anketas, no kurām 67 tika aizpildītas un atzītas par derīgām. Datu apstrādei tika izmantota „Microsoft Office Excel 2007” datorprogramma. Kā literatūras avoti galvenokārt tika izmantotas zinātniskās publikācijas angļu valodā, interneta vietnes un datubāzes latviešu un angļu valodās.

Maģistra darbs sastāv no ievada, divām galvenajām nodaļām, sešām apakšnodaļām, rezultātiem un diskusijas, secinājumiem, pateicībām, izmantotās literatūras saraksta un pielikuma.

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

ADCC – no antivielas atkarīga šūnu citotoksicitāte (no angļu val. – *antibody dependent cellular cytotoxicity*)

ADCP – no antivielas atkarīga šūnu fagocitoze (no angļu val. – *antibody dependent cellular phagocytosis*)

AIDS – iegūts imūndeficīta sindroms (no angļu val. – *acquired immune deficiency syndrome*)

ANF – audzēja nekrozes faktors (no angļu val. *TNF – tumor necrosis factor*)

BLyS – B limfocītu stimulators (no angļu val. – *B lymphocyte stimulator*)

CD – klasifikācijas noteicējs vai diferenciācijas grupa (no angļu val. – *classification determinant / cluster of differentiation*)

CDC – no citokīna atkarīga citotoksicitāte (no angļu val. – *cytokine dependent cytotoxicity*)

CDR – komplementaritāti noteicošais reģions (no angļu val. – *complementarity determining region*)

CNS – centrālā nervu sistēma

CRS – citokīnu atbrīvošanās sindroms (no angļu val. – *cytokine release syndrome*)

CTLA – citotoksiskais T limfocītu antigēns

ČK – čūlainais kolīts

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

EGFR – epidermālā augšanas faktora receptors (no angļu val. – *epidermal growth factor receptor*)

ELISA – enzīmu imūnabsorbcijas tests (no angļu val. – *enzyme-linked immunosorbent assay*)

E. coli - *Escherichia coli* (no latīņu val.)

Fab – antigēna saistīšanās fragments (no angļu val. – *antigen-binding fragment*)

Fc – kristalizējamais fragments (no angļu val. – *fragment crystallizable*)

HAT – hipoksantīns-aminopterīns-tiamīns

HCG – cilvēka horiona gonadotropīns (no angļu val. – *human chorionic gonadotropin*)

HER – cilvēka epidermas augšanas faktors (no angļu val. – *human epidermal growth factor*)

HGPRT – hipoksantīna-guanīna fosforiboziltransferāzes gēns (no angļu val. - *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase gene*)

HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss (no angļu val. – *human immunodeficiency virus*)

HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība

Ig – imūnglobulīns

IL – interleikīns

IFN – interferons
i.m. – intramuskulāra injekcija
i.v. – intravenoza injekcija
IZS – iekaisīga zarnu slimība
JC vīruss – Džona Kanningama vīruss (no angļu val. – *John Cunningham virus*)
kD – kilodaltons
KS – Krona slimība
moAv – monoklonālā antivielā
MS – multiplā skleroze
NH limfoma – Ne-Hodžkina limfoma
NVD – Nacionālais veselības dienests
OPG – osteoprotegēns
PD – šūnu programmētā nāve (no angļu val. - *programmed cell death*)
PD-L – šūnu programmētās nāves receptora ligands
PEG – polietilēnglikols
PCSK9 – proproteīna 9. tipa konvertāzes subtilizīna/keksīns (no angļu val. – *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)
PVO – Pasaules veselības organizācija (no angļu val. *WHO – World Health Organization*)
RA – reimatoīdais artrīts
RANK – kodola faktora kapa β receptors (no angļu val. – *receptor activator of nuclear factor kappa- β*)
RANKL – kodola faktora kapa β receptora ligands
RIA – radioimūnanalīze
scFv – vienas ķēdes variablais fragments (no angļu val. – *single-chain variable fragment*)
s.c. – subkutāna jeb zemādas injekcija (no latīņu val. – *subcutis*)
SMARF – slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti
SNN – starptautiski nepatentētais nosaukums (no angļu val. *INN – International Nonproprietary Name*)
SPKC – slimību profilakses un kontroles centrs
VEGF – vaskulārais endotēlija augšanas faktors (no angļu val. – *vascular endothelial growth factor*)
V_H – smagās ķēdes variablais domēns (no angļu val. – *heavy chain variable domain*)
V_L – vieglās ķēdes variablais domēns (no angļu val. – *light chain variable domain*)
ZVA – Zāļu valsts aģentūra

1. LITERATŪRAS APSKATS

1. 1. Monoklonālo antivielu vispārējs apraksts

Antivielas jeb imūnglobulīni (Ig), kā vieni no imūnsistēmas sastāvdaļām, ir lieli, kompleksi glikoproteīni, kuri spēj saistīties ar vielām, kuras sauc par antigēniem, kas var izraisīt lielāku imūnās sistēmas reakciju. Antivielas atpazīst nelielus struktūras elementus jeb epitopus uz antigēna, tādējādi veicinot antigēna fagocitozi vai citus bioloģiskus procesus. Ir piecas zīdītāju antivielu klases: IgA, IgD, IgE, IgG un IgM. Dominējošais imūnglobulīns cilvēka asins serumā un vissvarīgākais no pētījumu viedokļa, ir IgG (Groff *et al*, 2015). Monoklonālās antivielas (moAv) ir imūnās sistēmas proteīnu līdzinieki. Lielākā daļa antivielu, kas iegūtas kā daļa no normālas imūnās atbildes, ir poliklonālas (iegūtas no vairākām antivielu producējošo šūnu kultūrām). Tas nozīmē, ka tās producē vairāki atšķirīgi B limfocīti un katrs no tiem darbojas pret specifisku mērķa antigēnu - saistoties ar dažādiem epitopiem vai saistoties pie viena un tā paša epitopa ar atšķirīgu afinitāti (spēju saistīties ar mērķa antigēnu). Tās ir paredzētas cīņai ar dažādiem antigēniem, kas ievērojami samazina ārstēšanas efektivitāti, tomēr ir iespējams saražot lielu daudzumu antivielu no viena B šūnas klona, kas darbojas mērķtiecīgi un ļauj iegūt pēc iespējas lielāku pozitīvo rezultātu (Liu, 2014). Kopš 1985. gada apmēram 100 monoklonālās antivielas ir atzītas kā zāles, kuras var pielietot terapeitiskiem mērķiem (Manis, 2018) . Šīs antivielas, galvenokārt, izmanto vēža terapijā, diagnostikā, iekaisīgu un/vai autoimūnu slimību ārstēšanā, orgānu transplantācijā, alerģiju un astmas ārstēšanā u.c. Vairāk kā 250 terapeitiskās moAv vēl tiek pārbaudītas klīniskajos pētījumos un tām ir milzīgs potenciāls mūsdienu medicīnā (Ribatti, 2014).

1. 1. 1. Monoklonālo antivielu radīšana un attīstības vēsture

Monoklonālo antivielu vēsture ir ļoti sena un saistīta ar vakcīnu attīstības vēsturi, kad 1796. gadā angļu ārsts Edvards Dženners (Edward Jenner) izstrādāja un ieviesa pirmo vakcīnu pret bakām (*variola vaccinae*) (Riedel, 2005), taču šo vakcīnu lietoja bez pietiekamām

zināšanām par imūnsistēmas darbību. Nozīmīgs pavērsiens notika 18. gadsimta astoņdesmitajos gados, kad japāņu ārsts un bakteriologs Šibasaburo Kitasato (Shibasaburo Kitasato) un vācu fiziologs Emīls fon Bērings (Emil von Behring) identificēja aizsargājošu vielu asins serumā (Gronski *et al.*, 1991), bet vācu ārsts un imunologs Pauls Ērlīhs (Paul Erlich) 1891. gadā šo vielu nosauca par antivielu (Science History Institute, 2017). Pirmā antivielu terapija medicīnas vēsturē bija serumu terapija (dzīvnieku asins serums), kuru attīstīja Emīls fon Bērings un tā tika pielietota difterijas ārstēšanā. Ap 19. gadsimta trīsdesmitajiem gadiem serumu terapija kļuva par primāro metodi daudzu infekcijas slimību profilaksē un ārstēšanā. Galvenā šo terapiju problēma bija blakusparādības, ko izraisīja dzīvnieku serums, piemēram, drudzis, izsitumi, locītavu sāpes un anafilaktiskas reakcijas. Dažas no terapijām tika mainītas, kā piemēram, masalu terapija, kad tika ievadīts cilvēka seruma preparāts, taču joprojām pastāvēja cita problēma – serumu nevarēja viegli iegūt vai saražot, jo imunizēta dzīvnieka vai cilvēka imūnsistēma producē tūkstošiem dažādu antivielu, kas radīja grūtības izolēt vienu konkrētu antivielu, kura darbotos pret konkrētu antigēnu. 1951. gadā amerikāņu imunologs Henrijs Kunkels (Henry Kunkel) atklāja mielomas šūnas (patoloģiskas plazmas šūnas), kas producē viena tipa identiskas antivielas. 1960. – 1970. gados, mielomas šūnu antivielu pieejamība pieauga, tās audzējot šūnu kultūrās, bet to mērķis nebija skaidrs (Olive, 2016). Vienlaicīgi daudzi zinātnieki pētīja, kā iegūt un saražot antivielas laboratorijā un kā iegūt viena tipa identiskas antivielas ar specifisku mērķi. No 1966. līdz 1975. gadam vairāki neatkarīgi pētnieki ražoja antivielas, taču to iegūšanas tehnikas bija ierobežotas, tās bija grūti atkārtot un tika iegūts ierobežots skaits antivielu. Nozīmīga loma moAv attīstībā ir ungāru zinātniekam Džozefam Sinkovičam (Joseph Sinkovic), kurš pirmais atklāja moAv rašanās principu (What is biotechnology, 2018), arī austriešu izcelsmes britu zinātniece Brigita Askona (Brigitte I. Askonas) un amerikāņu zinātnieks Normans Kinmens (Norman Kinmann) ir veikuši nozīmīgus moAv izcelsmes un attīstības pētījumus (Marks, 2017).

Svarīgs atklājums moAv attīstībā notika 1975. gadā Kembridžas “Molekulāro pētījumu padomes”, molekulārās bioloģijas laboratorijā, kur argentīniešu bioķīmiķis Cēzars Milšteins (César Milstein) un vācu biologs Džordžs Kolers (Georges J.F. Köhler) sākotnēji pētīja, kā imūnsistēma spēj saražot tik daudz un dažādu antivielu, kas katra ir spējīga mērķēt uz vienu konkrētu svešu vielu jeb antigēnu. Šie zinātnieki atklāja sistēmu, kā laboratorijas apstākļos iegūt neierobežotu skaitu moAv. Par šo atklājumu Cēzars Milšteins, Džordžs Kolers un dāņu imunologs Nils Jerns (Niels Kaj Jerne) – plātņu testa, kuru pielieto moAv ražošanā, autors, 1984. gadā ieguva Nobela prēmiju fizioloģijā un medicīnā “par imūnsistēmas attīstības

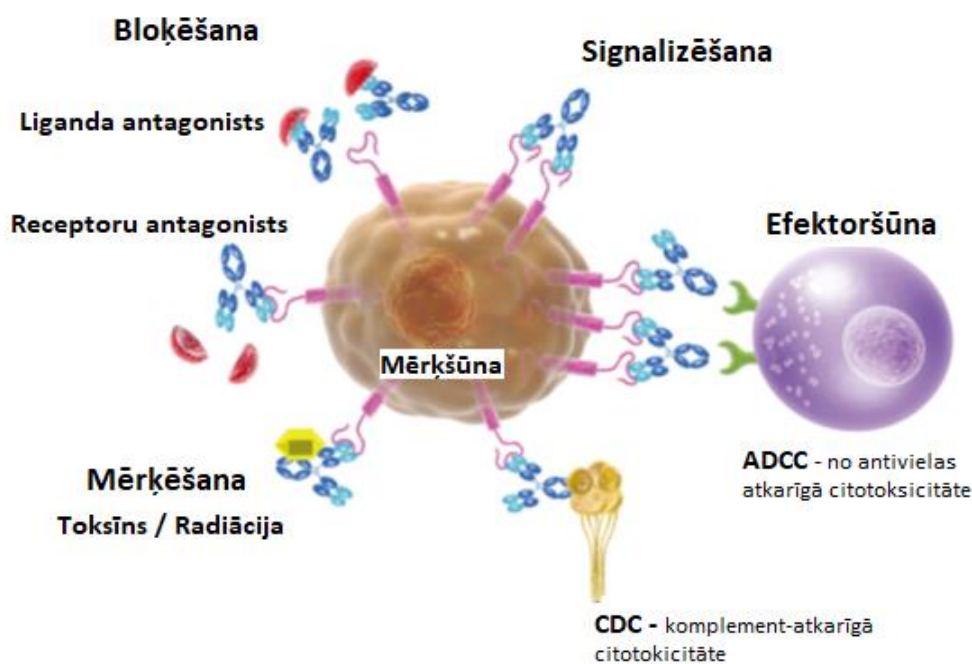
un kontroles specifiku un monoklonālo antivielu ražošanas principu atklāšanu” (Ribatti, 2014).

1. 1. 2. Monoklonālo antivielu darbības mehānismi

Kā bioloģiskai substancei, katrai monoklonālai antivielai var būt unikāla daļa vai iezīme, kas var ietekmēt tās darbības mehānismu. Viena no galvenajām atšķirīgajām moAv iezīmēm ir to afinitāte. Katras moAv afinitāte atkarīga no tās molekulas struktūras variablā domēna jeb komplementaritāti noteicošā reģiona. Laboratorijā var iegūt un pavairot antivielas ar visaugstāko afinitāti, kuru nosaka *in vitro*, aprēķinot viena veida antivielas un antigēna asociācijas konstanti. Otra raksturīga moAv darbības mehānismu iezīme ir spēja veicināt citu imūno šūnu vai molekulu darbību, kā rezultātā tiek iznīcinātas mērķa šūnas (Buss *et al*, 2012; Manis, 2018).

Galvenie terapeitisko moAv darbības mehānismi (skatīt 1.1. attēlu) ir: 1) darbības nomākšana jeb neitralizācija, bloķējot receptorus vai to ligandus; 2) no antivielām atkarīga šūnu mediēta citotoksiskā aktivitāte (ADCC); 3) komplement-atkarīga citotoksiskā aktivitāte (CDC); 4) moAv var būt nesējs, kas nodrošina radioaktīva savienojuma vai aktīvas zāļu vielas nonākšanu līdz darbības vietai (Suzuki *et al*, 2015).

Neitralizāciju izmanto daudzas moAv, bloķējot mērķa molekulu patofizioloģiskās funkcijas. Šajā gadījumā antivielas saistās ar ligandu vai receptoru uz šūnu virsmas un bloķē mērķa signalizācijas ceļu. Kad audzēju šūnu signalizācijas iespējas, ar ligandu vai receptoru palīdzību, ir samazinātas, tiek zaudēta audzēju šūnu aktivitāte, bloķēta to proliferācija, aktivizētas proapoptotiskās programmas un tiek zaudēta citotoksiskā aktivitāte (Cavallo *et al*, 2007).



1. 1. att. Terapeitisko antivielu darbības mehānismi (pēc Suzuki *et al*, 2015)

Lai veicinātu ADCC, antivielas, ar tās variablu domēnu, saistās ar īpašu antigēnu, kas atrodas uz mērķšūnas virsmas un stimulē imūnsistēmas efektorās šūnas (makrofāģus un naturālās galētājšūnas), uz kuru virsmas notiek dažādu receptoru ekspresija, tā rezultātā efektorās šūnas spēj iznīcināt mērķšūnas.

CDC tiek veicināta, kad C1 komplekss (komplementa komponente) saistās ar antivielas-antigēna kompleksu, aktivizē komplementa proteīnu kaskādi, kā rezultātā komplekss bojā mērķšūnas membrānu un tā tiek iznīcināta (Zafir-Lavie *et al*, 2007).

Gan ADCC, gan CDC darbībā tiek iesaistītas saimnieka imūnsistēmas komponentes un, starp terapeitiskajām antivielām, tiek izstrādātas tādas antivielas, kuras to farmakoloģiskajā darbībā izmanto vairāk nekā vienu mehānismu (neitralizāciju, ADCC, CDC) (Zafir-Lavie *et al*, 2007).

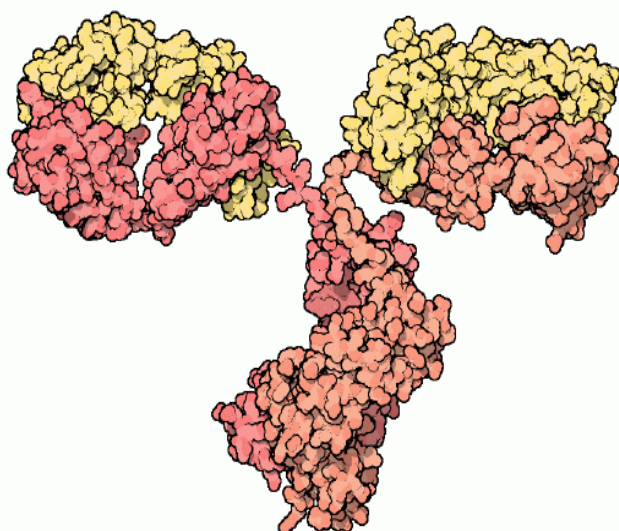
Antivielas var arī izmantot kā nesēju, kas nodrošina radioaktīva savienojuma, toksīnu, zāļu vielas vai citokīnu nonākšanu līdz mērķa šūnai. Šī moAv darbības veida priekšrocība, salīdzinot ar citām zālēm, ir tā, ka citotoksiskas vielas ar augstu koncentrāciju precīzi var tikt nogādātas audzēju audos, neietekmējot un nebojājot veselos audus.

Pētījumos tiek arī pārbaudītas antivielas, kas saistās ar mērķa molekulām un/vai to saitēm, tā stimulējot vairākus šūnu signālceļus vienlaicīgi, bet šobrīd šīs antivielas-agonisti vēl nav apstiprinātas farmaceitiskās ražošanas tirgū (Suzuki *et al*, 2015).

1. 1. 3. Monoklonālo antivielu struktūra

Antivielu struktūra nosaka imūno efektorfunkciju raksturu, tādēļ, lai nodrošinātu maksimālu efektivitāti un drošumu, šīs funkcijas jāņem vērā, izstrādājot un attīstot terapeitiskās antivielas. Antivielu apakšklasei ir izšķiroša nozīme, taču ir vērts atzīmēt, ka gandrīz visas licencētās vai pašlaik izstrādes procesā esošās terapeitiskās antivielas pieder pie imūnglobulīna G pirmā apakštipa IgG₁ (Reichert, 2018).

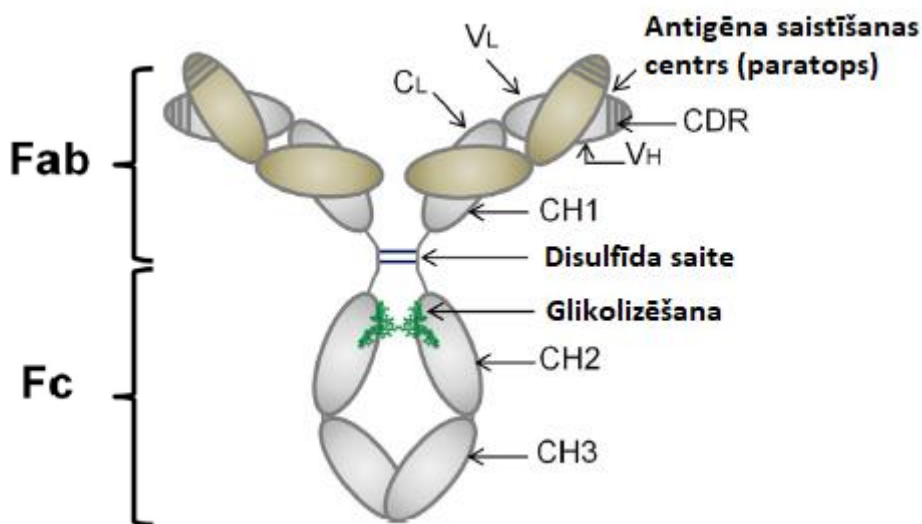
Antivielām un daudzām citām imūnsistēmas molekulām ir īpatnēja forma. Antivielas sastāv no vairākiem elastīgiem posmiem, kuru galos atrodas antigēnu saistīšanās centri jeb paratopi. Šie posmi ir četras polipeptīdu ķēdes: divas identiskas garās, smagās ķēdes ar molekulāro svaru ~ 55 kD (sarkanā un oranžā krāsā, skat. 1.2. attēlu) un divas identiskas īsās, vieglās ķēdes, ar molekulāro svaru ~ 23 kD (dzeltenā krāsā, skat. 1.2. attēlu). Elastīgie posmi spēj sadarboties un vienlaicīgi piesaistīties pie dažādu formu mērķšūnām (Reichert, 2018).



1.2. att. Antivielas struktūra (Reichert, 2018)

IgG antigēnu saistīšanās fragments (Fab) satur antigēna saistīšanās vietu jeb paratopu, kas, mijiedarbojoties, var radīt tiešu efektu (kā piemēram, inhibēt patogēna enzīmu vai toksīnu, vai bloķēt saimniekšūnu atpazīšanas proteīnu u.c.). Saistīšanās vieta sastāv no vairākām cilpām olbaltumvielu ķēdē, kurām ir atšķirīgs garums un aminoskābju secība. Atšķirības šajās cilpās veido daudzveidīgas „iedobes” dažādās antivielās, no kurām katra saistās ar citu mērķi. Savukārt, antivielas kristalizējamais fragments (Fc), mijiedarbojas ar dažādām papildus molekulām, kuras mediē netiešās efektoras funkcijas (ADCC, no antivielām atkarīgo šūnu fagocitozi ADCP un CDC) un tam ir relatīvi vienvēidīga struktūra, kas nodrošina pamatu, kad antivielas mijiedarbojas ar pārējo imūnsistēmu (Irani *et al*, 2015).

Antivielas vieglā ķēde (brūnā krāsā, 1.3. attēls) sastāv no mainīgā jeb variablā (V_L) un nemainīgā jeb konstantā (C_L) domēna, bet smagā ķēde (pelēkā krāsā, 1.3. attēls) sastāv no variablā domēna (V_H) un trīs konstantiem domēniem (CH1, CH2, CH3). Disulfīda saites starp divām polimēru ķēdēm pa vidu, stabilizē antivielas struktūru. Antigēnu specifiskumu nosaka komplementaritātes noteikšanas reģioni CDR. Arī glikolizēšanai ir nozīmīga ietekme uz antivielas funkcijām (attēlā - zaļā krāsā) (Zheng *et al*, 2014).



1.3. att. Shematiska antivielas pamatstruktūra (pēc Irani *et al*, 2015)

1. 1. 4. Monoklonālo antiviēlu nomenklatūra

Lai katram produktam būtu unikāls nosaukums, ir izveidota vienota moAv nosaukumu veidošanas konvencija. Pasaules Veselības organizācijas (PVO) Starptautiski nepatentēto nosaukumu (SNN) komiteja 1995. gadā sākotnēji publicēja antivielu nosaukumu noteikumus, kuri periodiski tiek atjaunināti. PVO SNN dokumenti, kas publicēti 2014. un 2017. gadā, apraksta moAv nosaukumu klasifikāciju. Ir četri formanti, ar kuriem veido monoklonālo antivielu SNN:

- 1) Mainīgs priedēklis - SNN sākas ar preparāta ražotāja izvēlētu zilbi vai zilbju kombināciju;
- 2) Terapeitisko grupu norādošs pamatformants jeb A daļa – seko viens, divi vai trīs burti;
- 3) Atšifrējams starpformants jeb B daļa – seko viens vai divi burti, kas raksturo medikamenta izcelsmi vai antivielu ražošanas tehnoloģiju;

4) Piedēklis – beigās saglabājas nemainīgs piedēklis „-mab” jeb monoklonālā antiViela, kas raksturo šo medikamentu grupu un pēc kura var atpazīt visas moAv (INN for biological and biotechnological substances, 2014; Kopp-Kubel, 1995; Parren *et al*, 2017).

A daļas izveidošanā pamatkritērijs ir šifrētas norādes iekļaušana par medikamenta darbības mērķstruktūrām. B daļa tradicionāli šifrētā veidā pauž informāciju par medikamenta iegūšanas tehnoloģiju. Vārds „himēriska” nozīmē ar rekombinantu DNS tehnoloģiju iegūtas cilvēka un peļu IgG monoklonālās antiVielas (himēriskas/humanizētas). Ja B daļa sākas ar burtiem „x” vai „z”, tad vārda labskanības dēļ pievieno vēl kādu patskani (Jones *et al*, 2016). 1.1. tabulā apkopoti A daļas izveidošanas pamatkritēriji, bet 1.2. tabulā – B daļas izveidošanas pamatkritēriji.

1.1. tabula

A daļas izveidošanas pamatkritēriji (pēc Jones *et al*, 2016)

A daļa	Medikamentu darbības mērķstruktūra
-b(a)-	baktērija
-c(i)-	kardiovaskulāra sistēma
-f(u)-	sēnīte
-gr(o)-	ar skeleta-muskuļu masu saistīti augšanas faktori vai receptori
-k(i)-	interleikīni
-l(i)-	imūnsistēma
-n(e)-	nervu sistēma
-s(o)-	kaulaudi
-tox(a)-	toksīns
-t(u)-	audzējs
-v(i)-	vīruss

B daļas izveidošanas pamatkritēriji (pēc Jones *et al*, 2016)

B daļa	Medikamenta iegūšanas tehnoloģija
-a-	žurkas
-axo-	žurkas/peles
-e-	kāmja
-i-	primāta
-o-	peles
-u-	cilvēka
-xi-	himēriska (hibrīdproteīns)
-xizu-	himēriska-humanizēta
-zu-	humanizēta

Piemērs: Infliksimabs (angļu: infliximab). Medikamenta pamatindikācijas ir autoimūnās slimības – psoriāze, Krona slimība, čūlainais kolīts un reimatoīdais artrīts. Inf – li – xi – mab (angļu val.) atšifrējot iegūst: himēriskas („-xi-”) cilvēka/jūras cūciņas monoklonālas antivielas („-mabs-”) ar imūnmodulējošu („-li-”) iedarbību pret audzēju nekrozes faktoru (ANF) – alfa.

Ja moAv tiek konjugēta ar citu olbaltumvielu vai citu vielu (piemēram, helātu), šo konjugātu moAv nosaukumā identificē, pievienojot otru vārdu vai ķīmisku apzīmējumu, piemēram, moAv, kuras konjugāts ir toksīns, kā otru vārdu pievieno „-tox” (INN for biological and biotechnological substances, 2014).

Ja moAv ir radioaktīvas vielas nesējs, tad šī viela SNN tiek norādīta pirms moAv nosaukuma, piemēram, 90Y-ibritumomab tiuxetan (angļu val.) – ir moAv, ko pielieto ne-Hodžkina (NH) limfomas radioimūnterapijā. Šī medikamenta ražošanā izmanto peles IgG₁ antivielu ibritumomabu, kas ir konjugēta ar helātu tiuksetānu un kurai ir pievienots radioaktīvs izotops Itrijs-90 (*Yttrium-90*) (Wagner *et al*, 2002).

Ja moAv ir pegilēta (process, kad kovalenta polietilēnglikolu (PEG) ķēde tiek pievienota bioloģiskam proteīnam ar mērķi izmainīt proteīna īpašības - galvenokārt šķīdību un uzlabot zāļu drošumu, tad moAv pievieno priedēkli „-peg”. Iesaka izvairīties no pārāk gara moAv nosaukuma, tādēļ vislabāk izvēlēties divu vārdu moAv nosaukumu. Pirmais vārds – moAv nosaukums, otrais – pegols vai tam līdzīgs apzīmējums. Piemērs: alacizumab pegol (angļu val.), kurš ir antineoplastisks līdzeklis (Skromanis, 2014; INN for biological and biotechnological substances, 2014; Veronese and Mero, 2008).

1. 1. 5. Monoklonālo antivielu ražošanas tehnoloģijas

Salīdzinot ar ķīmiskiem medikamentiem, bioloģisko medikamentu ražošana ir ievērojami sarežģītāka. Tam ir vairāki iemesli, tai skaitā izmantojamo izejvielu dabiskās īpašības un ļoti augsts precizitātes līmenis.

Monoklonālo antivielu ražošanas tehnoloģijas ir mainījušas biotehnoloģiju jomu. Gēnu inženierijas daudzveidība ir pārsteidzoša: liela mēroga antivielu iegūšana ar transgēniem dzīvniekiem un augiem, sintētiskās kombinatorās bibliotēkas, antivielu afinitātes uzlabošanas metodes, himēriskās vai humanizētās antivielas u.c. Laiks, kas rodas antivielām nonākot no laboratorijas līdz klīniskajam pielietojumam, ir īsāks un izmaksas mazākas nekā daudzām ierastajām zālēm. (Bing *et al*, 2014).

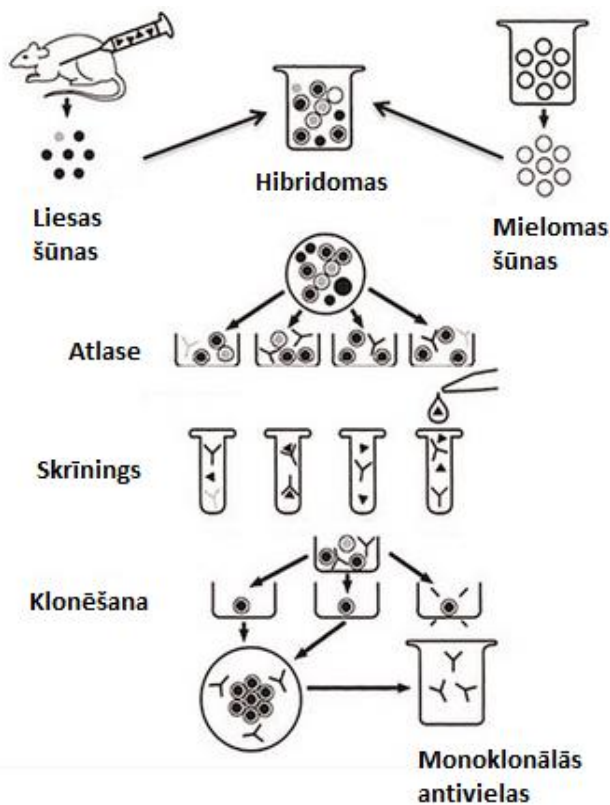
1. 1. 5. 1. Hibridomu tehnoloģija

Hibridoma ir šūna, kuru var audzēt kultūrā un kas ražo imūnglobulīnus, kuriem visiem ir tāda pati aminoskābju secība un līdz ar to - tāda pati afinitāte pret tikai vienu antigēna epitopu (Ansar and Ghosh, 2013). 1976. gadā zinātnieki Kolers un Milšteins atklāja metodi, ar kuru savienot splenocītus (no peles liesas atdalītas šūnas) ar audzēju mielomas šūnām. Liesas šūnai ir noteikts mūža ilgums un *in vitro* to nav iespējams kultivēt bezgalīgi ilgi, savukārt mielomas šūnas *in vitro* spēj augt bezgalīgi. Hibrīdās šūnas ir antivielu veidojošo šūnu kloni pret vēlamo antigēnu, tās iespējams ļoti ātri pavairot, tā iegūstot lielu daudzumu antivielu. Hibridoma spēj ātri izplatīties, sekretējot lielu skaitu antivielas, tieši tāpat kā mielomas šūnas (Manis, 2018).

Pirmais posms, lai iegūtu mAb, ir dzīvnieka (parasti peles) imunizācija: pelei injicē antigēnu, kas satur konkrētu interesējošo epitopu. Katra peles šūna saražo viena veida antivielas. Pēc vairākām nedēļām, kad peles imūnās šūnas – B limfocīti sasniedz optimālo daudzumu, dzīvnieka liesa (aseptiskos apstākļos), tiek izņemta, mehāniski un enzimatiski sašķelta, kā rezultātā atbrīvojas B šūnas. Ar blīvuma gradienta centrifugēšanu (Reichert *et al*, 2015), aktivētās B šūnas tiek atdalītas no normālajām šūnām, tā tiek iegūtas aktivētās B šūnas pret specifisku epitopu uz antigēna virsmas (Manis, 2018).

Otrais posms hibridomu iegūšanas procesā ir šūnu savienošana jeb saplūdināšana (fūzija) ar ķīmisku vai elektrofūzijas metožu palīdzību. Mutantās mielomas šūnas tiek iepriekš atlasītas – izmanto tikai tās šūnas, kuras nerada antivielas, jo tām trūkst hipoksantīna-guanīna riboziltransferāzes (HGPRT) gēna. Šūnu maisījums, 10 līdz 14 dienas, tiek turēts HAT barotnē, kur aminopterīns bloķē mielomas nukleotīdu sintēzi un tā rezultātā nehibridizētās mielomas šūnas iet bojā. Tas nepieciešams, jo mielomas šūnas spēj augt ātrāk nekā citas šūnas. Nehibridizētās B šūnas iet bojā, jo tās nespēj *in vitro* dalīties bezgalīgi. Tādā veidā izdzīvo tikai B šūnu – mielomas hibrīdi, jo tām ir funkcionējošs HGPRT gēns, kas iegūts no B šūnas un tās ir nemirstīgas – tāpat kā mielomas šūnas (Köhler and Milstein, 1975; Pirsko, 2013).

Nākamais posms ir hibridomu pārbaude jeb skrīnings, kurā tiek noteiktas vēlamo – specifisko antivielu sekretējošās hibridomas. Parasti pārbaudi veic ar ELISA vai RIA metodēm (Stuart *et al*, 2002). Kad specifiskās hibridomas ir identificētas, tās tālāk tiek klonētas, no katras hibrīdās šūnas tiek iegūta atsevišķa šūnu kultūra. Katrs klons rada viena veida antivielu, jo ir iegūts no vienas B šūnas. No šādām kultūrām izolētās moAv ir ar specifisku darbību pret vienu no antigēna epitopiem (Pirsko, 2013). Hibridomu iegūšana attēlota 1.4. attēlā.



1.4. att. Hibridomu tehnoloģija (Pirsko, 2013)

1. 1. 5. 2. Rekombinantās DNS jeb gēnu inženierijas tehnoloģijas

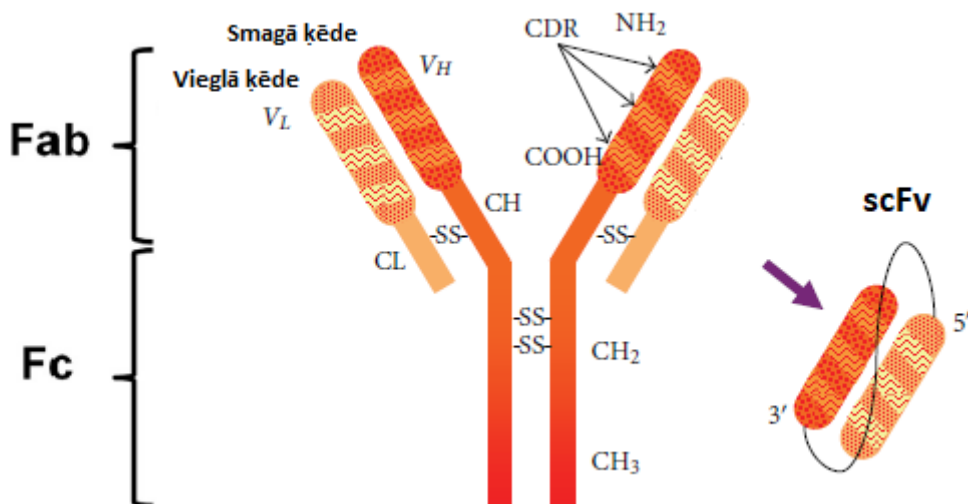
Cilvēka genomā ir apmēram no 20 000 līdz 25 000 proteīnu kodējošo gēnu, katrs šāds gēns spēj veidot vairākas, dažādas proteīnu versijas. Lai laboratorijā iegūtu antivielas no katras proteīnu versijas, ar hibridomu tehnoloģiju, būtu jāizmanto simtiem tūkstošu vai pat miljoniem dzīvnieku. Daudzās valstīs, kā piemēram, Austrālijā, Vācijā, Šveicē, Nīderlandē un Lielbritānijā, ir aizliegts ražot antivielas, izmantojot *in vivo* metodes. Arī ASV Nacionālais veselības institūts un Lauksaimniecības departaments atbalsta *in vitro* metodes moAv ražošanā (Rami *et al*, 2017).

Neraugoties uz hibridomu tehnoloģijas priekšrocībām, ir daži šīs metodes ierobežojumi: atsevišķu mērķu imunogenitāte, augstas ražošanas izmaksas, nevēlamas imūnās reakcijas (dēļ peļu izcelsmes), metodes laikietilpība un mielomas šūnu nepieciešamība (Rami *et al*, 2017).

Iespējams, ka *in vitro* metodes var apmierināt vairāk nekā 90% vajadzību moAv ražošanā. Dažas *in vitro* metožu priekšrocības saistītas ar dzīvnieku labturību, bet citas – ar moAv ražošanas ekonomiskajiem apsvērumiem. Rekombinantās DNS tehnoloģijas atklāšana kļuva par pamatu rekombinanto antivielu ražošanai, ļaujot kombinēt ģenētisko materiālu no diviem vai vairākiem avotiem. 1990. gadā britu zinātnieks Džons Makafertijs (John McCafferty) ar kolēģiem demonstrēja bakteriofāgu jeb fāgu displeja metodi, kas balstīta uz bakteriofāgu ģenētisko inženieriju, izmantojot labi zināmo *E. coli* baktēriju (Hammers and Stanley, 2014). Rekombinantās DNS tehnoloģijas tika attīstītas tālāk - antivielu gēnus tagad var veiksmīgi klonēt un pavairot kā fragmentus baktēriju, zīdītāju, raugu, augu un kukaiņu šūnās. Šo jauno tehnoloģiju priekšrocība ir tā, ka tās saglabā antigēna saistīšanās vietu (paratopu), vienlaicīgi samazinot antivielas molekulas izmērus, kas savukārt uzlabo antivielu iekļūšanu audzēja šūnās, paātrina to klirensu, samazina to aiztures laiku audos, kuri nav mērķa audi un samazina imunogenitāti (Ahmad *et al*, 2012).

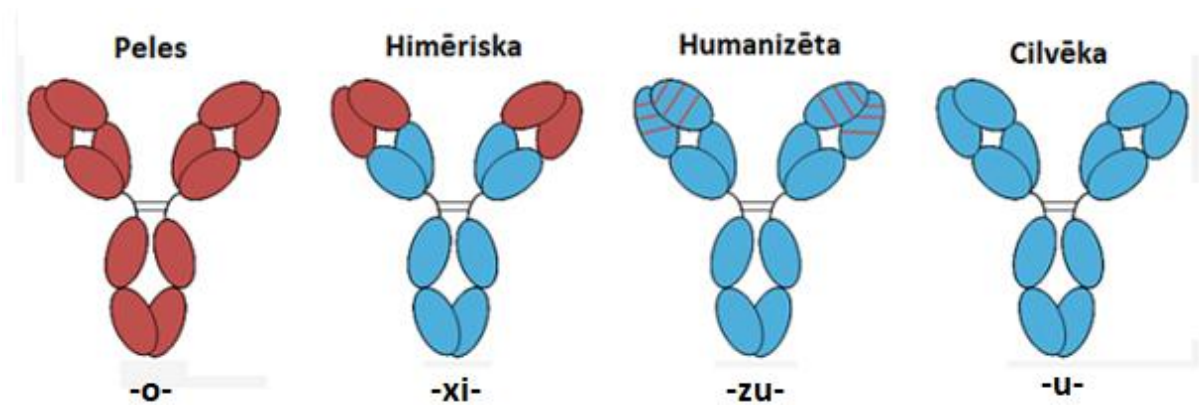
Rekombinanto antivielu iegūšanas procesu ar fāgu displeja metodi, var iedalīt piecos posmos: antivielu gēnu bibliotēkas izveidošana, antivielu fragmentu eksponēšana uz fāgu šūnapvalka, antivielu pret interesējošā antigēna izolēšana un to modificēšana, un visbeidzot – ražošanas apjoma palielināšana, pavairojot iegūtās antivielas šūnu kultūrā (Cheung *et al*, 2012).

Pielietojot jaunākās tehnoloģijas, ir radītas dažāda veida antivielas: Fab fragmenti, Fc fragmenti un t.s. vienas ķēdes variablie fragmenti (scFv), kuros V_H un V_L gēni ir sasaistīti ar īsu, elastīgu peptīdu saiti vai disulfīda saiti (skat. 1.5. attēlu). Izmantojot divu dažādu moAv fragmentus ir radītas bispecifiskās antivielas, kuras vienlaicīgi saistās ar diviem dažādiem antigēniem un var veikt jaunas funkcijas.



1.5. att. Antivielas modelis ar domēnu izvietojumu polipeptīdu ķēdēs. Vienas ķēdes variablais fragments scFv - pa labi no tā (pēc Ahmad *et al*, 2012)

Tika atklāts, ka lielākā daļa peļu izcelsmes antivielu, ir ar ierobežotu terapeitisko darbību, nespēju izraisīt efektorās funkcijas un izraisa nevēlamu imūno reakciju, jo imūnā sistēma tās atpazīst kā svešas olbaltumvielas. Izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģijas, moAv, kas iegūtas no dzīvnieku šūnām (peles, žurkas), ir iespējams dažādos veidos humanizēt. To dara, aizstājot dzīvnieka aminoskābes ar cilvēka jeb padarot aminoskābju secību antivielās pēc iespējas līdzīgāku cilvēka aminoskābju secībai. Jo vairāk moAv aminoskābju secība līdzināsies cilvēka moAv secībai, jo mazāka iespējamība izraisīt nevēlamu imūno reakciju (Boulianne *et al*, 1984; Glassy and Gupta, 2014). 1.6. attēlā shematiski parādītas moAv, ar fragmentiem no peles (sarkanā krāsā) un cilvēka (zilā krāsā).



1.6. att. Antivielu humanizācija (pēc Glassy and Gupta, 2014)

1. 2. Monoklonālo antivielu terapeitiskais pielietojums

Mūsdienu medicīnā monoklonālās antivielas ir kļuvušas par nozīmīgu zāļu klasi. Trešdaļa no visām jaunajām pasaulē ieviestajām zālēm ir moAv. Klīniski moAv galvenokārt pielieto diagnostikā, ļaundabīgu audzēju, vairāku autoimūno slimību ārstēšanā, terapijā pret orgānu transplantātu noraidīšanu, vielmaiņas un hormonālo traucējumu, infekcijas slimību, astmas u.c. slimību ārstēšanā. Turpmāk darbā apskatītās terapijas ir piemēri, lai sniegtu ieskatu, kādos gadījumos pacienti var saņemt terapeitiskās moAv. Paredzams, ka tiks atklāti moAv jauni darbības mehānismi, jaunas to indikācijas un apstiprinātas jaunas zāles (Reichert, 2018).

1. 2. 1. Pielietojums diagnostikā

Lai diagnosticētu jebkuru infekcijas slimību, bieži vien ir nepieciešams noteikt tās cēloni vai specifisku antivielu. Dažas infekcijas, kā piemēram, reproduktīvo orgānu vai elpošanas ceļu infekcijas, nosaka to darbības laikā. Ar šīm slimībām saistītus patogēnus nosaka ar specifiskiem antivielu testiem. Ir izstrādāti dažādi moAv testi, ar kuriem diagnosticē infekcijas un parazitātas slimības, kā piemēram, trihomoniāze, leišmanioze, trakumsērga, hepatīts, herpes, rota un HIV vīruss, pneimoniju un bakas. MoAv izmanto arī alergisku slimību un audzēju diagnostikā – moAv tiek pievienoti radioaktīvi marķieri, lai diagnosticētu audzēju šūnas. Ar moAv palīdzību var arī noteikt trombu atrašanās vietu asinsritē. MoAv

testus (urīna vai asins seruma) izmanto grūtniecības noteikšanai – to mērķis ir noteikt paaugstināta hormona, ko sauc par cilvēka horiona gonadotropīnu (HCG), līmeni urīnā vai asinīs, kas liecina par grūtniecību (Siddiqui, 2010). Diagnostiskajos testos moAv ir nozīmīga loma specifisku olbaltumvielu koncentrācijas noteikšanai asinīs vai urīnā, piemēram, neparasti augsts prostatas specifiskā antigēna līmenis asinīs, kuru mēra antigēnam mijiedarbojoties ar moAv, var nodrošināt agrīnu prostatas audzēja diagnostiku. Galvenie faktori, kas ietekmējuši moAv pielietojumu diagnostikā ir zāļu drošuma profils, tehnoloģiskie sasniegumi moAv ražošanā, to attīstība un panākumi zāļu tirgū (Saleem and Kamal, 2008).

1. 2. 2. Audzēju terapija

Tā kā katra monoklonālā antiViela tiek mērķēta uz konkrētu antigēnu organismā, tad moAv pielietojumu slimību ārstēšanā sauc par imūnterapiju. Vairākas moAv tiek mērķētas uz audzēju šūnām, pārējās mijiedarbojas ar imūnsistēmas dažādām šūnām.

Galvenās moAv imūnterapijas indikācijas ir dažādas izcelsmes ļaundabīgie audzēji: hematoloģiskie audzēji – sākas asinsveidojošos audos, piemēram kaulu smadzenēs vai imūnās sistēmas šūnās. Hematoloģisko audzēju piemēri ir leukēmijas, limfomas un multiplās mielomas; solīdie audzēji (patoloģiska audu masa, kas nesatur cistas vai šķidrumus), piemēram, krūts vēzis, kolorektālais vēzis, melanoma jeb ādas vēzis, plaušu vēzis u.c. Visā pasaulē krūts vēzis ir visbiežāk diagnosticētā vēža forma un galvenais nāves cēlonis sievietēm. Krūts vēzis ir neviendabīga, fenotipiski daudzveidīga slimība, kas satāv no vairākiem bioloģiskiem apakštipiem ar atšķirīgu darbību (SPKC; Manis, 2018).

Viena no klīniski vairāk pētītām moAv ir rituksimabs (MabThera), ko lieto pacientiem ar limfomām un leikozēm. Tā darbojas pret CD20 receptoriem uz limfocītu virsmas, izraisot šūnu apoptozi. Pēc vairāku multicentrisko pētījumu datiem, ārstējot limfomas ar rituksimabu, atbildes reakcija uz terapiju tika sasniegta 48-55% gadījumu ar paredzamo vidējo remisijas laiku 13-29 mēneši un labu terapijas panesamību (Geriņa un Purkalne, 2003).

Otra nozīmīgākā monoklonālā antiViela ir trastuzumabs (Herceptin), kas saista cilvēka epidermas augšanas faktora otrā tipa receptoru HER-2 un transmembrānu glikoproteīnu receptorus ar iekšējo tirozīna kināzes aktivitāti. Pēc randomizēto pētījumu datiem neārstētiem pacientiem ar metastātisku krūts vēzi, kas saņēma šo preparātu kombinācijā ar ķīmijterapiju, atbildes reakcija bija aptuveni 48% gadījumu. Ņemot vērā pētījuma rezultātus, tas tika

apstiprināts kā monoterapija vai kombinācijā ar taksāniem slimniecēm ar metastātisku krūts vēzi (Geriņa un Purkalne, 2003). Visas pacientes, kam sākotnēji diagnosticēts krūts vēzis, pārbauda uz HER2 pārmērīgu ekspresiju, tam ir izšķiroša nozīme, lai uz HER2 vērsta papildterapija būtu sekmīga (Wolff *et al*, 2013). Pēc kombinētās terapijas pabeigšanas, trastuzumabu iesaka lietot monoterapijā kā balstterapiju, ar kopējo ārstēšanas ilgumu 52 nedēļas. Agrīna krūts vēža gadījumā vai augsta, atkārtotas saslimšanas riska pacientēm, vienlaikus ar trastuzumabu vai ķīmijterapiju, tiek pielietots arī anti-HER2 moAv – pertuzumabs (Perjeta) (Noone *et al*, 2017).

Imūnterapija onkoloģijā ir pieejama arī pacientiem ar progresējošu melanomu. Lai gan melanomas sastopamība pieaug, vairums gadījumu tiek diagnosticēti agrīnā stadijā un šajā gadījumā to var ārstēt ķirurģiski. Pacienti ar augstu metastātiskas slimības attīstības risku, var gūt papildus terapeitisko efektu no moAv imūnterapijas. Pembrolizumabs (Keytruda) un nivolumabs (Opdivo) ir moAvs, kas vērstas pret šūnu programmētās nāves 1. tipa receptoriem (PD-1) vai to ligandiem (PD-L1), kuri nomāc T šūnu iekaisuma aktivitāti. Antivielas, kas vērstas pret PD-1 vai PD-L1 var atjaunot vai palielināt pretvēža imūno atbildi un radīt audzēja regresijas pacientiem ar progresējošu melanomu (Hodi *et al*, 2016; Topalian *et al*, 2014). Ipilimumabs (Yervoy) ir moAv, kas vērsta pret citotoksiskajiem T-limfocītu antigēna 4 receptoriem (CTLA-4) un kuras terapija var būt efektīva kombinācijā ar PD-1 antivielām vai pacientiem ar PD-1 antivielu terapijas progresiju (Robert *et al*, 2015).

Bevacizumabs (Avastin) ir rekombinantā humanizētā anti – vaskulārā endotēlija augšanas faktora inhibitors (VEGF), kuru pielieto kolorektālā vēža, ne-sīksūnu plaušu vēža, glioblastomas, nieru karcinomas un olnīcu audzēja terapijā (Purviņa, 2017).

Denosumabs (Prolia) ir pilnībā humanizēta moAv, vērsta pret nukleārā faktora kappa-B liganda receptoru aktivātoru un nomāc kaulu resorbciju, pacientiem ar dažādiem metastātiskiem kaulu audzējiem (lieto arī pie osteoporozes) (Purviņa, 2017).

Onkoimunoloģija kā zinātne vēl joprojām attīstās un ir liels nozīmīgu jautājumu skaits, kas joprojām ir neatbildēti. Piemēram, imūnterapijas izmantošana vēža ārstēšanā neiedarbojas uz visiem pacientiem un notiek ļoti daudz pētījumu, lai mēģinātu izprast, kas liek konkrētajam pacientam reaģēt uz noteikto terapiju. Zemāk redzamajā 1.3. tabulā apkopoti moAv piemēri audzēju terapijā.

Monoklonālās antivielas audzēju terapijā – piemēri (pēc Reichert, 2018)

Monoklonālā antiViela	Indikācija	Mērķa molekula	mAv tips
Alemtuzumabs	Hroniska limfocitāze (HLL)	CD52	Humanizēts IgG ₁
Bevacizumabs	Kolorektālais vēzis, plaušu vēzis	VEGF	Humanizēts IgG ₁
Cetuximabs	Kolorektālais vēzis	EGFR	Himērisks IgG ₁
Denosumabs	Vēža metastāzes kaulos	RANKL	Cilvēka IgG ₂
Gemtuzumabs	Akūta mielocitāze	CD33	Humanizēts IgG ₁
Ibritumaba tiuksetāns	Nehodžkina (NH) limfoma	CD20	Peles
Ipilimumabs	Melanoma	CTLA-4	Cilvēka IgG _{1k}
Ofatumabs	HLL	CD20	Cilvēka IgG ₁
Panitumumabs	Kolorektālais vēzis	EGFR	Cilvēka IgG ₂
Pertuzumabs	Krūts vēzis	HER-2	Humanizēts IgG ₁
Rituximabs	NH limfoma, HLL	CD20	Himērisks IgG ₁
Tositumabs	NH limfoma	CD20	Peles

1. 2. 3. Autoimūnu slimību terapija

Multiplā skleroze (MS) ir hroniska autoimūna slimība, kas izraisa iekaisuma procesus CNS – galvas un muguras smadzeņu mielīna apvalkā, kas vietām daļēji vai pilnīgi noārdās. Tas ir galvenais invaliditātes cēlonis jauniem pieaugušajiem. MS gaita ir mainīga. Dažiem MS pacientiem slimība ir ar vienu vai divām akūtām neiroloģiskām epizodēm un nav citu slimības aktivitātes pierādījumu. Citos gadījumos, tā ir hroniska recidivējoša vai progresējoša slimība ar neprognozējamu klīnisko kursu, kas var ilgt 10 līdz 20 gadus, kura laikā veidojas neiroloģiskā invaliditāte (WHO, 2013)

Okrelizumabs (Ocrevus) ir rekombinantā, humanizētā anti-CD20 moAv, kas saistās pie CD20 šūnu virsmas olbaltumvielām, kas ekspresētas uz noteiktām B šūnām, kam, kā tiek uzskatīts, ir vislielākā nozīme mielīna un aksonu bojāšanā. Okrelizumabs ir vienīgā slimību modificējošā ārstēšanas iespēja, kam pierādīta efektivitāte augstas kvalitātes pētījumos, pacientiem ar primāru progresējošu un recidivējošu MS (Calabresi 2017; Hauser *et al*, 2017).

Reimatoīdais artrīts (RA) ir hroniska sistēmiska autoimūna iekaisuma slimība, kas galvenokārt bojā sinoviālas locītavas (sinovīts), bet var tikt iesaistīti arī citi orgāni – āda, sirds, plaušas, acis. Slimība ir saistīta ar ievērojamu darbaspēju zudumu un priekšlaicīgu nāvi.

RA ārstēšana ir vērsta uz sinovīta kontroli un locītavu bojājumu, kuri sākas slimības gaitā un var izraisīt invaliditāti. Pacientus ar aktīvu RA ārstē ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm, visbiežāk – metotreksātu un citas ne-bioloģiskas izcelsmes zāles (Bioloģisko SMARM lietošanas vadlīnijas, 2011), taču daudzi pacienti nevar vai nevēlas lietot šīs zāles, tad kā alternatīvus līdzekļus lieto moAvs. Zāļu izvēle ir balstīta, ņemot vērā vairākus faktoros: pierādījumus pētījumos, slimības iezīmes un smaguma pakāpi, regulējošās vai apdrošināšanas prasības, blakusparādības, pacientu vēlmes attiecībā uz relatīvajiem riskiem un ieguvumiem, ievadīšanas ceļu un izmaksām.

Tocilizumabs (Actemra) ir humanizēta moAv, kas darbojas pret interleikīna-6 (IL-6, receptoriem (zināms arī kā CD126). IL-6 ir citokīns, kam ir nozīmīga loma imūnās atbildes reakcijā un ir saistīts ar daudzu slimību (tai skaitā autoimūnu slimību) patogēnēzi. Adalimumabs (Humira) ir humanizēta moAv, bet infliksimabs (Remicade) ir himēriska moAv, kuras darbojas kā audzēju nekrozes faktora inhibitori. ANF ir daļa no iekaisuma atbildes reakcijas. Tocilizumabu, adalimumabu un infliksimabu galvenokārt lieto kā otrās izvēles medikamentus RA monoterapijā vai kombinētajā terapijā (Breedveld *et al*, 2006; Jones *et al*, 2010; Singh *et al*, 2016). Jaunākie ANF inhibitori – certolizumaba pegols (Cimzia) un golimumabs (Simponi) arī ir efektīvi kā monoterapija, taču ar šīm zālēm ir mazāka ilgtermiņa klīniskā pieredze (Ruiz Garcia *et al*, 2011; Genovese *et al*, 2012).

Pie iekaisīgām zarnu slimībām (IZS) pieder čūlainais kolīts (ČK) un Krona slimība (KS), kas ir hroniskas, multifaktoriālas, autoimūnas slimības ar augstu invaliditātes risku. IZS izplatība pasaulē pieaug, arī Latvijā vērojamas līdzīgas tendences, kas ir nopietns signāls veselības aprūpes speciālistiem un sabiedrībai kopumā. Medikamentoza terapija jāpiemeklē katram pacientam individuāli, kuru nosaka speciālists, tomēr šo slimnieku pilnīga izārstēšana nav iespējama. Ārstēšana jāveic ilgstoši – vairāku gadu garumā, tāpēc IZS ir ne vien gastroenterologu, bet arī ģimenes ārstu, ķirurģu un internistu darba nozīmīgs izaicinājums (IZS vadlīnijas, 2011).

MoAvs infliksimabs un adalimumabs ir zāles, kas apstiprinātas lietošanai vidēji izteikta līdz smaga ČK un KS gadījumā pacientiem, kuriem ārstēšana ar parastajiem imūnmodulatoriem, piemēram, azatioprīnu un kortikosteroīdiem, nav bijusi veiksmīga (Colombel *et al*, 2010; Hanauer *et al*, 2006). Pierādīts, ka šīs zāles ierosina simptomu remisiju un ārstē zarnu trakta sienīgas ČK un KS gadījumos. MoAvs ir iedarbīgākas, ja tās lieto agrīni slimības gaitā, pirms sākušās komplikācijas vai arī, ja tiek lietotas kombinētajā terapijā ar azatioprīnu un 6-merkaptopurīnu. Tās samazina operācijas un hospitalizācijas nepieciešamību, kā arī uzlabo pacienta dzīves kvalitāti (Colombel *et al*, 2010; IZS vadlīnijas 2011).

MoAv golimumaba (Simponi) un natalizumaba (Tysabri) preparāti vēl iziet aprobācijas fāzes pētījumus (Gastroenterologs, 2018). Certolizumaba pegolu (Cimzia) lieto pacientiem ar KS, kuri sākotnēji reaģēja uz infliksimabu un adalimumabu, bet vēlāk atbildes reakcija tika zaudēta vai tika konstatēta šo medikamentu nepanesība (Sandborn *et al*, 2007). MoAv piemēri autoimūnu slimību terapijā apkopoti 1.4. tabulā.

1.4. tabula

Monoklonālās antivielas autoimūnu slimību terapijā - piemēri (pēc Reichert, 2018)

Monoklonālā antiViela	Indikācija	Mērķa molekula	mAv tips
Okrelizumabs	Multiplā skleroze (MS)	CD20	Humanizēts IgG ₁
Guselkumabs	Psoriāze	IL-23 p19	Cilvēka IgG ₁
Sarilumabs	Reimatoīdais artrīts (RA)	IL-6R	Cilvēka IgG ₁
Secukinumabs	Psoriāze	IL-17a	Cilvēka IgG ₁
Vedolizumabs	Krona slimība (KS), čūlainais kolīts	α4β7 integrīns	Humanizēts IgG ₁
Belimumabs	Sistēmiskā sarkanā vilkēde	BLyS	Cilvēka IgG ₁
Tocilizumabs	RA	IL-6R	Humanizēts IgG ₁
Golimumabs	RA, psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts	TNF	Cilvēka IgG ₁
Ustekinumabs	Psoriāze	IL12/23	Cilvēka IgG ₁
Certolizumaba pegols	KS	TNF	Humanizēts Fab
Natalizumabs	MS	a4 integrīns	Humanizēts IgG ₄
Adalimumabs	RA	TNF	Cilvēka IgG ₁
Infliksimabs	KS	TNF	Himērisks IgG ₁

1. 2. 4. Bronhiālās astmas terapija

Bronhiālā astma ir elpošanas sistēmas slimība ar hronisku, iekaisīgu raksturu. Astma izpaužas kā pārejošs lēkmjveida elpas trūkums jeb aizdusa un sausi trokšņi („čikstēšana”) plaušās, var būt arī klepus lēkmes. Bronhu spazmas ārstējot pāriet vai arī pāriet pašas no sevis, taču ar laiku elpceļos rodas neatgriezeniskas pārmaiņas, jo slimība ir progresējoša.

Reslizumabs (Cinqaero vai Cinqair) un mepolizumabs (Nucala) ir humanizētās moAvs, kas vērstas pret interleikīnu-5 (IL-5), kurš ir galvenais citokīns, kas atbild par eozinofilo leukocītu aktivitāti. Reslizumaba ieguvums ir tā spēja samazināt slimības

saasināšanās ātrumu un uzlabot plaušu funkciju un ar astmu saistīto dzīves kvalitāti, pacientiem ar smagu eozinofīlu astmu. Mepolizumabs ir apstiprināts Eiropā un ASV smagas eozinofīlas astmas balstterapijai, kombinācijā ar citām astmas zālēm (Farne *et al*, 2017; Ortega *et al*, 2014).

Omalizumabs (Xolair) ir rekombinēta, humanizēta moAv, kas specifiski saistās ar brīvo cilvēka IgE asinīs un intersticiālajā šķidrums un ar B limfocītu virsmas IgE membrānas-saistošajiem proteīniem. To pielieto, lai kontrolētu smagu alerģisku astmu pacientiem, kas nereaģē uz lielām kortikosteroīdu devām (Marcus *et al*, 2006).

1. 2. 5. Osteoporozes terapija

Osteoporoze ir sistēmiska skeleta sasilšana, kurai raksturīga zema kaulu masa un kaulaudu mikroarhitektonikas bojājumi, kas izraisa pastprinātu kaulu trauslumu un no tā izrietošu paaugstinātu lūzumu risku. Tā nemanāmi attīstās vairāku gadu laikā un tai ir invalidizējošas sekas, kas pārsvarā skar sievietes vecumā no 50 gadiem un arī vecāka gadagājuma vīriešus. Latvijā osteoporozes izraisīti lūzumi skar vairāk nekā 200 000 cilvēku, t.i. katru 3. sievieti un katru 5.vīrieti pēc 50 gadu vecuma. (Osteoporozes klīniskās vadlīnijas, 2011; Rosen, 2017).

Denosumabs (Prolia) ir pilnībā humanizēta moAv, ar augstu afinitāti un specifiskumu pret īpašas signālolbaltumvielu sistēmas – kodola faktora kapa β receptora aktivatoru (RANK), tā ligandu (RANKL) un t.s. maldinātājreceptoru osteoprotegerīnu (OPG). Denosumabs ir pirmā moAv, ko izmanto osteoporozes ārstēšanā. Tas nomāc kaulu resorbciju, aizkavē kaulu masas zudumu un samazina ar osteoporozi saistīto lūzumu risku (Osteoporozes klīniskās vadlīnijas, 2011; Rosen, 2017).

1. 2. 6. Transplantātu noraidīšanas terapija

Orgānu transplantācija ir ķirurģiska operācija, kuras laikā dzīvas vai mirušas personas (donora) audi vai orgāni tiek pārstādīti citas personas (recipienta) organismā. Orgāni, kas var

tikt pārstādīti, ir plaušu, sirds, aknu, nieru, aizkuņģa dziedzera un zarnu transplantanti. Audi tiek ņemti no radzenes, ādas, kauliem, asinsvadiem, skrimšļiem un saitēm. Transplantācijas noraidījums rodas, kad recipienta imūnā sistēma atgrūž un iznīcina transplantātus. Transplantātu atgrūšanu var mazināt, nosakot molekulārās līdzības starp donoru un recipientu un pielietojot imunitāti nomācošas jeb imūnsupresīvas zāles pēc transplantācijas. Imūnkomponentu izvēlei, imūnsupresīvajā terapijā, var pievienot specifiskas antivielas. Lai nomāktu B un T limfocītu vairošanos, izmanto antilimfocitāros citotoksiskos serumus, kas satur specifiskas antivielas pret limfocītiem. Tās pārklāj limfocītus un traucē tiem reaģēt ar transplantātu (Abbas *et al*, 2018).

Pirmā moAv, kas tika apstiprināta lietošanai orgānu transplantācijā, ir no peles iegūtā antiViela muromonabs-CD3 (Ortochlone Okt3), kas ir vērsta pret CD3 antigēna kompleksu uz T šūnu virsmas. Saistoties ar CD3 receptoriem, muromonabs iznīcina asinsritē cirkulējošās T šūnas un arī bloķē T šūnu aktivitāti transplantātā (Brennan and Malone. UpToDate 2017).

Baziliksīmabs (Simulect) un daklizumabs (Zenapax) ir humanizētas moAvs, kas vērstas pret interleikīnu-2 (IL-2) receptoriem, kuru blokāde novērš T šūnu proliferāciju. Himēriskā struktūra padara abus preparātus mazāk imunogēniskus nekā muromonabs-CD3 (Hardinger *et al*, 2013).

1. 2. 7.Monoklonālās antivielas kā zāļu antidoti

Dažādu substanču vai zāļu lietošana lielākās devās nekā ieteicams, to nepamatota lietošana vai arī normāla lietošana, var izraisīt saindēšanos vai nāvi. Mēdz būt situācijas, kad zāļu iedarbība ir jāpārtrauc, jo tās izraisījušas komplikācijas vai nepieciešama neplānota operācija. Tādos gadījumos lieto zāļu pretlīdzekļus jeb antidotus, kas ir vielas, kuras pavājina vai pārtrauc zāļu iedarbību organismā.

Pacientiem, kuri lieto antikoagulantus, kas var izraisīt smagu, dzīvībai bīstamu asiņošanu, ir ieteicama antikoagulanta efekta novēršana. Dabigatrāna atgriezeniskā efekta specifiskā humanizētā monoklonālā antiViela ir idarukizumabs (Praxbind), kas piesaistās tikai dabigatrāna molekulām, veidojot asinīs kompleksu, kas ātri neitralizē dabigatrāna antikoagulējošo darbību (Das and Liu, 2015).

1. 3. Monoklonālo antivielu ievadīšanas veidi un terapeitiskās devas

Lai nodrošinātu moAv terapiju, uzturētu atbilstošu antivielu līmeni organismā un izvairītos no priekšlaicīgas antivielu terapijas pārtraukšanas, ir nepieciešams noteikt antivielu devu un ievadīšanas veidu. Tā kā monoklonālās antivielas ir proteīni, tās nevar ievadīt *per os*. Galvenokārt moAv ievada intravenozi, piemēram, infliksimabu, natalizumabu, bevacizumabu. Citas var ievadīt subkutāni, piemēram, denosumabu, omalizumabu vai golimumabu. Vairākām moAv ir pieejamas gan intravenozas, gan subkutānas zāļu formas, piemēram, trastuzumabam un rituksimabam. Ir ziņots arī par moAv, kuru ievada intramuskulāri – palivizumabs. Heuze-Vourc's *et al* pētījumā minēta moAv, kuru varētu ievadīt aerosola veidā, kas paredzēta HOPS un astmas pacientiem un kura patreiz tiek pārbaudīta 3. fāzes klīniskajos pētījumus (Bodier-Montagutelli *et al*, 2017)

Galvenie faktori, kas nosaka optimālu intravenozu ievadīšanu, ir ātrāka un efektīvāka biopieejamība. Subkutāni injicētās antivielas uzsūcas organismā caur limfātiskajiem kanāliem un var vairākas dienas nesasniegt maksimālo koncentrāciju plazmā. MoAv ievadīšanas veidam jāatbilst tam, kāds tika izmantots klīniskās efektivitātes un drošuma noteikšanai konkrētai indikācijai (Newsome and Ernstoff, 2008).

Ņemot vērā moAv dažādās indikācijas un atšķirīgās īpašības, ievadīšanas biežums atkarīgs no konkrētas moAv. Parasti antivielas asinsritē ir relatīvi stabilas un tās var ievadīt apmēram vienu reizi nedēļā vai lielākos intervālos (Bodier-Montagutelli *et al*, 2017). Ir izņēmumi, kuru devas ievada biežāk, piemēram, alemtuzumabs – sākotnēji tiek ievadīts divos ārstēšanasursos: pirmais kurss ar 12 mg dienas devu 5 dienas un pēc 12 mēnešiem tam seko otrs kurss ar 12 mg dienas devu 3 dienas (Latvijas zāļu reģistrs, 2018). Rituksimabs, piemēram, ir izņēmums, kuru ievada retāk kā reizi nedēļā, pēc B šūnu ļaundabīgo audzēju terapijas.

Jebkuru moAv drīkst ievadīt attiecīgās kvalifikācijas speciālists, piemēram, radiofarmaceitiskās moAv drīkst izmantot tikai speciālisti, kam ir atbilstoša valsts institūciju atļauja lietot un rīkoties ar radionuklīdiem, tam speciāli paredzētā vietā (NVD, 2018). 1.5. tabulā apkopoti moAv terapeitisko devu un ievadīšanas veidu piemēri.

Monoklonālo antivielu terapeitiskās devas un ievadišanas veidi – piemēri (Latvijas zāļu reģistrs, 2018)

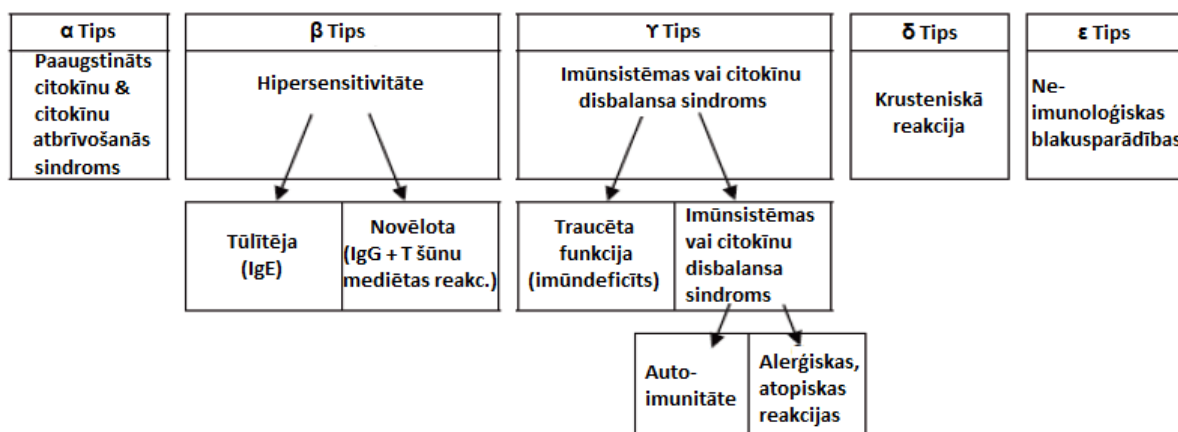
Monoklonālā antiViela	Indikācija	Deva; ievadišanas veids
Rituksimabs	Reimatoīdais artrīts	Kurss: 2 x 1000 mg 2 nedēļu laikā; i.v. infūzija
Okrelizumabs	Multiplā skleroze	Sākuma deva: 2 x 300 mg 2 nedēļu laikā; i.v. infūzija Nākamās devas: 600 mg ik pēc 6 mēn.; i.v. infūzija
Denosumabs	Osteoporoze	60 mg ik pēc 6 mēn.; s.c.
Trastuzumabs	Krūts vēzis	Piesātinošā sākumdeva: 4 mg/kg; i.v. infūzija Balstdeva: 2 mg/kg 1 x ned., 1 ned. pēc sākumdevas; i.v. infūzija
Palivizumabs	Respiratori sincitiālā vīrusa profilakse bērniem	15 mg/kg 1 x mēn.; i.m.
Ranibizumabs	Makulārā deģenerācija	0.5 mg 1 x mēn.; intravitreāla injekcija
Efalizumabs	Psoriāze	1.0 mg/kg 1 x ned., 12 ned.; s.c.
Ipilimumabs	Melanoma	3 mg/kg, 4 devas, 1 x 3 ned.; i.v. infūzija

1. 4. Monoklonālo antivielu blakusparādības

Tā kā monoklonālās antivielas iegūst ar rekombinantām biotehnoloģijām, tām nav raksturīgi infekciju riski kā, piemēram, poliklonālo antivielu preparātiem. Tomēr, tie ir bioloģiski produkti un var izraisīt vairākas, ar imūnsistēmu saistītas blakusparādības un citas reakcijas. Tādējādi, šīs terapijas nedrīkst ordinēt bez nepieciešamām zināšanām par to lietošanu un atbilstošām iekārtām potenciāli nopietnu reakciju novēršanai. Pacienti, kuriem ordinē moAv terapijas, jāinformē par potenciālajiem riskiem un jādod norādījumi, kā rīkoties un kur vērsties blakusparādību gadījumā. Pirms moAv lietošanas jāiepazīstas ar pilnu nevēlamo efektu sarakstu, kas pieejams izrakstīto zāļu aprakstā (Demlova *et al*, 2016).

Bioloģiskie līdzekļi, tai skaitā moAv, atšķiras no pārējām zālēm. Tās nav mazi, ķīmiski savienojumi (ksenobiotiķi), bet gan proteīni, kas tiek ražoti, lai padarītu tos līdzīgus cilvēka proteīniem. Tās netiek metabolizētas kā ķīmiskās zāles, bet tiek pārstrādātas organismā tāpat kā citi proteīni ar farmakokinētisko un farmakodinamisko īpašību atšķirībām. Tādēļ blakusparādības moAv var atšķirties no klasisko zāļu blakusparādībām. Piklera *et al* publikācijās ir minēta moAv atbilstoša blakusparādību klasifikācija. Balstoties uz to struktūtu un darbības mehānismiem, blakusparādības tiek iedalītas piecos veidos (skat. 1.7. attēlu): α tips – sistēmiskas blakusparādības, kuras izraisa paaugstināta citokīnu koncentrācija vai

paaugstināta citokīnu izdalīšanās asinsritē; β tips – paaugstinātas jutības reakcijas jeb hipersensitivitāte; γ tips – imūnsistēmas vai citokīnu disbalansa sindroms, kas ir imunoloģiskas izcelsmes, bet kuru nevar izskaidrot ar paaugstinātu citozīnu līmeni vai tipiskām hipersensitivitātes reakcijām; δ tips – krusteniskā reakcija, kad antivielas, kas vērstas pret antigēnu uz audzēja virsmas, var krusteniski reaģēt uz antigēniem, kas atrodas uz veselo šūnu virsmas, kaut arī mazākā koncentrācijā; ϵ tips – blakusparādības, kuras var izraisīt simptomus, kas nav tieši saistīti ar imūnsistēmu, dažreiz atklājot nezināmas konkrēto moAv funkcijas.



1.7. att. Monoklonālo antivienu blakusparādību klasifikācija (pēc Pichler, 2006)

1. 4. 1. Paaugstināts citokīnu līmenis

Vairāku pretvēža (piemēram, limfoīdo audzēju) moAv terapiju pozitīvā atbildes reakcija ir, pakāpeniska iekaisuma citokīnu līmeņa paaugstināšana, kas tiek panākta ar T limfocītu palīdzību, bet šo terapiju raksturīga, nevēlama reakcija ir citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS).

Raksturīgākās CRS blakusparādības ir gripai līdzīgi simptomi (drudzis, galvassāpes, paaugstināta temperatūra, nogurums), tūska, apsārtums, hipotensija, izsitumi, aizdusa, tahikardija, kuņģa-zarnu trakta simptomi (slikta dūša, vemšana, caureja). Var būt arī paaugstināti aknu fermentu un bilirubīna rādītāji.

MoAv, kuras veicina T limfocītu aktivāciju, izraisa CRS, piemēram, nivolumabs ir moAv, kura saistās un nomāc PD-1, kas tiek ekspresēts uz T un B limfocītu un naturālo

galētājšūnu virsmas. Ir ziņots par gadījumu, kad Hodžkina limfomas pacientam, pēc nivolumaba vienas devas ievadīšanas tika novērots CRS, taču pēc terapijas audzēja lielums ievērojami samazinājās un pēc atveseļošanās, pacients varēja saņemt papildus devas (Foran *et al*, 2017).

Ir ziņots, ka moAv rituksimabs, kas vērsta pret CD20 uz B limfocītu virsmas, izraisa CRS blakusparādības, it īpaši pacientiem ar liela apjoma B šūnu audzējiem (Williams *et al*, 2016).

1. 4. 2. Hipersensitivitātes reakcijas

Hipersensitivitātes reakcijas ir paaugstinātas jutības reakcijas, kuras saistītas ar moAv imunogenitāti. Peļu izcelsmes un himēriskās moAvir vairāk imunogeniskas un parasti izraisa paaugstinātas jutības reakcijas, taču šīs reakcijas var izraisīt arī humanizētās un cilvēka moAv. Var rasties gan tūlītējās, gan aizkavētās reakcijas. Tūlītējās reakcijas rodas 3 – 5% pacientu, kuri tiek ārstēti ar himēriskām moAv un parādās dažu minūšu laikā. Tās parasti rodas subkutānas injekcijas vietā (skat. 1.8. attēlu) un izpaužas kā izsitumi un nieze un gripai līdzīgi simptomi. Aizkavētās hipersensitivitātes reakcijas novēro 68% pacientu, kuriem nozīmē himērisko moAv - infliksimabu. Tās parādās apmēram 6 stundas pēc ievadīšanas (Aubin *et al*, 2013).

Kā atbildes reakcija pēc infliksimaba, rituksimaba, omalizumaba un natalizumaba infūzijām, var rasties arī akūta sistēmiska reakcija, izraisot drudzi, nātreni un anafilaksi. Lielākā daļa ir mērenas reakcijas, kuras var novērst, samazinot infūzijas ātrumu un lietojot antihistamīnus un paracetamolu (Barbaud *et al*, 2011).



1.8. att. Vietēja reakcija pēc s.c. infliksimaba injekcijas (Aubin *et al*, 2013)

1. 4. 3. Imūnsistēmas disbalansa sindroms

Imūnsistēmas disbalansa sindroms ir saistīts ar imunitātes nodrošinājuma novirzēm – imūnsupresiju un autoimunitāti, ko izraisa imūnsistēmas vai citokīnu līdzsvara traucējumi. Bioloģiskās zāles var izraisīt imūndeficītu, kas nepieciešams atsevišķām terapijām, bet kas ir kaitīgs optimālai un ātrai infekciju kontrolei vai audzēja šūnu kontrolei. Anti-ANF- α moAv ir efektīvas reimatoīdā artrīta, ankilizējošā spondilīta un Krona slimību terapijā, bet var būt saistītas ar smagām infekcijām, piemēram, *Herpes zoster* vīrusu, tuberkulozi vai listeriozi (Strangfeld *et al*, 2009).

MoAv natalizumabs, efalizumabs un rituksimabs, kuras lieto multiplās sklerozes, psoriāzes, hematoloģisku ļaundabīgu audzēju, Krona slimības un reimatisko slimību terapijā, ir saistītas ar progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju, kuru izraisa JC poliovīruss (Tan and Koralnik, 2010).

Imūnsupresija, ko izraisa moAv vērsta pret ANF, var paaugstināt dažu audzēju – limfomu, ar melanomu nesaistītu ādas vēža attīstības risku, tomēr nepieciešami vairāk ilgtermiņa pētījumi ar atbilstošām kontroles grupām, lai pilnībā izvērtētu audzēju attīstības riskus (Siegel *et al*, 2009)

MoAv, piemēram, rituksimabs, var izraisīt arī autoimūnas vai auto-iekaisuma reakcijas, kā piemēram, Sistēmisko sarkano vilkēdi, autoimūno tireoīdītu, lielperēkļaino matu izkrišanu (*alopecia areata*), nefrītu, vaskulītu, atopisko dermatītu u.c. MoAv adalimumabs, ko lieto reimatoīdā artrīta terapijā, var izraisīt psoriātiskas formas izsitumus (skat. 1.9. attēlu)(Aubin *et al*, 2013) . MoAv ipilumabs, ko lieto melanomas terapijā, var izraisīt autoimūnu vai auto-iekaisīgu kolītu (Berman *et al*, 2010).



1.9. att. Psoriātiski izsitumi pēc adalimumaba terapijas (Aubin *et al*, 2013)

1. 4. 4. Krusteniskā reakcija

Krusteniskā reakcija ir saistīta ar mērķa antigēnu ekspresiju gan patoloģiskajos, gan normālajos audos. Epidermālā augšanas faktora inhibitorus (EGFR), piemēram, ipilumbabu, lieto dažādu audzēju terapijā, bet tie izraisa aknes veida izsitumus (skat. 1.10. attēlu) (Peuvrel *et al*, 2012).



1.10. att. Aknes veida izsitumi pēc ipilumaba terapijas (Aubin *et al*, 2013)

1. 4. 5. Ne-imunoloģiskas blakusparādības

Ne-imunoloģiska veida blakusparādības ir saistītas ar jaunu monoklonālo antivielu funkciju atklāšanu un moAv pielietojumu *in vivo*. Pie šī tipa blakusparādībām pieder bioloģiskie zāļu līdzekļi, kas darbojas pret IFN-a un izraisa neiropsihiskas reakcijas un anti-ANF moAv, kuras var izraisīt sirds mazspēju (Aubin *et al*, 2013).

Jaunu moAv terapiju pielietojums pasaulē aizvien pieaug, līdz ar to tiek atklātas arī jaunas blakusparādības. Tomēr, ņemot vērā moAv terapiju efektivitāti, blakusparādības nedrīkst kavēt to izmantošanu (Aubin *et al*, 2013).

1. 5. Monoklonālo antivielu drošības apsvērumi

Monoklonālās antivielas kopumā ir labi panesamas un, kā iepriekš minēts, tām ir dažas priekšrocības, salīdzinājumā ar mazajām klasisko zāļu molekulām. Tām ir precīzs mērķis organismā un tās nemijiedarbojas ar citohromu P450 vai citiem transportproteīniem, kā rezultātā samazinās zāļu mijiedarbības potenciāls.

Nevēlamu nopietnu blakusparādību risks, kas saistīts ar moAv, ir zems. Vieglas, paaugstinātas jutības reakcijas raksturīgas daudzām moAv, savukārt nopietnas reakcijas novēro retāk. Pētījumu metaanalīzē – 163 randomizētos, kontrolētos pētījumos (n = 50 010) un 46 papildinošos pētījumos (n = 11 954) tika vērtēta deviņu moAv, salīdzinot ar jebkuru citu terapiju vai placebo, jebkuru indikāciju (izņemot HIV/AIDS), pamata vai papildterapiju blakusparādības. Šī analīze liecināja, ka moAv kopējā blakusparādību sastopamība, salīdzinājumā ar citām terapijām vai placebo, bija ievērojami lielāka, tomēr šajos pētījumos nopietnu blakusparādību – infekciju, limfomu, sirds mazspējas rādītāji būtiski neatšķīrās no kontroles grupā (placebo vai citas terapijas) novērotajiem rādītājiem (Singh *et al*, 2011).

Monoklonālajām antivielām, kuras vērstas pret PCSK9, kas samazina zema blīvuma holesterīna līmeni, pacientiem ar hiperholesterinēmiju, ir liels potenciāls kardiovaskulāro slimību terapijā, taču nepieciešami papildus pētījumi, lai novērtētu šīs zāļu klases ilgtermiņa drošību plašākā pacientu lokā (Catapano and Papadopoulos, 2013).

Pacientiem, kuri saņem bioloģiskos medikamentus, ir jāatrodas regulārā speciālista uzraudzībā, regulāri izvērtējot medikamentu efektivitāti un nevēlamās blakusparādības. Pacientiem ir jāatrodas ģimenes ārsta uzraudzībā, ievērojot un pildot speciālista rekomendācijas. Bioloģisko zāļu lietošana paredz ciešu pacienta, ārsta-speciālista un ģimenes ārsta sadarbību. Speciālistam pirms jebkura bioloģiskā medikamenta nozīmēšanas ir jāizvērtē potenciālā ieguvuma un iespējamā riska attiecība katram pacientam individuāli (Bioloģisko SMARM vadlīnijas, 2011).

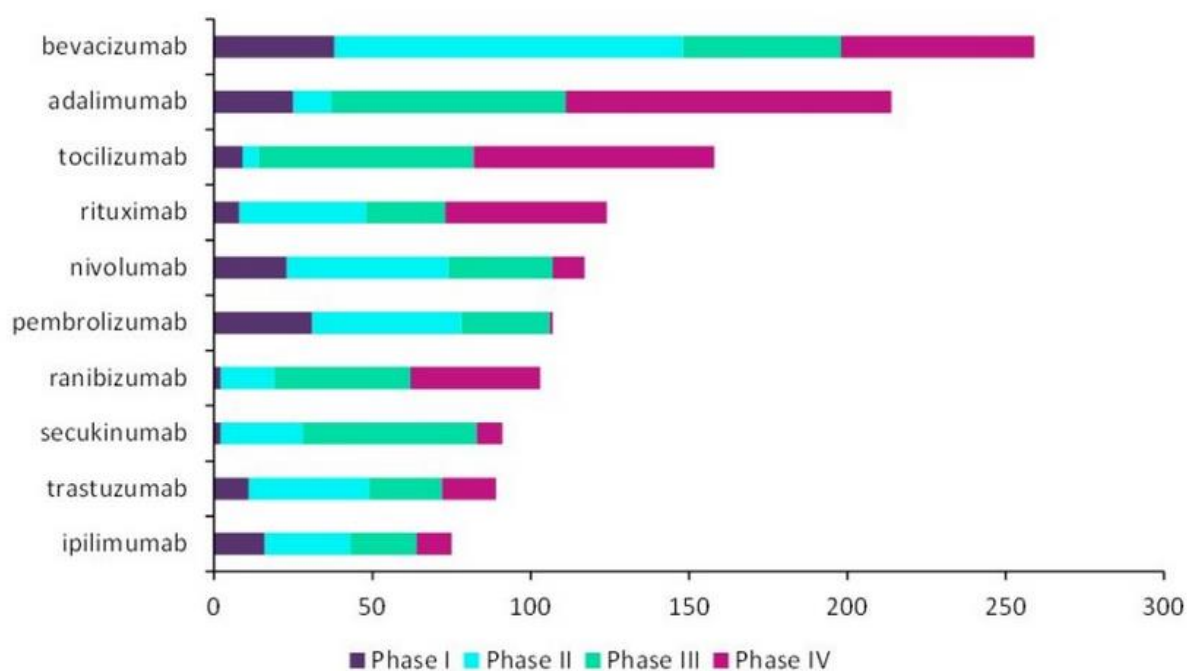
Lai garantētu moAv drošību un efektivitāti, ir ārkārtīgi svarīga precīza ražošanas procesu un ražošanas iekārtu vides kontrole. Ražošanai ir nepieciešams arī augsts uzraudzības un kvalitātes kontroles līmenis: parasti bioloģiskajiem medikamentiem tiek veikti ap 250 procesa kontroles testi. Salīdzinājumam - ķīmiskajiem medikamentiem parasti tiek veikti ap 50 testiem (EuropaBio Guide on Biosimilars in Europe. 2014).

Ir svarīgi apsvērt katras moAv darbības mehānismu un pilnībā novērtēt moAv efektivitāti un drošību klīniskajos pētījumos.

1. 6. Monoklonālo antivielu efektivitāte

Jebkurām zālēm, tajā skaitā monoklonālajām antivielām ir jābūt gan drošām, gan efektīvām to lietošanā. Zāles tiek uzskatītas par efektīvām, ja tās iedzīvotājiem nodrošina lietošanas priekšrocības, kas pārsniedz potenciālo risku. Jaunu zāļu izveides un attīstības process ir sarežģīts, dārgs un darbietilpīgs, kas ilgst vidēji 10 gadus un iekļauj zāļu ietekmi, efektivitāti un drošību. Zāļu efektivitāte tiek pierādīta pētījumos, kas iekļauj pirmsklīnisko fāzi un trīs klīnisko pētījumu fāzes. Pēc III fāzē iegūtajiem rezultātiem, tiek noteikts, vai pētāmās zāles tiks vai netiks reģistrētas. ASV zāles reģistrē Pārtikas un zāļu aģentūra (FDA), Eiropā – Eiropas Medicīnas aģentūra (EMA), bet Latvijā – Zāļu Valsts aģentūra (ZVA). Zāļu efektivitāte un bicusparādības, pēc zāļu reģistrācijas, joprojām tiek novērotas ceturtajā fāzē.

Britu digitālo mediju kompānija *Global Data* 2017. gadā ir apkopojusi 5273 klīnisko pētījumu datus, par 10 visvairāk pētītajām moAv, visās klīnisko pētījumu fāzēs, laika periodā no 2007. gada līdz 2016. gadam (skat. 1.11. attēlu).



1.11. att. Pasaulē visvairāk pētītās monoklonālās antivielas laikā no 2007. gada līdz 2016. gadam (Global Data, 2017)

Savukārt, pēc Eiropas vadošās biotehnoloģiju mediju kompānijas *Labiotech* datiem, visvairāk pārdotās moAv 2015. gadā bija adalimumabs (Humira), rituksimabs (Rituxan), bevacizumabs (Avastin), trastuzumabs (Herceptin) un infliksimabs (Remicade) (Labiotech,

2014). Ņemot vērā šo moAv pieprasījumu, turpmāk šajā pētījumā tiks apskatīta to efektivitāte.

Adalimumabs ir plaši pētīta moAv, ir pierādīta tās efektivitāte simptomu mazināšanā pacientiem ar iekaisuma slimībām. Adalimumabaiedarbību iekaisuma slimību simptomu mazināšanā pētīja vairāk nekā 20pamatpētījumos, iesaistot vairāk nekā 9500pacientu. Šajos pētījumos lielākoties bija iesaistīti pieauguši pacienti, bet arī bērni, lai pētītu reimatoīdo artrītu, Krona slimību, perēkļveida psoriāzi, poliartikulāru juvenilu idiopātisku artrītu un artrītu saistībā ar entezītu. Lietojot atbilstoši norādījumiem, tika pierādīts, ka adalimumaba terapija, lietojot kopā ar metotreksātu ir efektīvāka, nekā lietojot monoterapijā.

Ir ziņots par dažām retām, bet smagām blakusparādībām, tostarp par smagām infekcijām. Tomēr tās tiek uzskatītas par kontrolējamām, un ārstiem ir dotas īpašas rekomendācijas šo risku mazināšanai (EMA, 2017).

Rituksimaba pētījumi liecina, ka tās efektīvi ārstē RA, NH limfomu, asinsvadu iekaisuma slimības - granulomatozi un poliangītu. Pēc vairāku pētījumu datiem, rituksimaba efektivitāte ir salīdzinoši augstāka, lietojot kombinācijā ar ķīmijterapiju vai pēc tās, nekā lietojot monoterapijā (EMA, 2016).

Bevacizumabs ir pretvēža moAv, kuras lieto kopā ar citām pretvēža zālēm, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar kolorektālo vēzi, krūts vēzi, ne-sīkšūnu plaušu vēzi, nieru vēzi, olnīcu, olvadu vai vēderplēves vēzi un dzemdes kakla vēzi. Daudzos pētījumos tika pierādīts, ka bevacizumabs ir efektīvas moAv vairāku vēžu veidu, kam tās ir apstiprinātas, ārstēšanā. Visos pētījumos galvenais efektivitātes rādītājs, bija kopējā dzīvildze vai dzīvildze bez slimības progresijas (EMA, 2017).

Trastuzumabs ir moAv, kura izstrādāta krūts vēža un kuņģa vēža ārstēšanai. Tās efektivitāti novēro vienīgi tad, ja audzējam ir pāmērīga HER2 ekspresija. Pētījumos pierādīta trastuzumaba monoterapijas efektivitāte krūts vēža pacientēm pēc operācijas, ķīmijterapijas, radioterapijas vai, kuru ārstēšana ar citām zālēm bijusi neefektīva. Kuņģa vēža gadījumā, trastuzumabs ir efektīvs kombinācijā ar citām pretvēža zālēm. Zāļu efektivitāte pētījumos tika novērtēta kā pacientu reakcija uz terapiju, dzīvildze, audzēja recidīvs vai tā progresijas līmenis (EMA, 2011).

Infliksimabs ir plaši pētītas pretiekaisuma zāles, kuras lieto, kad citas zāles vai ārstēšana ir bijusi nesekmīga pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu, Krona slimību, čūlaino kolītu, ankilizējošo spondilītu, psoriātisko artrītu un psoriāzi. Turklāt infliksimabu lieto bērniem (6 - 17 g.), ja tiem nav atbildes reakcijas uz citām zālēm vai ārstēšanu, vai to lietošana viņiem nav piemērota. Galvenie efektivitātes rādītāji ir atbildes reakcija uz terapiju, simptomu samazināšanās un fizisko funkciju uzlabošanās (EMA, 2012).

2. MATERIĀLI UN METODES

Darbā tika izmantota empīriskā metode. Teorētiskā informācija tika iegūta no zinātniskām publikācijām, grāmatām, konferenču materiāliem, interneta vietnēm un datu bāzēm. Lai izvērtētu Latvijas veselības aprūpes speciālistu (ārstu) zināšanas par monoklonālajām antivielām, noskaidrotu ārstu iespējas un pieredzi monoklonālo antivielu terapiju pielietošanā, tika veikta aptauja (skat. 1. pielikumu).

Aptauja sastāvēja no 11 slēgta tipa jautājumiem un 3 - atvērta tipa jautājumiem. Atvērtā tipa jautājumos ārstiem bija jānorāda sava specialitāte, jāmin praksē novērotās biežākās blakusparādības, bet pēdējais jautājums bija paredzēts papildus komentāriem un ieteikumiem par pētījuma tēmu.

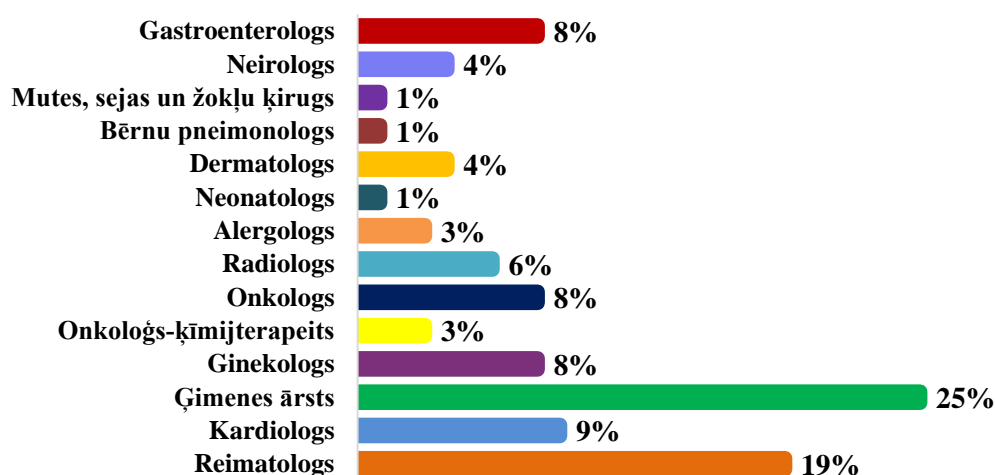
Aptauja bija paredzēta jebkuras specialitātes ārstiem un tā bija anonīma. Lielākā daļa aptauju tika izsūtītas elektroniski. Vairāk nekā 500 e-pastu tika nosūtīti dažādām Latvijas veselības aprūpes iestādēm – poliklīnikām, veselības centriem, valsts un privātajām klīnikām un uz ārstu privātām vai darba e-pastu adresēm. Vairāk nekā 50 aptaujas tika izdalītas Jelgavas pilsētas slimnīcā, Jelgavas poliklīnikā un Zemgales veselības centrā Jelgavā. 30 aptaujas tika izdalītas Latvijas Onkoloģijas centrā.

Iegūtie dati tika analizēti un statistiski apstrādāti „Microsoft Office Excel 2007” datorprogrammā un grafiski attēloti diagrammu veidā.

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Aptaujā piedalījās 67 Latvijā praktizējoši, dažādu specialitāšu ārsti. No visiem respondentiem 25% bija ģimenes ārsti (n-17), 19% reimatologi (n-12), 9% kardiologi (n-6), 8% ginekologi (n-5), 8% onkologi (n-5) un 8% gastroenterologi (n-5), 6% radiologi (n-4), 4% dermatologi (n-3) un 4% neirologi (n-3), 3% onkologi-ķīmijterapeiti (n-2) un 3% alergologi (n-2), kā arī 1% neonatologi (n-1), 1% bērnu pneimonologi (n-1) un 1% mutes, sejas un žokļu ķirurgi (n-1) (skatīt 3.1. attēlu).

Lūdzu norādīt savu specialitāti

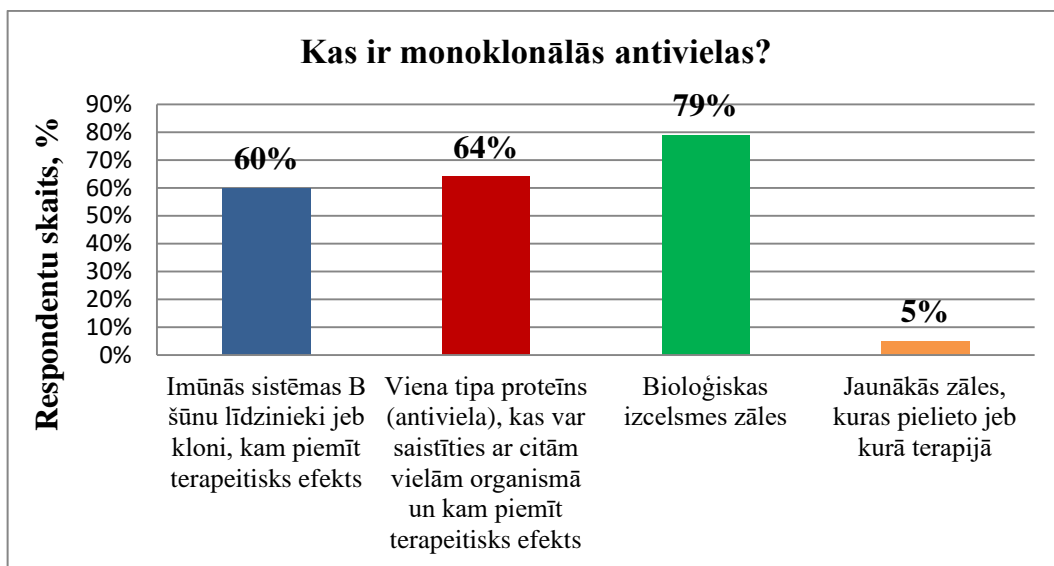


3.1. att. Respondentu procentuālais skaits pa specialitātēm

Lai pacientiem ieteiktu vai nozīmētu bioloģisko zāļu terapijas, ārstiem jāpārziņ to veidi, tāpēc aptaujā vispirms tika noskaidrotas ārstu zināšanas par monoklonālajām antivielām, to izcelsmi un galvenajiem darbības mehānismiem.

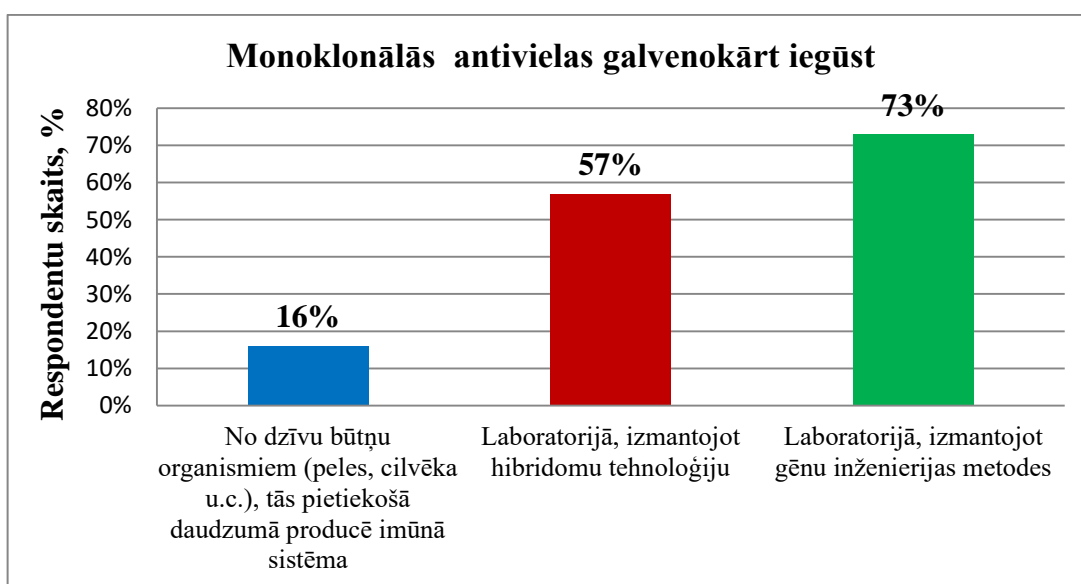
Ņemot vērā otrā jautājuma respondentu atbildes, var secināt, ka lielākajai daļai respondentu - 79% (n-53) ir zināms, ka moAv ir bioloģiskas izcelsmes zāles, 64 % (n-43) respondentu atzīmēja atbildes variantu - moAv ir arī viena tipa proteīns, kas var saistīties ar citām vielām organismā un kam piemīt terapeitisks efekts un 60% (n-40) respondentu ir zināms, ka moAv ir B šūnu kloni ar terapeitisku efektu. Respondentu viedoklis, par moAv definīciju, atbilst daudzos literatūras avotos un Suzuki *et al* 2015. gada pētījumā minētajam viedoklim. Pārsteidzoši, ka 5% (n-4) respondentu uzskata, ka moAv ir jaunākās zāles, kuras var pielietot jebkurā terapijā (skatīt 3.2. attēlu). To, iespējams, tuvākajā laikā tiešām varēs

apgalvot, jo moAv darbības potenciāls ir milzīgs. 2017. gada PVO ziņojumā ir teikts, ka dotajā brīdī ir zināmas vairāk kā 500 moAv (Manis, 2018).



3.2. att. Respondentu viedoklis par monoklonālajām antivielām

Plašs moAv pielietojums medicīnā pieprasa efektīvas un ātras metodes antivielu ražošanā. Nākamajā aptaujas jautājumā tika noskaidrots ārstu viedoklis par monoklonālo antivielu izcelsmi (3.3. attēls). Lielākā daļa respondentu – 73% (n=49) atzīmēja, ka moAv iegūst, izmantojot gēnu inženierijas metodes, 57% (n=38) respondentu atbildēja, ka moAv iegūst laboratorijā, izmantojot hibridomu tehnoloģiju, bet 16% (n=11) respondentu domā, ka moAv iegūst no dzīvu būtņu organismiem, jo tās pietiekošā daudzumā producē imūnsistēma.



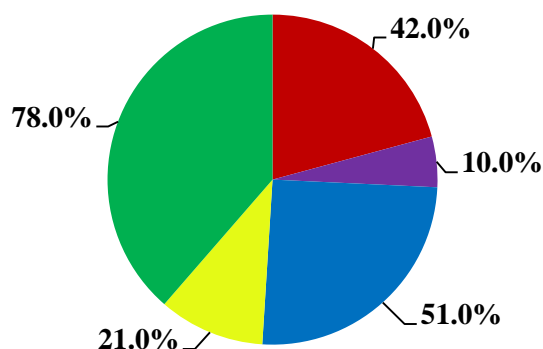
3.3. att. Respondentu viedoklis par moAv iegūšanas veidiem

MoAv ražošanas procesi tiek pastāvīgi uzlaboti, taču galvenā moAv ražošanas metode ir laboratorijā kultivētu šūnu (piemēram, Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu) izmantošana un apstrāde ar rekombinētajām gēnu inženierijas metodēm. Ķīnas kāmjū olnīcu šūnas ir visbiežāk pētītās šūnu līnijas un līdz mūsdienām saglabā nozīmīgāko moAv izcelsmes statusu (Kunert and Reinhart, 2016).

Ceturtajā jautājumā tika vaicāts par galvenajiem moAv darbības mehānismiem (skatīt 3.4. attēlu). Mazāk kā puse respondentu – 42% (n=28) uzskata, ka katrai antivielai var būt atšķirīgs darbības mehānisms. Zinātniskajās publikācijās teikts, ka moAv kā bioloģiskām substancēm, katrai var būt unikāla daļa vai īpašība, kas ietekmē tās darbības mehānismu (Manis, 2018).

Tikai 10% (n=7) respondentu domā, ka viens no galvenajiem moAv darbības mehānismiem ir patogēnu mikroorganismu neitralizācija. Volkera un Bērtona 2018. gada publikācijā (Walker and Burton, 2018) teikts, ka moAv, kuras vērstas pret infekciju izraisītājiem (vīrusiem un baktērijām) izmantošana, patreiz ir daudzu pētījumu joma ar daudzsoļiem rezultātiem, bet Mārstons un citi (Marston *et al*, 2018) uzskata, ka pret patogēniem vērstās moAv ikdienā vistīcāmāk netiks izmantotas, to parenterālās ievadīšanas un augsto izmaksu dēļ, taču tās var būt īpaši noderīgas jaunu infekcijas slimību profilaksē un terapijā.

Kādi ir galvenie monoklonālo antivielu darbības mehānismi?



- Katrai antivielai var būt atšķirīgs darbības mehānisms
- Tās neitralizē infekciju izraisītājus (vīrusus, baktērijas)
- Tām piemīt no antivielām atkarīga šūnu mediēta citotoksiskā aktivitāte vai komplement-atkarīga citotoksiskā aktivitāte
- Tās darbojas kā zāļu vielu vai toksīnu piegādes nesēji
- Tās saistās ar mērķa molekulām organismā un bloķē to patofizioloģiskās funkcijas

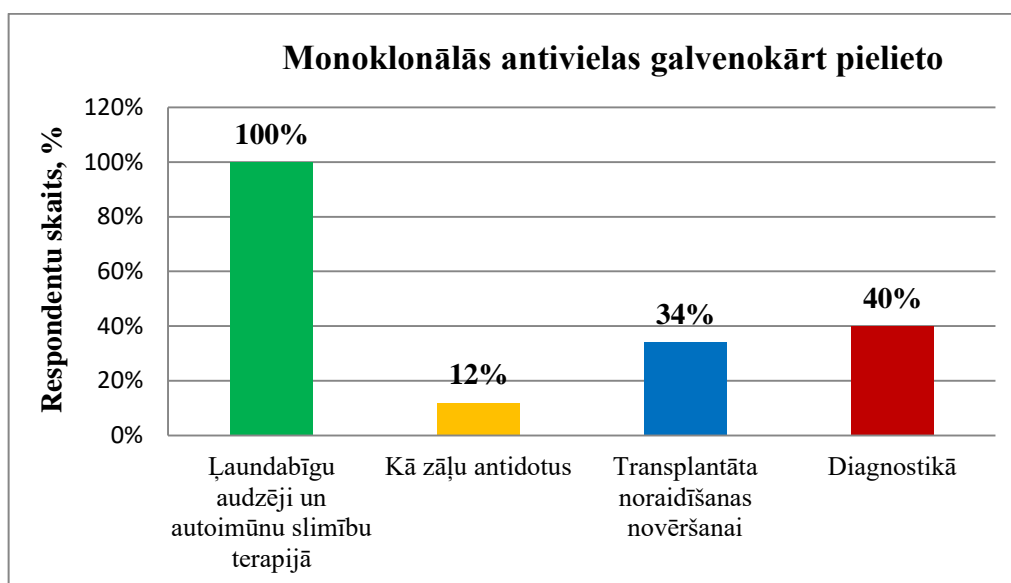
3.4. att. Respondentu viedoklis par moAv galvenajiem darbības mehānismiem

51% (n=34) respondentu uzskata, ka moAv galvenie darbības mehānismi saistīti ar ADCC un CDC. Suzuki un citi 2015. gada publikācijā apraksta moAv galvenos darbības mehānismus un norāda, ka terapeitisko moAv efektivitāte ir atkarīga no to darbības mehānismiem, tajā skaitā ADCC un CDC (Suzuki *et al*, 2015).

Piektdaļai respondentu – 21% (n=14) ir zināms, ka moAv darbojas kā zāļu vielu vai toksīnu piegādes nesēji. Baktiara publikācijā teikts, ka moAv-konjugāti darbojas kā citotoksisko vielu piegādātāji tieši mērķa šūnās un veicina solīdo audzēju šūnu bojāeju (Bakhtiar, 2016).

Lielākā daļa respondentu – 78% (n=52) ir pārliecināti, ka moAv saistās ar mērķa proteīniem un bloķē to patofizioloģiskās īpašības. Jau 2003. gadā, žurnāla „Doctus” publikācijā, šo darbības mehānismu audzēju terapijā, apraksta Geriņa un Purkalne. Ir pierādīts, ka moAv darbojas pret tādiem mērķa proteīniem, kā TNF, HER, CD20, VEGF u.c. (Manis 2018; Noone *et al*, 2017; Wolf *et al*, 2013).

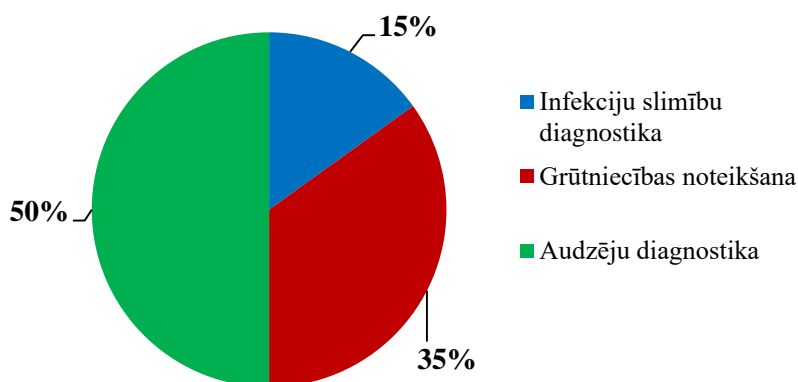
Nākamajā jautājumā tika noskaidrots respondentu viedoklis par moAv pielietojumu (skatīt 3.5. attēlu). Visi respondenti – 100% (n=67) atzīmēja, ka moAv galvenokārt pielieto onkoloģisko un autoimūnu slimību terapijā. Audzēju ārstēšana ir biofarmācijas būtiskākais pētījumu un attīstības fokuss, par to liecina lielākā daļa zinātnisko pētījumu un publikāciju. No 80 terapeitiskajām moAV, kuras šobrīd ir apstiprinātas vai kurām tiek veikta regulatīvā pārbaude ASV un ES (FDA, EMA) 43% ir moAv, kuras pielieto audzēju terapijā un 26% ir moAv, kuras pielieto autoimūnu slimību terapijā (Reichert, 2018).



3.5. att. Respondentu viedoklis par moAv terapeitisko pielietojumu

Nākamajā aptaujas jautājumā respondentiem tika lūgts atzīmēt viņiem zināmo moAv pielietojumu diagnostikā (skatīt 3.6. attēlu). Puse respondentu – 50% (n-34) atzīmēja, ka moAv pielieto audzēju diagnostikā, mazāk nekā pusei respondentu – 35% (n-23) ir zināms, ka moAv izmanto grūtniecības noteikšanai un tikai 15% (n-10) respondentu minēja, ka ar moAv palīdzību var diagnosticēt infekciju slimības. Respondentu viedokli apstiprina vairākos pētījumos minētais, ka moAv tiek pievienoti radioaktīvi marķieri, lai diagnosticētu audzēju šūnas (Siddiqui, 2010), kā arī īpaši audzēju marķieri, mijiedarbojoties ar moAv, nodrošina agrīnu audzēju diagnostiku (Saleem and Kamal, 2008). Daļai respondentu ir zināms, ka grūtniecības noteikšanas testos izmanto moAv, ar kurām nosaka paaugstinātu HCG līmeni urīnā vai asinīs (Siddiqui, 2010).

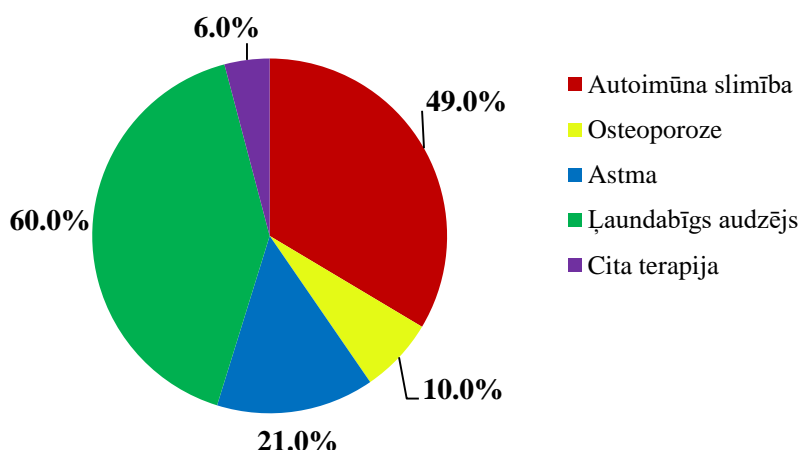
Lūdzu atzīmējiet Jums zināmo monoklonālo antivielu pielietojumu diagnostikā



3.6. att. Respondentu viedoklis par moAv pielietojumu diagnostikā

Turpmāk aptaujā respondentiem tika vaicāts par moAv pielietojumu ikdienas praksē (3.7. attēls). Lielākā daļa respondentu - 60% (n-40) norādīja, ka moAv ikdienas praksē visbiežāk pielieto ļaundabīgu audzēju terapijā. Vairāk kā puse respondentu – 49% (n-33) ikdienas praksē pielieto vai nozīmē moAv autoimūnu slimību terapijā. Vairāk kā trešā daļa respondentu – 21% (n-14) atzīmēja, ka ikdienā sastopas ar moAv pielietojumu astmas terapijā. Pēc rezultātiem var secināt, ka ne tikai Eiropā un pasaulē, bet arī Latvijā moAv galvenās terapijas ir ļaundabīgi audzēji un autoimūnas slimības. Arī astmas terapijā moAv ir aktuāls pielietojums.

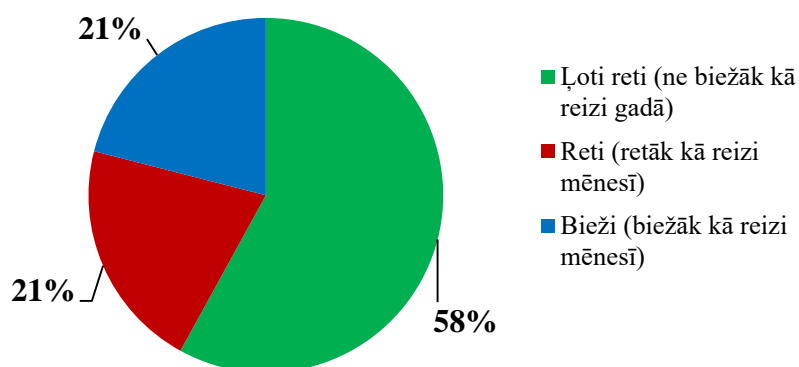
Lūdzu norādīt galveno monoklonālo antivielu terapiju Jūsu praksē



3.7. att. Respondentu viedoklis par galveno moAv terapiju praksē

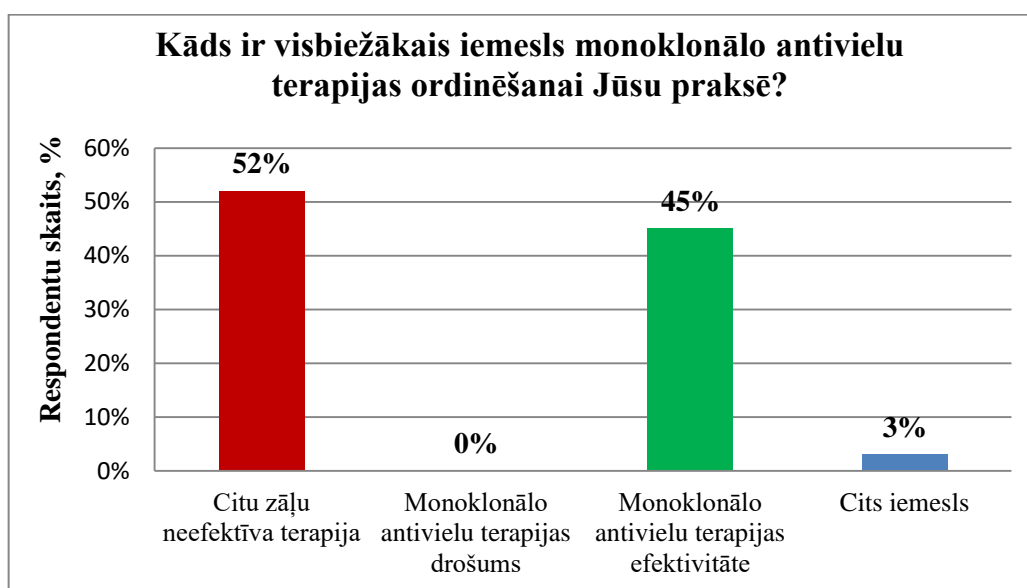
Uz nākamo jautājumu, cik bieži respondenti nozīmē moAv terapijas (skatīt 3.8. attēlu), vairāk kā puse – 58% (n-39) atbildēja, ka to dara ļoti reti (ne biežāk kā reizi gadā), kas varētu būt izskaidrojams, ar to, ka lielākā daļa respondentu ir ģimenes ārsti, kuri moAv preparātus nenozīmē, bet gan nosūta pacientus pie speciālistiem, kuri nozīmē nepieciešamās terapijas, vai arī to dara ārstu konsīlijs attiecīgajā ārstniecības iestādē. 21% (n-14) respondentu moAv terapijas nozīmē retāk kā reizi mēnesī un 21% (n-14) respondentu moAv nozīmē biežāk kā reizi mēnesī.

Cik bieži Jūs ordinējat monoklonālālo antivielu terapijas saviem pacientiem?



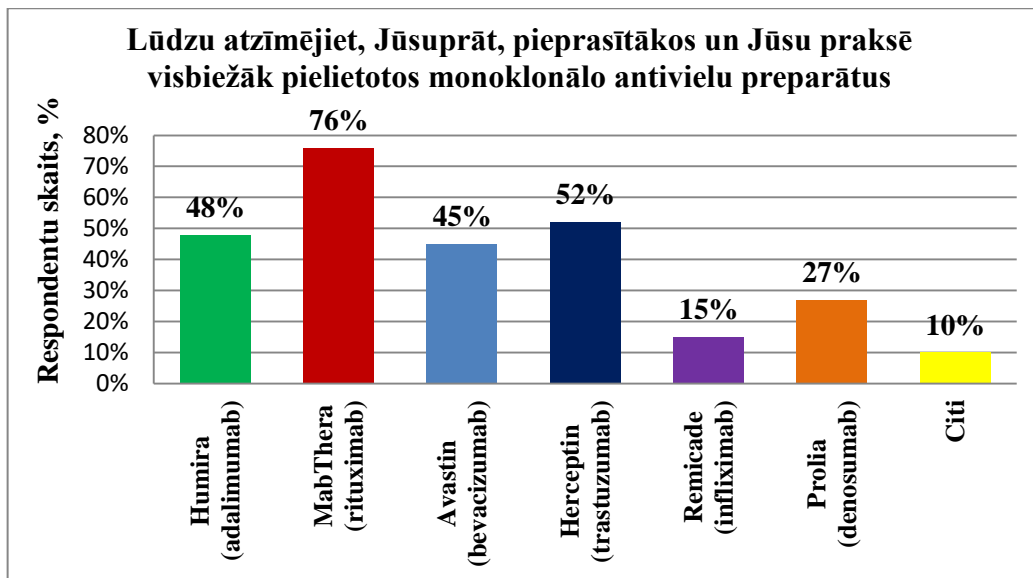
3.8. att. Respondentu viedoklis par moAv terapiju ordinēšanas biežumu

Nākamajā jautājumā tika noskaidrots, kādos gadījumos respondenti visbiežāk nozīmē moAv terapijas (3.9. attēls). Lielākā daļa respondentu – 52% (n-35) moAv terapijas visbiežāk nozīmē citu zāļu neefektīvas terapijas rezultātā. Kā viens no iemesliem, iespējams, ir bioloģisko zāļu augstās izmaksas. Pēc Latvijas reimatologu asociācijas izstrādātām vadlīnijām, bioloģiskos pretiekaisuma līdzekļus lieto gadījumos, kad ārstēšana ar citām zālēm nav bijusi efektīva, kas ir iemesls, kāpēc daļa respondentu ordinē moAv terapijas (SMARM vadlīnijas, 2011). 45% (n-30) respondentu uzskata, ka moAv terapija ir efektīva, tāpēc to ordinē savā praksē. MoAv terapiju efektivitāte ir pierādīta daudzos pētījumos visā pasaulē. 3% (n-2) respondentu kā visbiežākos iemeslus moAv terapijas izvēlei minēja standarta terapiju kopā ar ķīmijterapiju vai speciālista rekomendāciju.



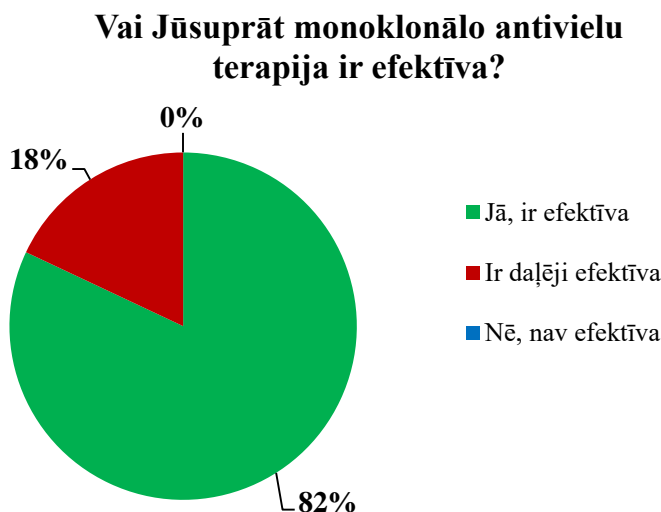
3.9. att. Respondentu viedoklis par moAv visbiežāk ordinēto terapiju iemesliem

Nākamajā jautājumā respondentiem bija jānosauc, pēc viņu domām, pieprasītākie un praksē visbiežāk pielietotie moAv preparāti (3.10. attēls). Pēc lielākās daļas respondentu domām, pieci pieprasītākie moAv preparāti ir MabThera (rituksimabs), Herceptin (trastuzumabs), Humira (adalimumabs), Avastin (bevacizumabs) un Prolia (denosumabs). Pēc 2017. gadā apkopotajiem datiem, pasaulē pieci visvairāk pārdotie un līdz ar to pieprasītākie moAv preparāti ir Humira, Rituxan, Avastin, Herceptin un Remicade (Labiotech, 2014). Ņemot vērā respondentu viedokli, var secināt, ka arī Latvijā ir pieprasīti un visbiežāk pielietoti tos pašus moAv preparātu, kādus citur pasaulē.



3.10. att. Respondentu viedoklis par pieprasītākajiem un praksē visbiežāk pielietotajiem moAv preparātiem

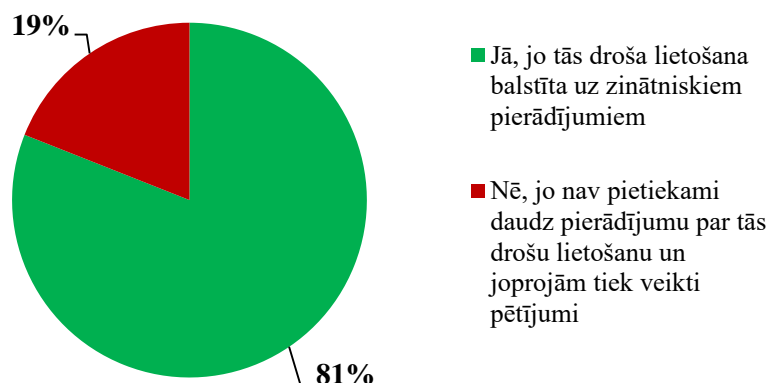
Turpmāk aptaujā respondentiem tika jautāts, vai pēc viņu domām, moAv terapija ir efektīva (3.11. attēls). 82% (n=55) aptaujāto ārstu uzskata, ka moAv terapija ir efektīva. Šim viedoklim nevar nepiekrīst, jo pasaulē ir veikti neskaitāmi zinātniskie pētījumi, kas pierāda moAv terapiju efektivitāti.



3.11. att. Respondentu viedoklis par moAv terapijas efektivitāti

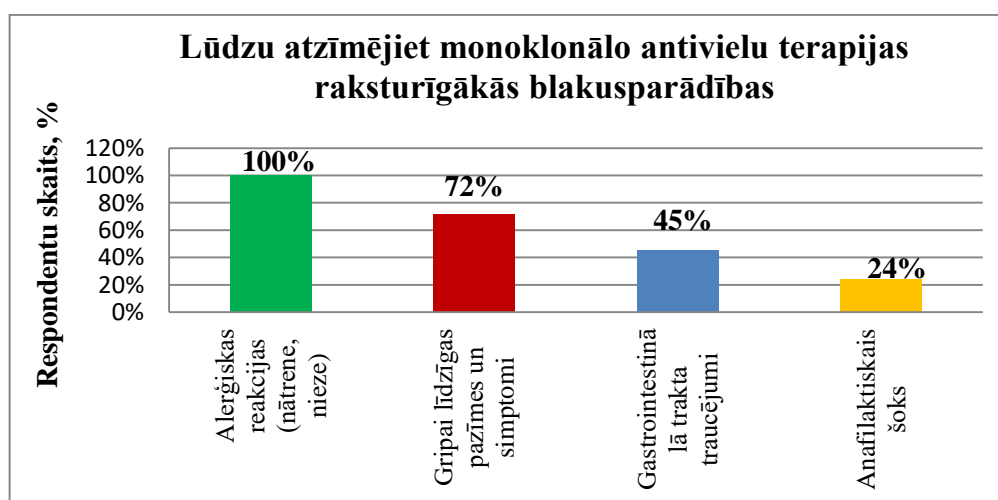
Nākamajā jautājumā tika noskaidrots respondentu viedoklis par moAv terapijas drošumu. Lielākā daļa respondentu – 81% (n=54) uzskata, ka moAv terapija ir droša. Lai droši izmantotu bioloģiskās zāles, nepieciešama to rūpīga riska novērtēšana un uzraudzība terapijas laikā un pēc tās (Rubbert-Roth, 2012). MoAv kopumā ir drošas un labi panesamas, nevēlamu nopietnu blakusparādību risks, kas saistīts ar moAv, ir zems (Singh *et al*, 2011).

Vai Jūsaprāt monoklonālo antivienu terapija ir droša



3.12. att. Respondentu viedoklis par moAv terapijas drošumu

Visbeidzot, respondentiem tika jautāts par raksturīgākajām moAv terapijas blakusparādībām (skatīt 3.13. attēlu). Visi respondenti atzīmēja, ka moAv terapijas raksturīgākās blakusparādības ir alerģiskas reakcijas un 72% (n=48) respondentu atzīmēja, ka pielietojot moAv terapijas, raksturīgākās blakusparādības ir gripai līdzīgi simptomi. Pēc Pihlera *et al* blakusparādību klasifikācijas, raksturīgākās moAv blakusparādības autoimūno un iekaisīgo slimību terapijas rezultātā ir hipersensitivitātes reakcijas, kā piemēram, izsitumi injekcijas vietā (Pichler *et al*, 2006), savukārt pretvēža moAv bieži izraisa CRS tipa blakusparādības - gripai līdzīgus simptomus, kā piemēram drudzi, galvassāpes, paaugstinātu temperatūru, nogurumu (Foran *et al*, 2017).



3.13. att. Respondentu viedoklis par moAv terapijas raksturīgākajām blakusparādībām

SECINĀJUMI

1. No 67 respondentiem, lielākā daļa bija ģimenes ārsti (25%; n-17) un reimatologi (19%; n-12). Lielākā daļa aptaujāto ārstu ir labi informēti par monoklonālajām antivielām, 79% (n-53) zināja, ka moAv ir biozāles un 73% (n-49) apgalvoja, ka, ir informēti, ka moAv galvenokārt iegūst, izmantojot gēnu inženierijas metodes.

2. Vairāk kā puse respondentu (58%; n-39) moAv terapiju ordinē ļoti reti, lielākā daļa (60%; n-40) moAv pielieto ļaundabīgu audzēju terapijā, savukārt, 52% (n-35) moAv terapiju nozīmē gadījumos, kad cita terapija nav bijusi efektīva.

3. Pēc respondentu pieredzes, pieprasītākās moAv Latvijā ir rituksimabs (MabThera), trastuzumabs (Herceptin) un adalimumabs (Humira), kas pēc pasaules datiem atbilst pieprasītākajām moAv arī citur pasaulē.

4. Iespējamie iemesli, kādēļ daudziem pacientiem Latvijā moAv terapija nav pieejama ir šo medikamentu augstās izmaksas un ierobežots valsts budžets.

PATEICĪBAS

Izsaku pateicību maģistra darba vadītājai *Dr. Pharm.* Janai Namniecei par palīdzību un pacietību.

Izsaku pateicību ārstam – epidemiologam *Dr. Med.* Guy Joseph Lavoipierre un viņa kundzei Valdai Astrīdai Lavoipierre, kā arī ārstam – psihiatram *Dr. Med.* Patrick Maurice Lavoipierre par vērtīgiem padomiem un morālu atbalstu darba tapšanas laikā.

Izsaku vislielāko pateicību savai ģimenei par pacietību un morālu atbalstu.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

- Ahmad, Z.A., Yeap, S. K., Ali, A.M. et al.** scFv Antibody: Principles and Clinical Application. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012; 10(2): 176-91.
- Ansar, W. and Gosh, S.** Monoclonal Antibodies: A Tool in Clinical Research. *Indian Journal of Clinical Medicine*. 2013;4 9–21.
- Aubin, F., Carbonnel, F. and Wendling, D.** The complexity of adverse side-effects tobiological agent. *J of Chron's and Colitis*. 2013; (7): 257-62.
- Bakhtiar, R.** Antibody drug conjugates. *Biotechnol Lett*. 2016 oct; 38 (10): 1655-64.
- Barbaud, A., Granel, F., Waton, J. et al.** How to manage hypersensitivity reactions to biological agents? *Eur J Dermatol*. 2011; 21: 667-74.
- Berman, D., Parker, S. M., Siegel, J. et al.** Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immun*. 2010; 10:11.
- Bing, L., Fouts, A.E., Stengel, K. et al.** In vitro affinity maturation of a natural human antibody overcomes a barrier to in vivo affinity. *Landes Bioscience. Mabs* 2014. 6(2); 437-445.
- Bodier-Montagutelli, E., Respaud, R., Watier, H. et al.** MAbDelivery: Administration routes for antibody therapy Third LabEx MAbImprove industrial workshop, July 2, 2015 Tours, France. *MAbs*. 2017 May-Jun; 9 (4): 579-85.
- Boulianne, G. L., Hozumi, N. and Shulman, M.J.** Production of functional chimeric mouse/human antibody. *Nature*.1984 Dec 13-19; 312 (5995): 643-6.
- Breedveld, F. C., Weisman, M. H., Kavanaugh, A. F. et al.**The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan; 54 (1): 26-37.
- Buss, N. A., Henderson, S. J., McFarlane, M. et al.** Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol*.2012 Oct; 12 (5): 615-22.
- Calabresi, P.A.** B-Cell Depletion – A Frontier un Monoclonal Antibodies for Multiple Sclerosis. *N Eng J Med*. 2017 Jan 19; 376 (3): 280-282.

Catapano, A. L. and Papadopoulos, N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis*. 2013; 228: 18-28.

Cavallo, F., Calogero, R. A., Forni, G. Are oncoantigens suitable targets for anti-tumour therapy? *Nat Rev Cancer*, 2007 Sep; 7(9), 707-13.

Cheung, W.C., Beausoleil, S.A., Zhang, X. et al. A proteomics approach for the identification and cloning of monoclonal antibodies from serum. *Nat Biotechnol*. 2012; 30: 447-452.

Colombel, J.F., Sandborn, W. J., Reinisch, W. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Chron's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15; 362 (15): 1383-95.

Das, A. and Liu, D. Novel antidotes for target specific oral anticoagulants. *Exp Hematol Oncol*. 2015 ;4:25.

Demlova, R., Valik, D., Obermannova, R. et al. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cancer therapy including immuno-checkpoint inhibitors. *Physiol Res*. 2016 Dec 21; 65: 455-62.

Elgundi, Z., Reslan, M., Cruz, E. et al. The state-of-play and future of antibody therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017; 122: 2-19.

Farne, H. A., Wilson, A., Powell, C. et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 21; 9: CD010834.

Foran, A. E., Nadel, H. R., Lee, A. F. et al. Nivolumab in the Treatment of Refractory Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Jul; 39 (5): 263-66.

Genovese, M. C., Han, C., Keystone, E. C. et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study. *J Rheumatol*. 2012 Jun; 39 (6): 1185-91.

Glassy, M.C. and Gupta, R. Technical and ethical limitations in making human monoclonal antibodies. *Methods Mol Biol*. 2014; 1060-9.

Groff, K., Brown, J. and Clippinger, A. J. Modern affinity reagents: Recombinant antibodies and aptamers. *Biotechnology Advances* 33, 2015, 1787–98.

Gronski, P., Seiler, F.R., Schwick, H.G., Discovery of antitoxins and development of antibody preparations for clinical uses from 1890 to 1990, 1991. *Mol. Immunol*. 28, 1321–1332.

Hammers, C. M. and Stanley, J. R. Antibody Phage Display: Technique and Applications. *J Invest Dermatol*. 2014 Feb; 134 (2): 326-32.

Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P. et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb; 130 (2): 323-33.

Hardinger, K. L., Brennan, D. C. and Klein, C. L. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2013 Jul; 26 (7): 662-72.

Hauser, S.L, Bar-Or, A., Comi, G. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Eng J Med*. 2017 Jan 19; 376 (3): 221-234.

Hodi, F.S., Hwu, W.J., Kefford, R. et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol*. 2016 May 1; 34 (13): 1510-7.

Irani, V., Guy, A. J., Andrew, D. et al. Molecular properties of human IgG subclasses and their implications for designing therapeutic monoclonal antibodies against infectious diseases. *Molecular Immunology* 67 (2015) 171–182

Jones, G., Sebba, A., Gu, J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan; 69 (1): 88-96.

Jones, T. D., Carter, P. J., Plückthun, A. et al. The INNs and outs of antibody nonproprietary names. *MAbs*. 2016;8(1):1.

Kopp-Kubel, S. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical substances. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 275.

Köhler, G. and Milstein, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975; 256(5517): 495.

Kunert, R. and Reinhart, D. Advances in recombinant antibody manufacturing. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016; 100 (8): 3451-61.

Liu, Justin K. H. The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of Medicine and Surgery* 3, 2014, 113-116.

Marcus, P., Practice Management Committee and American College of Chest Physicians. Incorporating anti-IgE (omalizumab) therapy into pulmonary medicine practice: practice management implications. *Chest*. 2006 Feb; 129 (2): 466-74.

Marston, H. D., Paules, C. I. and Fauci, A. S. Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases - Borrowing from History. *N Engl J Med*. 2018 Apr 19; 378(16): 1469-72.

Milstein, C. The hybridoma revolution: an offshoot of basic research. *BioEssays*. Nov 1999; 21 (11): 966-73.

Newsome, B. W. and Ernstoff, M.S.The clinical pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies in the treatment of malignancy; have the magic bullets arrived? *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Jul;66 (1): 6-19.

Noone, A. M., Cronin, K. A., Altekruze, S.F. et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the surveillance epidemiology and end results program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Apr; 26 (4): 632-641.

Olive, L.The birth of monoclonal antibodies. *Nature Reviews Immunology*, Dec 2016, 13-15.

Parren, P. W. H. I., Carter, P. J., Plückthun, A. Changes to International Nonproprietary Names for antibody therapeutics 2017 and beyond: of mice, men and more.*MAbs.* 2017;9(6):898.

Peuvrel, L., Bachmeyer, C., Reguiat, Z. et al. Semiology of skin toxicity associated with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Support Care Cancer.* 2012; 20: 909-21.

Pichler, W. J. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy.* 2006 Aug; 61 (8): 912-20.

Rami, A., Behdani, M., Yardehnavi, N. et al.An overview on application of phage display technique in immunological studies. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2017; 7(7): 599-602.

Reichert, J.M., Rosensweig, C. J., Faden, L.B. et al. Monoclonal antibody successes in the clinic. *Nature Biotechnology*, 2005; 23(9): 1073-78.

Ribatti Domenico. From the discovery of monoclonal antibodies to their therapeutic application: An historical reappraisal. *Immunology Letters* 161 (2014) 96–99.

Riedel Stefan. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Baylor University Medical Center Proceedings* 2005, Vol 15, 21-25.

Robert, C., Schachter, J., Long, G. V. et al. Pemrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25; 372 (26): 2521-32.

Rubbert-Roth, A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jul; 51 (5): 38-47.

Ruiz Garcia, V., Jobanputra, P., Burls, A. et al.Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16; (2): CD007649.

Saleem, M. and Kamal., M. Monoclonal antibodies in clinical diagnosis: A brief review application. *Afr J of Biotech.* Apr 2008; Vol.7 (8): 923-925.

Sathish, J. G., Sethu, S., Bielsky, M. C. et al. Challenges and approaches for the development of safer immunomodulatory biologics. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2013;12:306–324.

Siegel, C. A., Marden, S. M., Persing, S. M. et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulatory therapy for treatment of Chron’s disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol hepatol.* 2009; 7: 874-81.

Singh, J. A., Saaq, K. G., Bridges, S. L. Jr. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan; 68 (1): 1-26.

Singh, J. A., Wells, G. A., Christensen, R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and cochrane overview. *Cochrane database of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD008794.

Siddiqui, M. Z. Monoclonal Antibodies as Diagnostics; as Appraisal. *Indian J Pharm Sci.* 2010 Jan-Feb; 72(1): 12–17.

Strangfeld, A., Listing, J., Herzer, P. et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA.* 2009; 301: 737-44.

Stuart, M.C., Underwood, P.A. and Boscato, L. A monoclonal antibody suitable for the radioimmunoassay of prolactin in human serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May; 54(5): 881-4.

Suzuki, M., Kato, C. and Kato, A. Therapeutic antibodies: their mechanisms of action and the pathological findings they induce in toxicity studies. *J Toxicol Pathol* 2015; 28: 133-139.

Tan, C. S. and Koralnik, I. J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 425-37.

Topalian, S. L., Sznol, M., McDermott, D. F. et al. Survival, durable tumor remission and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 1; 32 (10): 1020-30.

Veronese, F.M. and Mero, A. The impact of PEGylation on biological therapies. *BioDrugs.* 2008; 22 (5): 315-29.

Zafir-Lavie, I., Michaeli, Y. and Reiter, Y. Novel antibodies as anticancer agents. *Oncogene.* 2007 May 28; 26 (25): 3714-33.

Zheng, K., Yarmarkovich, M., Bantog, C. et al. Influence of glycosylation pattern on the molecular properties of monoclonal antibodies. *MAbs.* 2014 May 1; 6(3): 649-658.

Wagner, H. N., Wiseman, G. A., Marcus, C.S. et al. Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with (90)Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. *J Nucl Med.* 2002 Feb; 43(2): 267-72.

Walker, L. M. and Burton, D. R. Passive immunotherapy of viral infections: superb-antibodies enter the fray. *Nat Rev Immunol.* 2018 May; 18 (5): 297-308.

Williams, M., Khalid, T., Hughes, S. et al. Rituximab-induced Cytokine Storm in the Absence of Overt Lymphoproliferative Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(1):29.

Wolff, A.C., Hammond, M.E., Hicks, D.G. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013 Nov 1; 31 (37): 3997-4013.

Vadlīnijas:

Latvijas reimatologu asociācija. Bioloģisko slimību modificējošo antireimatisko medikamentu (SMARM) vadlīnijas autoimūno iekaisuma artrītu ārstēšanā pieaugušajiem. Latvijas reimatologu asociācija. 2011. [tiešsaiste] [atsauce 16.04.2018] Pieejams: <http://www.vmnvd.gov.lv/uploads/files/4fd985fdde650.pdf>

Danilāns A., Deroņa J., Pokrotnieks A. un citi. Iekaisīgas zarnu slimības. Vadlīnijas. [tiešsaiste] [atsauce 21.04.2018]

Pieejams: <https://www.gastroenterologs.lv/lv/vadlinijas/iekaisigas-zarnu-slimibas.html>

Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija. Osteoporozes klīniskās vadlīnijas 2012. [tiešsaiste] [atsauce 17.04.2018]

Pieejams: <http://www.vmnvd.gov.lv/uploads/files/509b5dbc937ee.pdf>

Grāmatas:

Abbas, A.K., Lichtman, A. H., Pillai, S. Transplantation immunology. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018:chap 17.

King, D. J. Applications and Engineering of Monoclonal Antibodies. Taylor & Francis Ltd. 1998, p 246.

Konferenču tēzes:

Purviņa S. Bioloģiskās un bioloģiski līdzīgās zāles. Mutiska prezentācija. Latvijas Farmaceitu biedrības konference „Bioloģiskie medikamenti – iespējas un izaicinājumi šodien un nākotnē”. Rīga, 2017. gada 21. septembris.

STS Seminar - Dr Lara Marks: History on-line: The case of monoclonal antibodies.

2017. [tiešsaiste] [atsauce 02.04.2018] Pieejams: [www.ucl.ac.ukhttp://www.ucl.ac.uk/sts/sts-publication-events/calendar_archive/2017-05-03-sts-seminar-lara-marks](http://www.ucl.ac.uk/sts/sts-publication-events/calendar_archive/2017-05-03-sts-seminar-lara-marks)

Elektroniskie žurnāli un interneta vietnes:

Deroņš A. un Deroņa J. Iekaisīgo zarnu slimību mūsdienīga ārstēšana.

Gastroenterologs 2018. [tiešsaiste] [atsauce 21.04.2018]

Pieejams:<https://www.gastroenterologs.lv/lv/zurnals/iekaisigo-zarnu-slimibu-musdieniga-arstesana.html>

Gerīna A. un Purkalne G. Onkoloģija 21. gadsimtā. Doctus. Aprīlis 2003. [tiešsaiste] [atsauce 17.04.2018] Pieejams: <http://?lapa=doctus2&id=410>

NVD. Radioimūnterapija ar monoklonālajām antivielām. [tiešsaiste] [atsauce 28.04.2018]

Pieejams:<http://www.vmnvd.gov.lv/lv/datu-bazes/rstniecib-izmantojamo-medicnisko-tehnolojiu-datu-bze/4-diagnostiskas-un-terapeitiskas-radiologijas-mediciniskie-pakalpojumi/232-pielikumi-izverstie-mediciniskas-tehnologijas-metodes-apraksti-un-citi-materiali/radioimunoterapija-ar-monoklonalajam-antivielam>

Pirsko V. Biofarmaceutiskie līdzekļi jeb biozāles. Doctus. Janvāris 2013. [tiešsaiste] [atsauce 17.03.2018] Pieejams: <https://www.doctus.lv/2013/1/biozales>

Skromanis M. Biozāļu “tjūnings” jeb ko nozīmē pegilēšana? Doctus. Marts 2014. [tiešsaiste] [atsauce 15.04.2018] Pieejams: <https://www.doctus.lv/2014/3/biozalu-tjunings-jeb-ko-nozime-pegilesana>

Slimību profilakses un kontroles centrs. Audzēju morfoloģija. [tiešsaiste] [atsauce 15.04.2018] Pieejams: <http://www.spkc.gov.lv/ssk10/index1c7f.html?p=morf>

Slimību profilakses un kontroles centrs. Iekaisīgas zarnu slimības. [tiešsaiste] [atsauce 15.04.2018]

Pieejams: https://spkc.gov.lv/upload/Bukleti/buklets_iekaisigas_zarnu_slimibas.pdf

Slimību profilakses un kontroles centrs. Onkoloģisko pacientu dati no 2013. gada līdz 2016. gadam. [tiešsaiste] [atsauce 10.05.2018] Pieejams: <https://www.spkc.gov.lv/lv/statistika-un-petijumi/statistika/veselibas-aprupes-statistika1/get/nid/14>

Zāļu Valsts aģentūra. Latvijas Zāļu reģistrs. 2018. [tiešsaiste] [atsauce 27.04.2018] Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/>

EMA. Eiropas Publiskā novērtējuma ziņojuma kopsavilkums par Avastin. 2017. [tiešsaiste] [atsauce 04.05.2018] Pieejams:

http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000582/WC500029260.pdf

EMA. Eiropas Publiskā novērtējuma ziņojuma kopsavilkums par Herceptin. 2011. [tiešsaiste] [atsauce 04.05.2018] Pieejams:

http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000278/WC500049819.pdf

EMA. Eiropas Publiskā novērtējuma ziņojuma kopsavilkums par Humira. 2017. [tiešsaiste] [atsauce 04.05.2018] Pieejams:

http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf

EMA. Eiropas Publiskā novērtējuma ziņojuma kopsavilkums par MabThera. 2016. [tiešsaiste] [atsauce 04.05.2018] Pieejams:

http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000165/WC500025815.pdf

EMA. Eiropas Publiskā novērtējuma ziņojuma kopsavilkums par Remicade. 2012. [tiešsaiste] [atsauce 04.05.2018] Pieejams:

http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000240/WC500050883.pdf

Europa Bio Guide on Biosimilars in Europe. 2014 Oct. [tiešsaiste] [atsauce 13.04.2018]

Pieejams: <http://www.europabio.org/healthcare-biotech/publications/guide-biosimilars-europe>

Global Data. The top ten investigated monoclonal antibodies. 2017 Nov 9. [tiešsaiste] [atsauce 02.05.2018] Pieejams: <https://www.drugdevelopment-technology.com/comment/top-ten-investigated-monoclonal-antibodies/>

Labitech. Europe's leading Biotech News Website. [tiešsaiste] [atsauce 02.05.2018] <https://labitech.eu/top-10-best-selling-biologicals-blockbusters-2015/>

Science History Institute. Paul Erlich. [tiešsaiste] [atsauce 10.04.2018] Pieejams: <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/paul-ehrlich>

The Antibody Society. Reichert, J. M. Therapeutic Monoclonal Antibodies Approved or in Review in the European Union or United States. 2018. [tiešsaiste] [atsauce 13.04.2018] Pieejams: <https://www.antibodysociety.org/news/approved-antibodies/>

Up To Date. Brennan, D. C. and Malone, A. Treatment of acute T cell-mediated (cellular) rejection of the renal allograft 2017. [tiešsaiste] [atsauce 15.04.2018] Pieejams: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-t-cell-mediated-cellular-rejection-of-the-renal-allograft?sectionName=Banff%20grade%20II%20or%20III%20rejection&topicRef=3970&anchor=H1857849277&source=see_link#H1857849277

Up To Date. Garcia, D.A. and Crowther, M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants 2018. [tiešsaiste] [atsauce 06.04.2018] Pieejams: https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?sectionName=Dabigatran%20reversal&topicRef=3970&anchor=H3105439&source=see_link#H3105439

Up To Date. Manis, J. P. Overview of therapeutic monoclonal antibodies. 2018. [tiešsaiste] [atsauce 26.03.2018] Pieejams: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapeutic-monoclonal-antibodies?source=history_widget

Up To Date. Rosen, H. N. Denosumab for osteoporosis. 2017. [tiešsaiste] [atsauce 17.04.2018] Pieejams: https://www.uptodate.com/contents/denosumab-for-osteoporosis?topicRef=3970&source=see_link

What is biotechnology. Joseph Sinkovic. [tiešsaiste] [atsauce 13.04.2018] Pieejams: <http://www.whatisbiotechnology.org/index.php/people/summary/Sinkovics>

World Health Organization. Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2013. [tiešsaiste] [atsauce 15.04.2018] Pieejams: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>

World Health Organization. International Nonproprietary Names for biological and biotechnological substances. 2014. [tiešsaiste] [atsauce 18.04.2018] Pieejams: <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRev2014.pdf>

PIELIKUMI

1. pielikums

Labdien! Esmu Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Farmācijas maģistrantūras 2. kursa studente un veicu aptauju, kas nepieciešama manam maģistra darbam.

Aptaujas mērķis: apzināt ārstu pieredzi un zināšanas par mūsdienu ārstēšanas iespējām Latvijā, pielietojot monoklonālo antivielu terapijas.

Aptauja paredzēta ārstiem un tā ir anonīma.

1. Lūdzu norādiet savu specialitāti:

Lūdzu atzīmējiet, Jūsprāt, atbilstošāko atbildi /-es uz sekojošiem jautājumiem:

2. Kas ir monoklonālās antivielas?

- Imūnās sistēmas B šūnu līdzinieki jeb kloni, kam piemīt terapeitisks efekts
- Viena tipa proteīns (antiviela), kas var saistīties ar citām vielām organismā un kam piemīt terapeitisks efekts
- Bioloģiskas izcelsmes zāles
- Jaunākās zāles, kuras pielieto jebkurā terapijā

3. Monoklonālās antivielas galvenokārt iegūst:

- No dzīvu būtnu organismiem (peles, cilvēka u.c.), tās pietiekošā daudzumā producē imūnā sistēma
- Laboratorijā, izmantojot hibridomu tehnoloģiju
- Laboratorijā, izmantojot gēnu inženierijas metodi

4. Kādi ir galvenie monoklonālo antivielu darbības mehānismi?

- Katrai antivielai var būt atšķirīgs darbības mehānisms
- Tās neitralizē infekciju izraisītājus (vīrusus, baktērijas)
- Tās saistās ar mērķa molekulām organismā un bloķē to patofizioloģiskās funkcijas
- Tās darbojas kā zāļu vielu vai toksīnu piegādes nesēji
- Tām piemīt no antivielām atkarīga šūnu mediēta citotoksiskā aktivitāte vai komplement-atkarīga citotoksiskā aktivitāte

5. Monoklonālās antivielas galvenokārt pielieto:

- Diagnostikā
- Transplantāta noraidīšanas novēršanai
- Kā zāļu antidotus
- Ļaundabīgu audzēju un citu slimību terapijā

6. Lūdzu atzīmējiet Jums zināmo monoklonālo antivielu pielietojumu diagnostikā:

- Infekcijas slimību diagnostika
- Grūtniecības noteikšana
- Audzēju diagnostika

7. Lūdzu norādiet galveno monoklonālo antivielu terapiju Jūsu praksē:

- Autoimūna slimība
- Osteoporoze
- Astma
- Ļaundabīgs audzējs
- Cita terapija:

8. Cik bieži Jūs ordinējat monoklonālo antivielu terapijas saviem pacientiem?

- Ļoti reti (ne biežāk kā reizi gadā)
- Reti (retāk kā reizi mēnesī)
- Bieži (biežāk kā reizi mēnesī)

9. Kāds ir visbiežākais iemesls monoklonālo antivielu terapijas ordinēšanai Jūsu praksē?

- Citu zāļu neefektīva terapija
- Monoklonālo antivielu terapijas drošums
- Monoklonālo antivielu terapijas efektivitāte
- Cits iemesls:

10. Lūdzu nosauciet, Jūsaprāt, pieprasītākos un Jūsu praksē visbiežāk pielietotos monoklonālo antivielu preparātus:

11. Vai, Jūsaprāt, monoklonālo antivielu terapija ir efektīva?

- Jā, ir efektīva
- Ir daļēji efektīva
- Nē, nav efektīva

12. Vai Jūsaprāt monoklonālo antivielu terapija ir droša?

- Jā, jo tās droša lietošana balstīta uz zinātniskiem pierādījumiem
- Nē, jo nav pietiekami daudz pierādījumu par tās drošu lietošanu un joprojām tiek veikti pētījumi

13. Lūdzu atzīmējiet monoklonālo antivielu terapijas raksturīgākās blakusparādības:

- Alerģiskas reakcijas (nātrene, nieze)
- Gripai līdzīgas pazīmes un simptomi
- Gastrointestinālā trakta traucējumi
- Anafilaktiskais šoks

14. Jūsu komentāri un ieteikumi:

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Maģistra darbs „Monoklonālās antivielas – mūsdienu ārstēšanas iespējas”

izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors:

(vārds, uzvārds)

(paraksts)

(datums)

Rekomendēju/~~nerekomendēju~~ darbu aizstāvēšanai

Vadītāja:

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)

(datums)

Recenzents:

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)

(datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____

(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____

(paraksts)

Maģistra darbs aizstāvēts maģistra studiju programmas „Farmācija” Maģistra gala pārbaudījuma komisijas sēdē _____ 2018., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretāre:

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)