

УДК 615:591.147.7:616.379-008.64



Оригинальные лекарственные препараты, одобренные Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) в 2024 году

Д.В. Куркин^{1,2}, Н.А. Осадченко¹, А.Р. Макарова¹, Д.А. Галкина¹, Д.А. Бакулин¹, О.В. Шаталова², А.В. Стрыгин², В.И. Петров², О.В. Маринчева¹, Ю.В. Горбунова¹, Ю.А. Колосов¹, А.В. Заборовский¹, Д.В. Юнина¹, К.Н. Корянова³, Е.И. Морковин¹, М.А. Джавахян¹, В.И. Зверева¹, Р.В. Драй⁴, И.Е. Макаренко^{1,4}, А.С. Шуваева^{1,5}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская д. 4

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

³ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

⁴ Закрытое акционерное общество «Фарм-Холдинг», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, ул. Связи, д. 34-А

⁵ Общество с ограниченной ответственностью «Герофарм», Россия, 191144, г. Санкт-Петербург, Дегтярный пер., д. 11б

E-mail: n.a.osadchenko@gmail.com; Strannik986@mail.ru

Получена 01.12.2024

После рецензирования 15.12.2024

Принята к печати 30.12.2024

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA), в частности Центр по оценке и изучению лекарственных препаратов (Center for Drug Evaluation and Research, CDER), играет ключевую роль в обеспечении безопасности, эффективности и инновационности лекарственных препаратов (ЛП), поступающих на рынок США, а затем и всего мира. Ежегодный обзор новых ЛП, одобренных FDA, представляет собой важный инструмент для анализа современных тенденций в фармакологии и медицине, отражая прогресс в лечении сложных заболеваний, включая онкологические патологии, орфанные болезни и инфекционные процессы. Обзор составлен с целью ознакомления медицинских специалистов и фармакологов с современными тенденциями в регистрации оригинальных ЛП и в терапии злокачественных образований, орфанных болезней.

Цель. Обобщение и систематизация данных о новейших ЛП, вышедших на рынок в 2024 году, а также анализ механизмов их действия. Статья направлена на информирование медицинских специалистов и фармакологов в части современных тенденций в разработке и регистрации инновационных ЛП в 2024 году.

Материалы и методы. Представленные данные взяты из открытых источников и дополнены результатами отдельных исследований, посвящённых изучению новых механизмов и подходов в терапии. Основной список новых ЛП и вводная информация о них взяты из отчета FDA «Novel Drug Approvals for 2024». Данные по назначениям ЛП, а также информация о механизме действия, взяты из опубликованных общих характеристик лекарственных препаратов (ОХЛП), опубликованных на этом ресурсе, а также с сайта Drugs.com. Для описания ранее зарегистрированных лекарственных препаратов, для которых представлено новое назначение, также использованы отчеты Drugs.com. Структурные формулы ЛП взяты с ресурса PubChem. В случае отсутствия структурной формулы на этом ресурсе

Для цитирования: Д.В. Куркин, Н.А. Осадченко, А.Р. Макарова, Д.А. Галкина, Д.А. Бакулин, О.В. Шаталова, А.В. Стрыгин, В.И. Петров, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, Ю.А. Колосов, А.В. Заборовский, Д.В. Юнина, К.Н. Корянова, Е.И. Морковин, М.А. Джавахян, В.И. Зверева, Р.В. Драй, И.Е. Макаренко, А.С. Шуваева. Оригинальные лекарственные препараты, одобренные Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) в 2024 году. *Фармация и фармакология*. 2024;12(6):431-470. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-431-470

© Д.В. Куркин, Н.А. Осадченко, А.Р. Макарова, Д.А. Галкина, Д.А. Бакулин, О.В. Шаталова, А.В. Стрыгин, В.И. Петров, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, Ю.А. Колосов, А.В. Заборовский, Д.В. Юнина, К.Н. Корянова, Е.И. Морковин, М.А. Джавахян, В.И. Зверева, Р.В. Драй, И.Е. Макаренко, А.С. Шуваева, 2024

For citation: D.V. Kurkin, N.A. Osadchenko, A.R. Makarova, D.A. Galkina, D.A. Bakulin, O.V. Shatalova, A.V. Strygin, V.I. Petrov, O.V. Marincheva, Yu.V. Gorbunova, Yu.A. Kolosov, A.V. Zaborovskiy, D.V. Yunina, K.N. Koryanova, E.I. Morkovin, M.A. Dzhavakhyan, V.I. Zvereva, R.V. Drai, I.E. Makarenko, A.S. Shuvaeva. Original drugs approved by the Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) in 2024. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(6):431-470. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-431-470

использовали данные их ОХЛП, либо сторонние ресурсы, например Drugbank. Поиск литературных данных о фундаментальных исследованиях, касающихся механизмов действия представленных ЛП осуществляли в базах данных PubMed, ResearchGate, Google Академия и elibrary.ru.

Результаты. Приведён статистический анализ регистраций, динамика изменения долей различных видов ЛП и основные данные о новых оригинальных ЛП, зарегистрированных CDER. За 2024 год в FDA было зарегистрировано 50 оригинальных ЛП, среди которых 48% ЛП в качестве активного вещества содержат «первую в классе» молекулу. К малым молекулам относятся активные субстанции — 60% ЛП, а к биопрепаратам — 34% (оставшиеся 6% — визуализирующие агенты). При этом среди биопрепаратов большую долю занимают моноклональные антитела (mAb) противоопухолевого и противовоспалительного действия.

Заключение. Большая доля биопрепаратов среди вновь зарегистрированных ЛП в 2024 году подчёркивает динамичное развитие фармацевтической отрасли и ее ориентацию на персонализированную медицину и биотехнологии. Терапия, основанная на mAb, взаимодействующих с рецепторами, а также иммунотерапия, основанная на новых открытых механизмах противоопухолевого иммунитета, занимает отдельную часть в структуре зарегистрированных оригинальных ЛП. Остаётся актуальным поиск новых рациональных комбинаций антибиотиков. Большую часть рынка оригинальных ЛП все еще составляют малые молекулы, среди которых появляются ЛП — лиганды новых мишеней и олигонуклеотидные последовательности.

Ключевые слова: FDA; оригинальные препараты; иммунотерапия; малые молекулы; биопрепараты; препараты для лечения орфанных болезней

Список сокращений: БЦЖ — бацилла Кальметта-Герена; МПК — минимальная подавляющая концентрация; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ОХЛП — общая характеристика лекарственного препарата; ПТГ — паратиреоидный гормон; УДХК — урсодезоксихолевая кислота; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; ADCC — антиген-зависимая клеточная цитотоксичность; ALK — киназа анапластической лимфомы; CD — кластер дифференцировки; CDER — Центр по оценке и изучению лекарственных препаратов; CFTR — трансмембранный регулятор муковисцидоза; CLDN18.2 — клаудин 18.2; CRF — кортикотропин-релизинг фактор; CXCR4 — хемокиновый рецептор, который регулирует миграцию клеток в иммунной системе; EGF — эпидермальный фактор роста; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; ESBL — бета-лактамаза расширенного спектра; Fc-фрагмент — кристаллизирующийся фрагмент иммуноглобулина; FcR — рецептор к Fc-фрагменту; FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; HER — рецептор эпидермального фактора роста человека; HR — рецептор гормона; IFN — интерферон; Ig — иммуноглобулин; mAb — моноклональное антитело; MRSA — устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus*; MSSA — чувствительные к метициллину *Staphylococcus aureus*; NK — натуральный киллер; NPC — мутация, вызывающая болезнь Ниманна-Пика типа C; OAT3 — переносчик органических анионов 3; PBP — пенициллинсвязывающий белок; PD — рецептор запрограммированной клеточной гибели, или рецепторы смерти; PD-L — лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели; PH — индуцируемая гипоксией пропилгидроксилаза; PPAR — рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом; SDF-1 α /CXCL12 — стромальный клеточный фактор 1 α / лиганд 12 к химокину CXCR4; TFP1 — ингибитор пути тканевого фактора; TGF — трансформирующий фактор роста; TLR — Toll-подобный рецептор; TNF — фактор некроза опухоли; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; VEGFR — рецептор фактора роста эндотелия сосудов.

Original drugs approved by the Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) in 2024

D.V. Kurkin^{1, 2}, N.A. Osadchenko¹, A.R. Makarova¹, D.A. Galkina¹, D.A. Bakulin¹, O.V. Shatalova², A.V. Strygin², V.I. Petrov², O.V. Marincheva¹, Yu.V. Gorbunova¹, Yu.A. Kolosov¹, A.V. Zaborovsky¹, D.V. Yunina¹, K.N. Koryanova³, E.I. Morkovin¹, M.A. Dzhavakhyan¹, V.I. Zvereva¹, R.V. Drai⁴, I.E. Makarenko^{1, 4}, A.S. Shuvaeva^{1, 5}

¹ Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

² Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

³ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

⁴ Pharm-Holding,
34-A Svyazi Str., St. Petersburg, 198515, Russia

⁵ Geropharm,
11b Degtyarny Ln., St. Petersburg, Russia, 191144

E-mail: n.a.osadchenko@gmail.com; Strannik986@mail.ru

Received 01 Dec 2024

After peer review 15 Dec 2024

Accepted 30 Dec 2024

The U.S. Food and Drug Administration (FDA), in particular the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), plays a key role in ensuring the safety, efficacy, and innovation of medicines entering the U.S. market, and then the world. The annual review of new medicines approved by the FDA is an important tool for analyzing current trends in pharmacology and medicine, reflecting progress in the treatment of complex diseases, including cancers, orphan diseases, and infections. The

review is compiled to familiarize medical specialists and pharmacologists with current trends in the registration of original medicines and in the therapy of malignant neoplasms, orphan diseases.

The aim. To summarize and systematize data on the newest medicines that entered the market in 2024, as well as to analyze the mechanisms of their action. The article aims to inform medical specialists and pharmacologists about current trends in the development and registration of innovative medicines in 2024.

Materials and methods. The presented data are taken from open sources and supplemented with the results of individual studies on new mechanisms and approaches in therapy. The main list of new drugs and introductory information about them are taken from the FDA report “Novel Drug Approvals for 2024”. Data on medicine prescriptions, as well as information on the mechanism of action, are taken from published summary of product characteristics (SmPC) published on this resource, as well as from the Drugs.com website. To describe previously registered medicines for which a new indication is presented, Drugs.com reports were also used. Structural formulas of drugs are taken from the PubChem resource. In case of the absence of structural formula, data from their SmPC or third-party resources, such as Drugbank, were used. The search for literature data on fundamental studies relating to the mechanisms of action of the presented medicines was carried out in the PubMed, ResearchGate, Google Scholar and eLibrary.ru databases.

Results. A statistical analysis of registrations, the dynamics of changes in the shares of various types of medicines and basic data on new original drugs registered by CDER are presented. In 2024, the FDA registered 50 original medicines, among which 48% contain a “first-in-class” molecule as an active substance. Small molecules include active substances — 60%, and biopharmaceuticals — 34% (the remaining 6% are imaging agents). At the same time, monoclonal antibodies (mAb) of antitumor and anti-inflammatory action occupy a larger share among biopharmaceuticals.

Conclusion. The large proportion of biopharmaceuticals among those newly registered in 2024 emphasizes the dynamic development of the pharmaceutical industry and its focus on personalized medicine and biotechnology. Therapy based on mAbs interacting with receptors, as well as immunotherapy based on newly discovered mechanisms of antitumor immunity, occupies a separate part in the structure of registered original medicines. The search for new rational combinations of antibiotics remains relevant. Most of the original drug market is still made up of small molecules, among which there are medicines — ligands of new targets and oligonucleotide sequences.

Keywords: FDA; original drugs; immunotherapy; small molecules; biopharmaceuticals; medicines for orphan diseases treatment

Abbreviations: BCG — Bacillus Calmette-Guerin; MIC — minimum inhibitory concentration; NSCLC — non-small cell lung cancer; SmPC — summary of product characteristics; PTH — parathyroid hormone; UDCA — ursodeoxycholic acid; cAMP — cyclic adenosine monophosphate; cGMP — cyclic guanosine monophosphate; ADCC — antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ALK — anaplastic lymphoma kinase; CD — cluster of differentiation; CDER — Center for Drug Evaluation and Research; CFTR — cystic fibrosis transmembrane regulator; CLDN18.2 — claudin 18.2; CRF — corticotropin-releasing factor; CXCR4 — chemokine receptor that regulates cell migration in the immune system; EGF — epidermal growth factor; EGFR — epidermal growth factor receptor; ESBL — extended-spectrum beta-lactamase; Fc-fragment — crystallizing fragment of immunoglobulin; FcR — receptor for the Fc-fragment; FDA — US Food and Drug Administration; HER — human epidermal growth factor receptor; HR — hormone receptor; IFN — interferon; Ig — immunoglobulin; mAb — monoclonal antibody; MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA — methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; NK — natural killer; NPC — mutation causing Niemann-Pick disease type C; OAT3 — organic anion transporter 3; PBP — penicillin-binding protein; PD — programmed cell death receptor, or death receptors; PD-L — programmed cell death receptor ligand; PH — hypoxia-inducible prolyl hydroxylase; PPAR — peroxisome proliferator-activated receptors; SDF-1 α /CXCL12 — stromal cell factor 1 α / ligand 12 to chemokine CXC; TFPI — tissue factor pathway inhibitor; TGF — transforming growth factor; TLR — Toll-like receptor; TNF — tumor necrosis factor; VEGF — vascular endothelial growth factor; VEGFR — vascular endothelial growth factor receptor.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни, повышение её качества, сохранение и восстановление здоровья являются приоритетными направлениями работы медицинских и социальных служб, при этом мультидисциплинарный подход к решению этих задач представляется единственно возможным [1]. Фармакотерапия представляет основной элемент управления здоровьем человека, а продолжительность жизни и её качество напрямую зависят от доступности инновационных лекарств [2]. Современная фармация является одной из самых науко-, техно- и ресурсоёмких отраслей деятельности и занимает лидирующие позиции по привлечению инвестиций [3, 4]. На глобальном фармацевтическом рынке постоянно протекают процессы, суть которых заключается в стремлении к доминированию крупнейших компаний через создание преимуществ, в том числе путём разработки и внедрения

различного рода инноваций¹. Лекарственные препараты (ЛП) традиционно можно разделить на несколько видов — оригинальное (инновационное) лекарственное средство, новая лекарственная форма или система доставки ранее известного ЛП, комбинированные ЛП, воспроизведённые ЛП или зарегистрированные по новым показаниям. Важно учесть существование неэквивалентного обмена в ресурсах и неодинаковую их доступность (финансовых, трудовых, технологических, логистических и многих других, использование которых необходимо на всем протяжении жизненного цикла лекарственного средства от идеи до постмаркетингового мониторинга). Создание оригинального ЛП традиционно считается крайне наукоёмким, длительным и рискованным

¹ STATISTA. Global pharmaceutical industry - statistics & facts. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/>

процессом, в то время как разработка дженерика или ЛП в новой лекарственной форме требует развитой технологической инфраструктуры и эффективно выстроенной маркетинговой составляющей [5]. Однако при разработке биоаналогичного ЛП, несмотря на схожесть с процессом создания дженерика, специалистам приходится, применяя методы обратного инжиниринга, фактически заново разрабатывать оригинальный продукт². Регистрация препарата по новым показаниям требует наличия надежных доказательств эффективности и безопасности, что невозможно без идеально выстроенной системы организации и проведения клинических исследований (КИ): разработка воспроизведённых лекарственных средств будет убыточной если отсутствует развитая маркетинговая система внедрения и продвижения^{3,4}. Обозначенное выше отражает все возрастающую (по мере развития науки, технологий и конкуренции) сложность и динамичность процессов, протекающих в области разработки и исследования ЛП, при этом интеграция в глобальный рыноккратно увеличивает требования к претендентам⁵.

Успехи отечественных фармацевтических компаний в 2024 году указывают на способности и впечатляющие результаты в разработке как оригинальных, так и воспроизведённых ЛП. Так компания АО «Р-Фарм» зарегистрировала препарат с торговым наименованием Арцерикс® (МНН: гофликицепт) для терапии такого орфанного заболевания — идиопатического рецидивирующего перикардита (показания к применению в ходе клинических исследований могут быть расширены) и препарат с торговым наименованием Вилтепсо® (МНН: вилтоларсен) для терапии миодистрофии Дюшенна при подтверждённой мутации в гене белка дистрофина, поддающейся пропуску экзона 53. Также компания АО «Р-Фарм» получила право на проведение клинических исследований дженериков противоопухолевых препаратов с торговым наименованием Зенлистик® (МНН: абемацклиб) и Линпарза® (МНН: олапариб), и препарата для лечения гепатита С — Мавирет® (глекапревир+пибрентасвир); биоаналог препарата Китруда® с торговым наименованием Арфлейда® (МНН: пембролизумаб).

Компания АО «Генериум» зарегистрировала препарат с торговым наименованием Лантесенс® (нусинерсен, аналог Спинразы®) для терапии

спинальной мышечной атрофии. Компания ПАО «Промомед» зарегистрировала ЛП с торговым наименованием Велгия® (МНН: семаглутид; также получили разрешение на проведение I фазы КИ дженерика препарата с МНН тирзепатид от Eli Lilly), ООО «Герофарм» — Семавик® (в 2024 также зарегистрировали РинГлузин® [МНН: инсулин глулизин] и компания получила право на проведение КИ собственного инсулина длительного действия — GR40201), а компания ООО «ПСК Фарма» — Инсудайв® (также в 2024 зарегистрировали «Тедизолид ПСК®» [МНН: тедизолид]), которые являются дженериками оригинального Оземпик® (Novo Nordisk). Компания ООО «Петровакс Фарм» зарегистрировала ЛП с торговым наименованием Арейма® (МНН: камрелизумаб) — противоопухолевый препарат, применяемый в терапии рака пищевода и носоглотки. Компании «Биокад» было выдано разрешение на проведение III фазы КИ первого российского генотерапевтического препарата в форме раствора для инфузий для лечения гемофилии В.

В области академической науки и разработки можно отметить несколько важных моментов. Так ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России привлекает инвесторов для проведения II фазы КИ трех собственных препаратов, разработанных на основе синтеза оригинальных молекул. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России получил разрешение от Минздрава РФ на проведение I–II фазы КИ первого отечественного клеточного генотерапевтического (CAR-T) ЛП, получившего торговое наименование Утжефра® (МНН: гемагенлеклейцел). В ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России сообщили о завершении I фазы КИ двух оригинальных ЛП (средство для снижения холестерина и противоопухолевое средство), а также о ранней стадии разработки инновационного препарата, который повышает регенерацию костной ткани (потенциально востребован в стоматологии и косметологии). Три российских учреждения объявили о разработке вакцин от ВИЧ-инфекции.

За 2024 год Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) подтвердила регистрацию 50 ЛП, которые отнесены к категории «оригинальный» (Табл. 1).

ЦЕЛЬ. Систематизировать и проанализировать современные тенденции в разработке новых лекарственных средств, зарегистрированных в FDA в 2024 году, с особым вниманием к инновационным механизмам действия и их применению в онкологии, лечении редких (орфанных) заболеваний и инфекционной патологии. Данный обзор необходим для информирования медицинских специалистов и фармакологов о современных тенденциях в разработке и регистрации инновационных лекарственных препаратов в 2024 году.

² Pfizerbiosimilars. Biosimilars. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pfizerbiosimilars.com/biosimilars-development>

³ FDA. Development and Approval Process Drugs. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>

⁴ DrugPatentWatch. branded-generics-what-they-are-and-why-theyre-profitable. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugpatentwatch.com/blog/branded-generics-what-they-are-and-why-theyre-profitable/>

⁵ Next in pharma 2025: The future is now // Pharma Industry Trends. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pwc.com/us/en/industries/pharma-life-sciences/pharmaceutical-industry-trends.html>

Таблица 1 – Препараты, зарегистрированные в U.S. Food and Drug Administration в 2024 году

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
20.12.	Alhemo	Novo Nordisk Inc.	Концизумаб-mtci	Раствор для подкожного введения	Моноклональное антитело	Снижение частоты эпизодов кровотечения у взрослых и детей старше 12 лет с гемофилией А и гемофилией В
20.12.	Alyftrek	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Ванзакафтор + тезакафтор + дейтивакафтор	Таблетки для приема внутрь	Лиганд белка-регулятора	Муковисцидоз
19.12.	Tryngolza	Ionis Pharmaceuticals, Inc.	Олезарсен	Раствор для подкожного введения	Олигонуклеотид	Семейная хиломикронемия
18.12.	Enscove	Xcovery Holdings, Inc	Энсартиниб	Капсулы для перорального применения	Ингибитор киназ	НМРЛ
13.12.	Crenessity	Neurocrine Biosciences, Inc.	Кринцеферфонт	Капсулы для приема внутрь или раствор для приема внутрь	Селективный антагонист рецептора CRH типа 1	Дополнение к заместительной терапии глюкокортикоидами для контроля андрогенов у взрослых и детей в возрасте от 4 лет с классической врожденной гиперплазией надпочечников
13.12.	Unloxcyt	Checkpoint Therapeutics, Inc.	Косибелимаб-ipdl	Раствор для внутривенного введения	Антитело	Метастатический или местнораспространенный плоскоклеточный рак кожи, когда невозможно проведение радиотерапии или хирургического лечения
04.12.	Bizengri	Merus N.V	Зеноктузумаб-zbco	Раствор для внутривенного введения	Биспецифическое антитело к HER2 и HER3	НМРЛ
27.11.	Iomervu	BIPSO GmbH	Иомепрол	Раствор для внутривенного введения	Радиографический контраст	Визуализация при внутривенных процедурах
22.11.	Rapiblyk	AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH	Ландиолол	Раствор для внутривенного введения	Бета-адреноблокатор	Кратковременное снижение частоты желудочкового ритма у взрослых пациентов с наджелудочковой тахикардией, включая фибрилляцию или трепетание предсердий
22.11.	Attruby	BridgeBio Pharma, Inc.	Акорамидис	Таблетки для приема внутрь	Стабилизатор четвертичной структуры транскретина	Транскретининовая амилоидная кардиомиопатия

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
20.11.	Zihera	Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited	Занидатамаб-hr11	Раствор для внутривенного введения	Антитело на HER2	Ранее леченая, неоперабельная или метастазирующая опухоль желчного протока положительной по мутации HER2 (IHC 3+)
15.11.	Revuforj	Syndax Pharmaceuticals	Ревумениб	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор менина	Рецидив или рефрактерная форма острой лейкемии с транслокацией гена лизинметилтрансферазы 2A (KMT2A) у детей от 1 года и взрослых
25.10.	Orlynvah	Iteum Therapeutics U.S. Limited	Сулопенема этзадроксил и пробененид	Таблетки для приема внутрь	Карбапенем + ингибитор транспорта через каналцы нефрона	Инфекции мочевыводящих путей, вызванных <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> или <i>Proteus mirabilis</i>
18.10.	Vlyoy	Astellas Pharma US, Inc.	Золбетуксимаб-cizb	Раствор для внутривенного введения	Антитело против клаудина 18.2	Комбинированная с фторпиримидином или препаратом платины терапия пациентов с местнораспространённой нерезектабельной или метастатической HER2-отрицательной CLDN18.2-положительной аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода
11.10.	Нупривзи	Pfizer Inc. (Pfizer Labs)	Марстацимаб-hncq	Раствор для подкожного введения	Антагонист ингибитора пути тканевого фактора	Снижение частоты эпизодов кровотечения у взрослых и детей старше 12 лет с гемофилией А и гемофилией В
10.10.	Итовеби	Genentech USA, Inc.	Инаволизиб	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор киназы	Местнораспространённый или метастазирующий рак молочной железы при условии его эндокринорезистентности, наличии мутации PIK3CA, HR-положительности, HER2-отрицательности после речедева, на фоне или после завершения адъювантной эндокринной терапии
27.09.	Флугсадо	GE Healthcare Inc.	Флурпирридаз	Раствор для внутривенного введения	Радиофармацевт для позитронной эмиссионной томографии	Перфузионная визуализация миокарда при позитронно-эмиссионной томографии
26.09.	Собенфу	Bristol-Myers Squibb Company	Ксаномелин и тропия хлорид	Капсулы для приема внутрь	Агонист + антагонист мускариновых рецепторов	Шизофрения у взрослых
24.09.	Апреурса	IntraBio Inc.	Левацетиллейцин	Суспензия для приема внутрь	Производное аминокислоты	Болезнь Ниманна-Пика типа С у детей с массой тела >15 кг и у взрослых
20.09.	Миплыффа	Zevra Therapeutics, Inc.	Аримокломол	Капсулы для приема внутрь	Препарат для лечения БАС с неизвестным механизмом действия	Болезнь Ниманна-Пика типа С у детей старше 2 лет и у взрослых

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
13.09.	Ebglvss	Eli Lilly and Company	Лебрикизумаб-ibkz	Раствор для подкожного введения	Антагонист интерлейкина 13	Атопический дерматит средней и тяжелой выраженности у детей старше 12 лет и взрослых, с массой тела не менее 40 кг, при неэффективности или противопоказаниях к использованию препаратов для местного применения
19.08.	Lazcluze	Janssen Biotech, Inc	Лазертиниб	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор киназы	НМРЛ с делецией экзона 19 или заменой L858R в экзоне 21 гена EGFR в комбинации с амивантамабом
14.08.	Niktimvo	Incyte Corporation	Аксатилимаб-csfr	Раствор для внутривенного введения	Антитело, блокирующее рецептор КСФ-1	Хроническая болезнь «трансплантат против хозяина»
14.08.	Livdelzi	Gilead Sciences, Inc.	Селаделпар	Капсулы для приема внутрь	Агонист рецептора активируемого пролифератором пероксисом дельта	Первичный биларный холангит в комбинации с УДЖК у взрослых при недостаточной эффективности УДЖК в составе монотерапии
12.08.	Nemluvio	Galderma Laboratories	Немолизумаб-ilto	Раствор для подкожного введения	Антагонист рецептора к интерлейкину 31	Узловатая почесуха
09.08.	Yorvipath	Ascendis Pharma Bone Diseases A/S	Палопегтерипаратид	Раствор для подкожного введения	Аналог паратиреоидного гормона	Гипопаратиреоидизм взрослых
06.08.	Voranigo	Servier Pharmaceuticals LLC	Ворасидениб	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор изоцитратдегидрогеназы типов 1 и 2	Астроцитомы или олигодендроглиомы 2 степени (диффузные формы) у взрослых и детей старше 12 лет
25.07.	Leqselvi	Halo Pharmaceutical Inc.	Дейруксолитиниб	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор Янус-киназы	Выраженная очаговая алопеция
02.07.	Kisunla	Eli Lilly and Company	Донанемаб-azbt	Раствор для внутривенного введения	Моноклональное антитело к бета-амилоиду	Болезнь Альцгеймера
26.06.	Ohtuvayre	Verona Pharma, Inc.	Энсифентрин	Ингаляционная суспензия	Ингибитор фосфодиэстеразы 3 и 4 типов	Хроническая обструктивная болезнь легких
20.06.	Piasky	Genentech, Inc.	Кровалимаб-akz	Раствор для внутривенного или подкожного введения	Ингибитор компонента комплемента C5	Комплект-зависимый внутрисосудистый гемолиз у пациентов с ночной пароксизмальной гемоглобинурией
18.06.	Sofdra	Botanix SB Inc.	Софпироний	Гель для местного нанесения	Антихолинэргетик	Первичный аксиллярный гипергидроз у взрослых и детей старше 9 лет

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
10.06.	Iqirvo	Ipsen Biopharmaceuticals, Inc.	Элафибранор	Таблетки для приема внутрь	Агонист рецептора активированного пролифератором пероксисом	Первичный биларный холангит в комбинации с УДЖК у взрослых при недостаточной эффективности УДЖК в составе монотерапии
06.06.	Rytelo	Geron Corporation	Иметелстат	Раствор для внутривенного введения	Ингибитор теломеразы олигонуклеотидов	Миелодиспластические синдромы с низким и средним риском у взрослых пациентов с анемией, требующей вливания 4 или более единиц эритроцитарной массы в течение 8 недель при неэффективности или невозможности применения стимуляторов эритропоэза
16.05.	Imdelltra	Amgen Inc.	Тарлатамаб-dlle	Раствор для внутривенного введения	Биспецифический дельта-подобный лиганд 3 (DLL3), направленный на захват CD3-клеток	Запущенный мелкоклеточный рак легкого в момент прогрессии или после терапии препаратами платины у взрослых
26.04.	Xolremdi	X4 Pharmaceuticals, Inc.	Мавориксафор	Капсулы для приема внутрь	Антагонист рецептора 4 к СХС-химокину	Увеличение количества зрелых нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови у взрослых и детей старше 12 лет с синдромом WHIM (бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции и миелокатексис)
23.04.	Ojemda	Day One Biopharmaceuticals, Inc.	Товорафениб	Раствор для приема внутрь	Ингибитор киназы	Рецидив или рефрактерная детская глиома низкой степени тяжести у детей старше 6 месяцев
22.04.	Anktiva	Altor BioScience, LLC	Ногалпендектин альфа инбакисепт-rm1n	Раствор для внутривенного введения	Агонист рецептора к IL-15	Лечение не поддающегося терапии БЦЖ инвазивного рака мочевого пузыря с карциномой <i>in situ</i> у взрослых с папилломами или без них в комбинации с вакцинацией БЦЖ
17.04.	Lumisight	Lumicell, Inc.	Пегулицианин	Раствор для внутривенного введения	Краситель	Обнаружение раковой ткани в полости резекции после удаления первичной опухоли при проведении лампактомии у взрослых пациентов с раком молочной железы
03.04.	Zevtera	Basilea Pharmaceutica International Ltd	Цефтобипрол медокарил натрия	Раствор для внутривенного введения	Цефалоспорин	Бактерицид <i>Staphylococcus aureus</i> , включая правосторонний инфекционный эндокардит у взрослых; острых бактериальных инфекций кожи и кожных структур у взрослых; внебольничной пневмонии у взрослых и детей старше 3 мес.

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
29.03.	Voydeya	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Даникопан	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор фактора комплемента D	Дополнительная к равулизумабу или экулизумабу терапия внесосудистого гемолиза у взрослых с пароксизмальной ночной гемоглобинурией.
27.03.	Vafseo	Akebia Therapeutics, Inc.	Вададустат	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор индуцируемой гипоксией пропилгидроксилазы	Анемия, вызванная хронической болезнью почек у взрослых, находящихся на диализе в течение минимум 3 мес.
26.03.	Winrevair	Merck Sharp & Dohme LLC	Сотатерцепт-сргк	Раствор для подкожного введения	Ингибитор сигналов активина	Артериальная легочная гипертензия
21.03.	Duvyzat	ITF Therapeutics, LLC	Гивиностат	Суспензия для приема внутрь	Ингибитор деацетилазы гистонов	Мышечная дистрофия Дюшенна у детей в возрасте от 6 лет и старше
19.03.	Tryvio	Idorsia Pharmaceuticals US Inc	Апроцитентан	Таблетки для приема внутрь	Антагонист к рецептору эндотелина	Артериальная гипертензия в комбинации с другими лекарственными средствами, снижающими артериальное давление у взрослых при невозможности достичь адекватного контроля артериального давления
14.03.	Rezdiffra	UPM Pharmaceuticals	Ресметиром	Таблетки для приема внутрь	Агонист тиреоидного гормона β	Лечение (в сочетании с диетой и физическими упражнениями) неалкогольного стеатогепатита без цирроза с умеренным или выраженным фиброзом
13.03.	Tevimbra	BeiGene USA, Inc.	Тислелизумаб-jsgf	Раствор для внутривенного введения	Антитело к рецептору запрограммированной клеточной гибели	Неоперируемая или метастатическая плоскоклеточная карцинома пищевода у взрослых после химиотерапии, не содержащей ингибиторы PD-1 или ингибиторы лигандов PD-1
29.02.	Letybo	Hugel, Inc.	Летиботулинумтоксин A-wlbg	Раствор для внутримышечного введения	Ботулотоксин	Временное улучшение внешнего вида глабеллярных (между бровями, на лбу и над носом) морщин средней и тяжелой степени выраженности
22.02.	Exblifep	Allecra Therapeutics SAS, 68300 Saint Louis, France	Цефепим и энметазаобтам	Раствор для внутривенного введения	Цефалоспорин и ингибитор бета-лактамазы	Осложнённые инфекций мочевыводящих путей
05.01.	Zelsuvmi	EPH SPV, LLC	Бердазимер	Гель для местного нанесения	NO-высвобождающее вещество	Контагиозный моллюск

Примечание: HER — рецептор эпидермального фактора роста человека; PD — рецептор запрограммированной клеточной гибели; HR — рецептор гормона; IL — интерлейкин; MHN — международное непатентованное наименование; НМРЛ — немелкоклеточный рак легких; КСФ-1 — колониестимулирующий фактор 1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе описаны ЛП, одобренные к применению FDA. Данные о назначениях и механизмах действия ЛП взяты из общих характеристик лекарственных препаратов (ОХЛП), опубликованных FDA (<https://www.fda.gov/>) и дополнены описаниями с сайта Drugs.com. Структурные формулы ЛП взяты из ресурса PubChem. В случаях, когда PubChem не содержал нужную формулу, молекулярную структуру брали с сайта Drugs.com, либо из инструкции по медицинскому применению препарата с этим активным веществом. Для унификации внешнего вида формул использовали программу ChemDraw.

Для актуализации литературных данных поиск публикаций о доклинических и клинических исследованиях ЛП или его действующего вещества, а также публикаций о фундаментальных исследованиях, проводился в валидированной библиографической базе национальной медицинской библиотеки США (US National Library of Medicine, NLM) PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), на сайтах ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>) и Google Академия (<https://scholar.google.ru/>), а также в российских научных онлайн-библиотеках (<http://elibrary.ru> и <http://cyberleninka.ru/>). Поисковые запросы включали комбинации ключевых слов в сочетании с фармакологическими свойствами (например, «arimoclomol in Niemann-Pick

disease» и др.). При литературном поиске данных о ЛП использовали статьи с датой публикации не позже 2015 года. При описании исследований фундаментальных механизмов ограничений на дату публикации не устанавливали.

В работе также приведены данные отчетов Центра по оценке и изучению лекарственных препаратов (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) «Улучшение здоровья с помощью инноваций» за периоды с 2021 по 2024 гг.^{6, 7, 8, 9}

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика регистрации CDER FDA представлена на рисунке 1. Соотношение количеств ЛП в зависимости от их класса представлено в таблице 2. Рисунок 2 отражает изменение долей ЛП, относящихся к различным сегментам и стратегиям регистрации.

⁶ CDER. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2021. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/155227/download?attachment>

⁷ CDER. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/164429/download?attachment>

⁸ CDER. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2023. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/175253/download?attachment>

⁹ CDER. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2024. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/184967/download?attachment>

Таблица 2 – Распределение одобренных FDA в 2024 году лекарственных препаратов по группам в зависимости от их природы и механизма действия

Сегмент	Группа	Подгруппа	Количество, n	Доля от всех зарегистрированных, %
Малые молекулы	Лиганды	Лиганды рецепторов	9	18%
		Ингибиторы киназ	5	10%
		Лиганды неферментов	5	10%
		Другие ингибиторы ферментов	7	14%
	Антибиотики	4	8%	
Биопрепараты	Пептиды, белки и олигонуклеотиды	Противоопухолевые	6	12%
		Противовоспалительные	3	6%
		Другие	3	6%
		mAb	3	6%
	Визуализирующие агенты	3	6%	

Примечание: mAb — моноклональное антитела.



Рисунок 1 – Количество зарегистрированных в CDER лекарственных средств за период с 2015 по 2024 гг.

Примечание: по оси X представлены года, по оси Y — количество зарегистрированных препаратов.

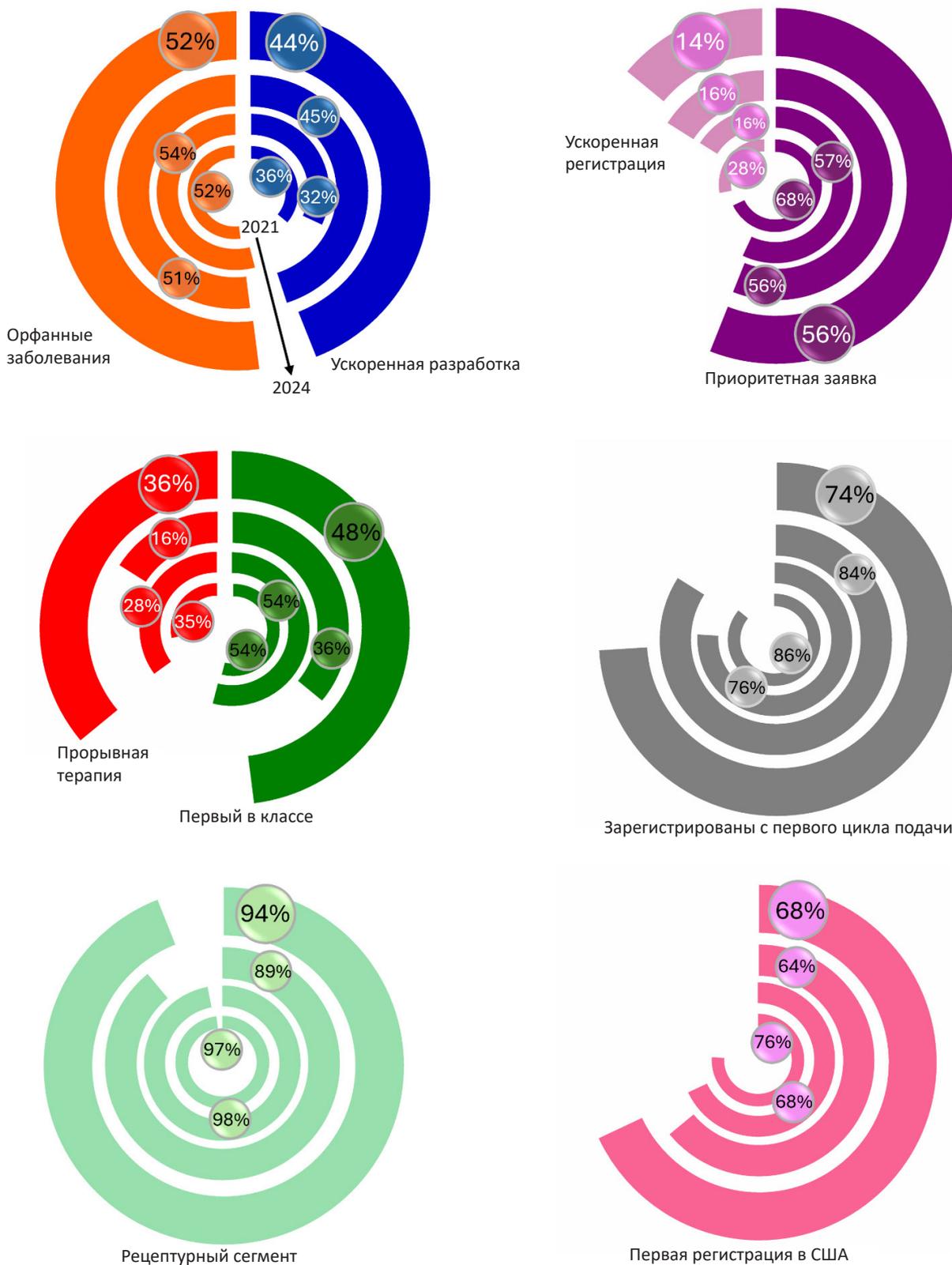


Рисунок 2 – Доли оригинальных лекарственных препаратов с 2021 по 2024 гг. по сегментам рынка
 Примечание: данные представлены в виде долей препаратов указанного сегмента от общего количества зарегистрированных за указанный год лекарственных средств.

Ниже представлены описания и структурные формулы оригинальных ЛП, зарегистрированных в 2024 году.

Малые молекулы (Small Molecules)

Лиганды рецепторов

Кринецерфонт

Кринецерфонт (CRENESSITY™, капсулы для приёма внутрь или раствор для приёма внутрь) — селективный антагонист рецептора кортикотропин-релизинг-гормона (CRH) типа 1, применяемый в качестве дополнения к заместительной терапии глюкокортикоидами для контроля андрогенов у взрослых и детей в возрасте от 4 лет с классической врождённой гиперплазией надпочечников. Кринецерфонт (Рис. 3А) блокирует связывание CRH с рецептором к CRH типа 1, но не с рецептором типа 2, что приводит к подавлению выделения адrenокортикотропного гормона из гипофиза, следствием чего является снижение продукции андрогенов надпочечниками^{10,11}.

Ландиолол

Ландиолол (RAPIBLYK, раствор для внутривенного введения) — селективный антагонист β 1-адренорецепторов, применяемый для кратковременного снижения частоты желудочкового ритма у взрослых пациентов с наджелудочковой тахикардией, включая фибрилляцию или трепетание предсердий. Ландиолол (Рис. 3Б) подавляет положительные хронотропные эффекты катехоламинов (адреналина и норадреналина) на сердце. Ландиолол не проявляет мембраностабилизирующей активности или внутренней симпатомиметической активности в рекомендованной дозировке *in vitro*^{12,13}.

Апроцитентан

Апроцитентан (TRYVIO™, таблетки для перорального применения) — антагонист рецептора к эндотелину, применяемый для лечения артериальной гипертензии в комбинации с другими ЛП, снижающими артериальное давление у взрослых при невозможности достичь адекватного контроля артериального давления. Апроцитентан (Рис. 4А) связывается с рецепторами А и В к эндотелину 1 и препятствует развитию патогенетических эффектов последнего: эндотелиальной дисфункции, гипертрофии и

ремоделирования сосудов, а также симпатической активации синтеза альдостерона^{14,15}.

Софпироний

Софпироний (SOFDRA™, гель для местного применения) — антихолинергический препарат, предназначенный для лечения первичного аксиллярного гипергидроза у взрослых и детей старше 9 лет. Является конкурентным ингибитором ацетилхолиновых рецепторов, расположенных в некоторых периферических тканях (в том числе в подмышечных потовых железах). Софпироний (Рис. 4Б) оказывает не прямое действие на выраженную потливость, препятствуя активации рецепторов к ацетилхолину^{16,17}.

Селаделпар

Селаделпар (LIVDELZI®, капсулы для перорального применения) — агонист рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor delta, PPAR δ), предназначенный для лечения первичного билиарного холангита в комбинации с урсодезоксихолиевой кислотой (УДХК) у взрослых при недостаточной эффективности УДХК в составе монотерапии. Механизм, с помощью которого селаделпар (Рис. 5А) оказывает терапевтическое действие у пациентов с первичным билиарным холангитом, изучен недостаточно хорошо. Терапевтический эффект включает ингибирование синтеза желчных кислот через активацию PPAR δ , который является ядерным рецептором, экспрессируемым в большинстве клеток, включая гепатоциты. Селаделпар активирует PPAR δ , что приводит к снижению активности синтеза желчных кислот путём подавления цитохрома P450 CYP 7A1 через зависимый от фактора роста фибробластов 21 (FGF21) механизм. CYP7A1 — ключевой фермент синтеза желчных кислот из холестерина. Показание для применения селаделпара было установлено на основании его способности снижать активность щелочной фосфатазы. Влияние на выживаемость или предотвращение декомпенсации функции печени доказано не было^{18,19}.

¹⁰ Drugs. com. Crenessity. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/crenessity.html>

¹¹ CRENESSITY. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218808s000,218820s000lbl.pdf

¹² Drugs. com. Rapiblyk. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/rapiblyk.html>

¹³ RAPIBLYK. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217202s000lbl.pdf

¹⁴ Drugs. com. Tryvio. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/tryvio.html>

¹⁵ TRYVIO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217686s000lbl.pdf

¹⁶ Drugs. com. Sofdra. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/sofdra.html>

¹⁷ SOFDRA. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217347s000lbl.pdf

¹⁸ Drugs. com. Livdelzi. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/livdelzi.html>

¹⁹ LIVDELZI. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217899s000lbl.pdf

Элафибранор

Элафибранор (IQIRVO®, таблетки для перорального применения) — агонист PPAR, предназначенный для лечения первичного билиарного холангита в комбинации с УДХК у взрослых при недостаточной эффективности УДХК в составе монотерапии. В условиях *in vitro* элафибранор (Рис. 5Б) обладает сродством к PPAR α , PPAR γ и PPAR δ . Тем не менее, механизм этого ЛП у пациентов с первичным билиарным холангитом не установлен. Предполагается, что терапевтический эффект опосредован ингибированием синтеза желчных кислот, который, в свою очередь, регулируется PPAR α и PPAR δ ^{20, 21}.

Ксаномелин+троспия хлорид

Ксаномелин и троспия хлорид (COBENFY™, капсулы для перорального применения) — комбинация агониста и антагониста мускариновых рецепторов с антипсихотическим действием, предназначенная для лечения шизофрении у взрослых. Точный механизм действия комбинации неизвестен. Ксаномелин (Рис. 6А) соединяется с мускариновыми рецепторами. К_i ксаномелина при связывании с рецептором M1 составляет 10 нмоль/л, при связывании с M2 — 12 нмоль/л, с M3 — 17 нмоль/л, с M4 — 7 нмоль/л, а при связывании с M5 — 22 нмоль/л. Таким образом наиболее выраженное агонистическое действие ксаномелин оказывает на рецепторы M1 и M4. Троспия хлорид (Рис. 6Б) — антагонист мускариновых рецепторов, оказывающий действие преимущественно в тканях периферической нервной системы. Комбинация указанных высусоединений — первый антипсихотический препарат, действие которого основано на взаимодействии с холинергическими рецепторами, а не с дофаминовыми, что было основой действия препаратов, долгое время служивших стандартом лечения^{22, 23}.

Мавориксафор

Мавориксафор (XOLREMDI™, капсулы для перорального применения) — антагонист рецептора 4 к СХС-химокину, применяемый у взрослых и детей старше 12 лет с синдромом WHIM (бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции и миелокатексис), для увеличения количества зрелых нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови. Мавориксафор (Рис. 7А) —

антагонист CXCR4, который препятствует связыванию лиганда стромального клеточного фактора 1 α (stromal-derived factor-1 α [SDF-1 α]/CXC Chemokine Ligand 12 [CXCL12] SDF-1/CXCL12). Этот лиганд модулирует транспорт лимфоцитов из костного мозга в кровь и обратно. Функциональные мутации в гене CXCR4, которые встречаются у пациентов с синдромом WHIM, приводят к повышению чувствительности к CXCL12 и удержанию лейкоцитов в костном мозге. Мавориксафор подавляет взаимодействие CXCL12 с CXCR4 как с мутантной формой, так и с формой дикого типа. Применение мавориксафора приводит к мобилизации нейтрофилов и лимфоцитов из костного мозга в периферическую кровь^{24, 25}.

Ресметиром

Ресметиром (REZDIFFRA, таблетки для перорального применения) — агонист рецептора β тиреоидного гормона (thyroid hormone receptor beta, THR- β), показанный в сочетании с диетой и физическими упражнениями для лечения неалкогольного стеатогепатита без цирроза с умеренным или выраженным фиброзом (стадия F2–F3). Применение ресметиром у пациентов с декомпенсированным циррозом противопоказано. Ресметиром (Рис. 7Б) — частичный агонист THR- β , вызывающий эффект, составляющий 83,8% от развивающегося в ответ на трийодтиронин при воздействии на THR- β . Поскольку THR- β — основная форма рецептора к тиреоидным гормонам в печени, основным эффектом ЛП является снижение концентрации триглицеридов в печени^{26, 27}.

Бердазимер

Бердазимер (ZELSUVMI™, гель для местного применения) — высвобождающий агент оксида азота (NO), применяемый для лечения контактного моллюска. Его действие связано с высвобождением NO, который, как предполагается, помогает бороться с вирусом, хотя точный механизм до конца не выяснен. Бердазимер — полимер, образованный из 1-гидрокси-3-метил-3-(3-(триметоксилил)пропил)-1-триазен-2-оксида натрия и тетраэтилсиликата. Структурная формула представлена на рисунке 8^{28, 29}.

²⁰ Drugs. com. Iqirvo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/iqirvo.html>

²¹ IQIRVO. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218860s000lbl.pdf

²² Drugs. com. Cobenfy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/cobenfy.html>

²³ COBENFY. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216158s000lbl.pdf

²⁴ Drugs.com. Xolremdi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xolremdi.html>

²⁵ XOLREMDI. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218709s000lbl.pdf

²⁶ Drugs.com. Rezdiffra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rezdiffra.html>

²⁷ REZDIFFRA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217785s000lbl.pdf

²⁸ Drugs.com. Zelsuvmi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zelsuvmi.html>

²⁹ ZELSUVMI. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217424s000lbl.pdf

Лиганды ферментов и других белков

Ингибиторы киназ

Энсартиниб

Энсартиниб (ENSACOVE™, капсулы для перорального применения) — ингибитор киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK), также подавляющий работу других киназ, в том числе MET и ROS1. Энсартиниб (Рис. 9А) показан к применению у взрослых пациентов с местнораспространённым или метастатическим ALK-позитивным НМРЛ, не получавших ингибиторы ALK ранее. В условиях *in vitro* энсартиниб подавлял фосфорилирование ALK, что приводило к блокированию нижележащих сигнальных путей, таким образом препятствуя пролиферации в клетках, содержащих гибридные белки ALK и его мутировавших форм. В условиях *in vivo* энсартиниб оказывал противоопухолевое действие в ксенотрансплантате НМРЛ (слияние ALK) у мышей^{30, 31}.

Инаволизиб

Инаволизиб (ITOVEBI, таблетки для приёма внутрь) — ингибитор фосфатидилинозитол 3-киназы (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K), преимущественно активный в отношении PI3Kα. Инаволизиб (Рис. 9Б) применяют для лечения местнораспространённого или метастазирующего рака молочной железы при условии его эндокринорезистентности, наличии мутации PIK3CA, HR-положительности, HER2-отрицательности после рецидива, на фоне или после завершения адъювантной эндокринной терапии^{32, 33}.

В условиях *in vitro* препарат индуцирует деградацию субъединицы p110α, мутировавшей PI3K, подавляет фосфорилирование и каскад протеинкиназы В (АКТ), что приводит к снижению клеточной пролиферации и апоптозу клеток рака молочной железы с мутацией PIK3CA. В условиях *in vivo* инаволизиб подавляет рост ксенотрансплантата рака молочной железы у мышей. Комбинация инаволизоба с палбоциклибом и фулвестрантом подавляет рост опухоли более выраженно, чем каждый из препаратов в отдельности^{46, 47}.

Лазертиниб

Лазертиниб (LAZCLUZE™, таблетки для перорального применения) — ингибитор киназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR),

³⁰ Drugs.com. Ensacove. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ensacove.html>

³¹ ENSACOVE. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218171s000lbl.pdf

³² Drugs.com. Itovebi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/itovebi.html>

³³ ITOVEBI. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/219249s001lbl.pdf

предназначенный для лечения НМРЛ. Лекарственное средство (Рис. 9В) подавляет работу EGFR в меньших концентрациях, чем при воздействии на рецептор, экспрессированный геном дикого типа. В клетках НМРЛ и в мышинных ксенотрансплантатах этих клеток с делецией экзона 19 или заменой L858R в экзоне 21 лазертиниб обладает противоопухолевой активностью. В аналогичных моделях лазертиниб усиливает противоопухолевое действие амивантамаба^{34, 35}.

Товорафениб

Товорафениб (OJEMDA, раствор для приёма внутрь) — ингибитор киназ: киназы, связанные с фибросаркомой (rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF) типа II, форма В киназы RAF (BRAF) мутация V600E, дикий тип BRAF и дикий тип CRAF. Этот ЛП применяется для лечения рецидива или рефрактерной детской глиомы низкой степени тяжести у детей старше 6 мес. Товорафениб (Рис. 11А) обладал противоопухолевой активностью у животных с опухолевым ксенотрансплантатом, носящим мутации, вызывающие фибросаркому с мутациями BRAF^{36, 37}.

Дейруксолитиниб

Дейруксолитиниб (LEQSELVI™, таблетки для перорального применения) — ингибитор янус-киназы (JAK), предназначенный для лечения взрослых с выраженной очаговой алопецией. JAK регулирует сигнальные пути ряда цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в гемопоэзе и иммунитете. Сигналирование JAK включает активацию сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции к рецепторам цитокинов, что приводит к модуляции экспрессии некоторых генов. В условиях *in vitro* дейруксолитиниб (Рис. 10А) ингибировал JAK1 и JAK2 более выраженно, чем JAK3. Связь ингибирования JAK и терапевтической активности дейруксолитиниба до конца не изучена^{38, 39}.

Другие ингибиторы ферментов

Ворасидениб

Ворасидениб (VORANIGO®, таблетки для перорального применения) — ингибитор изоцитратдегидрогеназы (ИДГ) 1 и ИДГ2,

³⁴ Drugs.com. Lazcluze. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/lazcluze.html>

³⁵ LAZCLUZE. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/219008s000lbl.pdf

³⁶ Drugs.com. Ojemda. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ojemda.html>

³⁷ OJEMDA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218033s000lbl.pdf

³⁸ Drugs.com. Leqselvi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/leqselvi.html>

³⁹ LEQSELVI. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/2179000rig1s000correctedlbl.pdf

предназначенный для лечения астроцитомы или олигодендроглиомы 2 степени (диффузные формы) у взрослых и детей старше 12 лет. Ворасидениб в лекарственных формах используется в виде сокристалла гемигидрата и гемилимонной кислоты (Рис. 11Б). В условиях *in vitro* ворасидениб подавляет работу диких и мутантных вариантов ИДГ1, включая формы с заменой R132H. На животных моделях с использованием опухолей, экспрессирующих мутантные ИДГ1 и ИДГ2, введение ворасидениба снижало продукцию 2-гидроксиглутарата и частично нормализовывало нарушенную дифференцировку клеток^{40,41}.

Энсифентрин

Энсифентрин (OHTUVAYRE, суспензия для ингаляций) — ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ) 3 и 4, применяемый для лечения хронической обструктивной болезни лёгких. ФДЭ3 преимущественно гидролизует цАМФ и обладает способностью гидролизовать цГМФ, ФДЭ4 же гидролизует только цГМФ. Энсифентрин (Рис. 10Б) подавляет работу ФДЭ3 и ФДЭ4, что приводит к накоплению внутриклеточного цАМФ и цГМФ и, как следствие, к подавлению внутриклеточной передачи сигнала^{42,43}.

Иметелстат

Иметелстат (RYTELO, раствор для внутривенного введения) — олигонуклеотидный ингибитор теломеразы, предназначенный для лечения миелодиспластических синдромов с низким и средним риском у взрослых пациентов с анемией, требующей вливаний 4 или более единиц эритроцитарной массы в течение 8 недель при неэффективности или невозможности применения стимуляторов эритропоэза. Иметелстат (Рис. 12) ингибирует человеческую теломеразу, связываясь с матричным участком ее РНК-компонента, что приводит к подавлению активности этого фермента и предотвращению удлинения теломер. Повышение активности и экспрессии РНК обратной транскриптазы теломеразы обнаружили при миелодиспластических синдромах, в раковых стволовых и клетках-предшественниках. Согласно результатам доклинических исследований, иметелстат снижал длину теломер, подавлял пролиферацию злокачественных стволовых клеток

и клеток-предшественников, а также индуцировал апоптоз^{44,45}.

Гивиностат

Гивиностат (DUVYZAT, суспензия для перорального применения, Рис. 13) — ингибитор деацетилазы гистонов, применяемый для лечения миодистрофии Дюшенна у детей в возрасте от 6 лет и старше. Механизм, по которому гивиностат облегчает течение мышечной дистрофии Дюшенна, — неизвестен. В исследовании с участием детей, которым давали препарат в течение 18 мес., отмечали, что увеличение фракции жира в латеральной широкой мышце бедра составило 7,48 против 10,89% (в группе пациентов, применявших плацебо)^{46,47}.

Вададустат

Вададустат (VAFSEO®, таблетки для перорального применения) — ингибитор индуцируемой гипоксией пропилгидроксилазы (HIF-prolyl-4-hydroxylases, PH), предназначенный для лечения анемии, вызванной хронической болезнью почек у взрослых, находящихся на диализе в течение минимум 3 мес. Вададустат (Рис. 14А) — обратимый ингибитор PH1, PH2 и PH3. Из-за данной активности применение вададустата приводит к стабилизации и накоплению факторов транскрипции 1α и 2α индуцируемых гипоксией, а также увеличению продукции эритропоэтина^{48,49}.

Даникопан

Даникопан (VOYDEYA™, таблетки для перорального применения) — ингибитор фактора D системы комплемента, предназначенный для дополнительной к равулизумабу или экулизумабу терапии внесосудистого гемолиза у взрослых с пароксизмальной ночной гемоглобинурией^{50,51}.

При пароксизмальной ночной гемоглобинурии внутрисосудистый гемолиз происходит при участии мембранатакующего комплекса, а развитие внесосудистого гемолиза усиливается

⁴⁴ Drugs.com. Rytelo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rytelo.html>

⁴⁵ RYTELO. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217779s000lbl.pdf

⁴⁶ Drugs.com. Duvyzat. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/duvyzat.html>

⁴⁷ DUVYZAT. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/2178650rig1s000lbl.pdf

⁴⁸ Drugs.com. Vafseo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vafseo.html>

⁴⁹ VAFSEO. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/215192s000lbl.pdf

⁵⁰ Voydeya. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/voydeya.html>

⁵¹ Drugs.com. VOYDEYA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218037s000lbl.pdf

⁴⁰ Drugs.com. Voranigo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/voranigo.html>

⁴¹ VORANIGO. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218784s000lbl.pdf

⁴² Drugs.com. Ohtuvayre. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ohtuvayre.html>

⁴³ OHTUVAYRE. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217389s000lbl.pdf

при опсонизации с участием фрагмента системы комплимента C3. Даникопан препятствует развитию внесосудистого гемолиза, в то время как равулизумаб или экулизумаб — внутрисосудистого^{73,74}.

Даникопан (Рис. 14Б) обратимо связываясь с фактором D (адипсин, конвертаза проактиватора C3) системы комплимента, подавляет альтернативный путь его активации. Воздействие даникопана на фактор D предотвращает расщепление фактора В на Ва и Вb, необходимые для образования конвертазы компонента C3 и активации последующих эффекторов системы комплимента, включая опсонизацию C3.

Лиганды неферментов

Ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор

Ванзакафтор, тезакафтор и дейтивакафтор (ALYFTREK, таблетки для перорального применения) — комбинация лигандов трансмембранного регулятора муковисцидоза (cystic fibrosis transmembrane regulator, *CFTR*), предназначенная для лечения муковисцидоза (кистозный фиброз) у пациентов от 6 лет и старше с, как минимум, одной мутацией *F508del* или другой мутацией в гене *CFTR*. Структурные формулы компонентов, входящих в состав ЛП, представлены на рисунке 15. Ванзакафтор и тезакафтор связываются с разными участками *CFTR* и аддитивно способствуют процессингу и экспрессии мутантных форм *CFTR* на поверхность клетки. Дейтивакафтор увеличивает вероятность открытия канала *CFTR* на поверхности клетки. Совместно эти 3 молекулы усиливают активность *CFTR*, что приводит к усилению транспорта хлоридов через мембрану клетки и облегчению течения муковисцидоза^{52,53}.

Ревумениб

Ревумениб (REVUFORJ, таблетки для перорального применения) — ингибитор менина, применяемый для лечения рецидива или рефрактерной формы острой лейкемии с транслокацией гена лизинметилтрансферазы 2A (histone-lysine N-methyltransferase 2A, *KMT2A*) у детей от 1 года и взрослых. Ревумениб (Рис. 16Г) блокирует взаимодействие *KMT2A* и гибридного белка *KMT2A*-менин. Связывание гибридного белка *KMT2A*-менин включено в механизм реорганизации острой лейкемии под управлением *KMT2A*, происходящей после активации лейкемогенной транскрипции. В доклинических исследованиях подавление взаимодействия менина и *KMT2A* в клетках, экспрессирующих гибридные белки *KMT2A* с помощью ревумениба, приводило к изменению транскрипции ряда генов, включая

маркеры дифференцировки. Ревумениб оказывал антипролиферативное и противоопухолевое действие в условиях *in vitro* и *in vivo* в отношении клеток, содержащих гибридные белки *KMT2A*^{54,55}.

Акорамидис

Акорамидис (ATTRUBY™, таблетки для перорального введения) — стабилизатор транстретина, применяемый для лечения транстретиновой амилоидной кардиомиопатии (cardiomyopathy of transthyretin-mediated amyloidosis ATTR-CM), с диким типом или вариантной формой гена транстретина у взрослых с целью снижения смертности и госпитализаций по причине сердечно-сосудистых нарушений. Акорамидис (Рис. 16А) является селективным стабилизатором транстретина. Соединяясь с транстретином в сайте связывания тироксина, акорамидис замедляет диссоциацию тетрамера транстретина, которая является лимитирующей стадией амилоидогенеза^{56,57}.

Препараты для лечения болезни Ниманна-Пика типа С

Левацетиллейцин

Левацетиллейцин (AQNEURSA™, суспензия для перорального применения) — производное лейцина, применяемое для лечения болезни Ниманна-Пика типа С (мутация *NPC1* или *NPC2*, белки клеточной мембраны) у детей с массой тела >15 кг и у взрослых. Механизм действия левацетиллейцина (Рис. 16Б) неизвестен^{58,59}.

Аримокломол

Аримокломол (MIPLYFFA, капсулы для перорального применения) — экспериментальное соединение, применяемое для лечения болезни Ниманна-Пика типа С (мутация *NPC1* или *NPC2*, белки клеточной мембраны) у взрослых и детей старше 2 лет. Механизм действия аримокломол (Рис. 16В) неизвестен^{60, 61}. Проведено клиническое исследование с участием 50 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет, страдающих болезнью Ниманна-Пика типа С. Участники принимали аримокломол в дозе

⁵⁴ Drugs.com. Revuforj. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/revuforj.html>

⁵⁵ REVUFORJ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218944s000lbl.pdf

⁵⁶ Drugs.com. Attruby. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/attruby.html>

⁵⁷ ATTRUBY. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216540s000lbl.pdf

⁵⁸ Drugs.com. Aqneursa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/aqneursa.html>

⁵⁹ AQNEURSA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/219132s000lbl.pdf

⁶⁰ Drugs.com. Miplyffa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/miplyffa.html>

⁶¹ MIPLYFFA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214927s000lbl.pdf

⁵² Drugs.com. Alyftrek. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/alyftrek.html>

⁵³ ALYFTREK. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218730s000lbl.pdf

16, 31 или 62 мг перорально в виде капсул 3 р/сут, либо плацебо. Основной конечной точкой было изменение балла по пятиструктурной шкале болезни Ниманна-Пика типа С (Niemann-Pick Disease Type C Clinical Severity Scale, NPCCSS) с начала исследования до 12 мес. В результате обнаружили, что аринокломол значительно замедлял прогрессирование болезни. Среднее снижение прогрессии у пациентов, принимающих аринокломол, составляло 0,76 против 2,15 у пациентов, принимающих плацебо. Показатель разницы в прогрессировании (оценённый через статистический анализ) был примерно 1,40, что значимо и указывает на уменьшение скорости болезни. Побочные эффекты возникали у 88% леченных пациентов, однако серьёзных осложнений было меньше — 14,7 против 31,3% у пациентов, принимающих плацебо [6].

Антибиотики

Цефтобипрола медокарил натрия

Цефтобипрола медокарил натрия (ZEVTERA, раствор для внутривенного введения) — цефалоспорин, применяемый для лечения:

- бактериемии *Staphylococcus aureus*, включая правосторонний инфекционный эндокардит у взрослых;
- острых бактериальных инфекций кожи и кожных структур у взрослых;
- внебольничной пневмонии у взрослых и детей старше 3 мес.^{62,63}.

Антибактериальная активность цефтобипрола (Рис. 17) опосредована подавлением синтеза бактериальной стенки. В условиях *in vitro* цефтобипрол обладал активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, включая устойчивых к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA)⁶⁴.

Бактерицидная активность обоснована связыванием ЛП с пенициллинсвязывающим белком (penicillin binding protein, PBP) и ингибированием их транспептидазной активности, которая необходима для синтеза пептидогликанового слоя клеточной стенки бактерий. Цефтобипрол имеет высокое сродство к PBP 1–4 *Staphylococcus aureus*, включая резистентных к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*.

Цефтобипрол не обладает активностью в отношении бактерий, продуцирующих ESBL, семейств TEM, SHV или CTX-M, а также в отношении продуцирующих сериновые карбапенемазы, металло-β-лактамазы классов В и С (AmpC). Не выявлено перекрестной резистентности

цефтобипрола и антибиотиков других классов. Возможно наличие резистентности у штаммов, устойчивых к цефалоспорином.

Цефепим+энметазобактам

Цефепим и энметазобактам (EXBLIFEP®, раствор для внутривенного введения) — комбинация цефалоспорины и ингибитора β-лактамазы, применяемая для лечения осложнённых инфекций мочевыводящих путей. Цефепим (Рис. 18А), входящий в состав ЛП, относится к β-лактамам антибиотикам группы цефалоспоринов IV поколения. Химическая структура включает β-лактамно и иминотетрагидротиазиновое кольца, а также N-метилпирролидиновую боковую цепь, которая улучшает проникновение через бактериальные стенки и связывание с PBP. Энметазобактам (Рис. 18Б) является ингибитором β-лактамаз, который защищает цефепим от расщепления некоторыми сериновыми β-лактамазами, такими как ESBL^{65,66}.

Спектр антибактериальной активности препарата EXBLIFEP® представлен в таблице 3. К механизмам резистентности относят: модификацию PBP, усиление продукции β-лактамаз, устойчивых к энметазобактаму, усиление продукции эффлюксных насосов, а также мутации порина мембраны.

Таблица 3 – Спектр антибактериальной активности комбинации цефепима и энметазобактама⁶⁷

Клинически доказанная эффективность	
Грамотрицательные бактерии	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>
	<i>Enterobacter cloacae</i>
Эффективность подтверждена <i>in vitro</i> , но данных о клинической значимости нет	
Грамотрицательные бактерии	<i>Citrobacter freundii</i>
	<i>Klebsiella aerogenes</i>
	<i>Klebsiella oxytoca</i>
	<i>Providencia stuartii</i>
	<i>Providencia rettgeri</i>
	<i>Serratia marcescens</i>

Сулопенема этзадроксил+пробенецид

Сулопенема этзадроксил и пробенецид (ORLYNVAN™, таблетки для перорального применения) — комбинированный препарат ингибитора канальцевого транспорта и антибиотика, рекомендуемого для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* или *Proteus mirabilis*.

⁶² Drugs.com. Zevtera. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/zevtera.html>

⁶³ ZEVTERA. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218275s000lbl.pdf

⁶⁴ PubChem. Cefotibiprole. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135413542>

⁶⁵ Drugs.com. Exblifep. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/exblifep.html>

⁶⁶ EXBLIFEP. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216165s000lbl.pdf

⁶⁷ Там же.

Пробенецид (Рис. 19Б) снижает клиренс сулопенема (Рис. 19Б), подавляя его экскрецию через ОАТЗ, что приводит к повышению концентрации антибиотика в плазме крови^{68, 69, 70}.

Для сулопенема, как и для других β-лактамов антибиотиков, доказана корреляция между длительностью нахождения ЛП в плазме, в концентрации выше МПК, и противомикробной активностью, чем обосновывается комбинация с ингибитором почечного выведения. Сулопенема этзадроксил является пролекарством. Сулопенем в условиях *in vitro* активен в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов. Противомикробная активность сулопенема опосредована его способностью подавлять синтез клеточной стенки, а также связыванием ЛП с РВР. Аффинность связывания сулопенема с РВР у *Escherichia coli* расположена в следующем порядке: РВР2 > РВР1А > РВР1В > РВР4 > РВР3 > РВР5/6.

Факторами резистентности бактерий к сулопенему могут выступать β-лактамазы расширенного спектра (extended-spectrum β-lactamase, ESBL), включая карбапенемазы. Влияет также изменение РВР, увеличение количества эффлюксных насосов и снижение количества поринов на внешней мембране. Сулопенем активен в отношении *Enterobacteriales*, экспрессирующих некоторые ESBL, например, AmpC, CTX-M, TEM, SHV. Линии, устойчивые к сулопенему, отбирались *in vitro* с частотой 1×10^{-8} .

Биопрепараты

Пептиды, белки и олигонуклеотиды

Олезарсен

Олезарсен (TRYNGOLZA, раствор для подкожного введения) — антисмысловый олигонуклеотид, направленный против гена аполипопротеина С-III (АРОС-III) и показанный в качестве дополнения к диете для снижения концентрации триглицеридов у взрослых с синдромом семейной хиломикронемии. Олезарсен (Рис. 20) является конъюгатом ASO-GalNA₆, который связывается с мРНК аполипопротеина С-III, что приводит к ее деградации и снижению концентрации АРОС-III в сыворотке крови. Снижение концентрации АРОС-III приводит к увеличению клиренса триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности^{71, 72}.

⁶⁸ Drugs.com. Orlynvah. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/orlynvah.html>

⁶⁹ Drugs.com. Sulopenem etzadroxil and probenecid (Monograph). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/monograph/sulopenem-etzadroxil-and-probenecid.html>

⁷⁰ ORLYNVAH. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213972s000lbl.pdf

⁷¹ Drugs.com. Tryngolza. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/tryngolza.html>

⁷² TRYNGOLZA. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218614s000lbl.pdf

Ногапендектин альфа инбакисепт-рmln

Ногапендектин альфа инбакисепт-рmln (ANKTIVA®, раствор для внутривенного введения) — агонист рецептора к IL-15, применяемый совместно с вакциной против бациллы кальметта-Герена (БЦЖ) для лечения не поддающегося терапии БЦЖ инвазивного рака мочевого пузыря с карциномой *in situ* у взрослых с папилломами или без них. IL-15 передает сигналы через гетеротримерный рецептор, состоящий из субъединиц γ-цепи, β-цепи и специфичной для IL-15 α-субъединицы. На поверхности CD4+ и CD8+ Т-клеток, а также на поверхности натуральных киллеров (NK), взаимодействие IL-15 осуществляется через объединённый рецептор IL-2/IL-15. Связывание ногапендектин альфа инбакисепт-рmln с этим рецептором приводит к пролиферации и активации NK-клеток, CD8+ клеток и клеток памяти, без активации пролиферации регуляторных Т-клеток. В условиях *in vivo* внутривенное введение ЛП в отдельности или в комбинации с БЦЖ приводило к развитию противоопухолевого эффекта в модели рака мочевого пузыря у крыс, вызванного канцерогеном^{73, 74}.

Палопегтерипаратид

Палопегтерипаратид (YORVIPATH®, раствор для подкожного введения) — структурный аналог паратиреоидного гормона (аминокислотная последовательность с 1 по 34, ПТГ[1-34]), предназначенный для лечения гипопаратиреозидизма у взрослых. Структура палопегтерипаратида представлена на рисунке 21. В физиологических условиях палопегтерипаратид высвобождает ПТГ(1-34) с достижением длительной системной экспозиции. Эндогенный ПТГ регулирует внеклеточный гомеостаз кальция в сыворотке крови и снижает концентрацию фосфата в ней. Эти эффекты ПТГ опосредованы взаимодействием с костной тканью и мобилизацией кальция и фосфата в ней, а также стимуляцией почечной реабсорбции кальция и экскреции фосфатов. Как и эндогенный ПТГ, ПТГ(1-34) высвобождаемый из палопегтерипаратида, оказывает паратиреоидное действие через рецептор паратиреоидного гормона 1, экспрессируемого на поверхности остеобластов, остеоцитов, клетках почечных канальцев и в некоторых других тканях^{75, 76}.

⁷³ Drugs.com. Anktiva. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/anktiva.html>

⁷⁴ ANKTIVA. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761336s000lbl.pdf

⁷⁵ Drugs.com. Yorvipath. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/yorvipath.html>

⁷⁶ YORVIPATH. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216490s000lbl.pdf

Сотатерцепт-*csrk*

Сотатерцепт-*csrk* (WINREVAIR™, раствор для подкожного введения) — ингибитор сигналов активина, применяемый для лечения артериальной легочной гипертензии. Химически, сотатерцепт — это гомодимерный рекомбинантный гибридный белок, состоящий из внеклеточного домена человеческого рецептора активина типа IIA (ActRIIA) и связанного с ним домена Fc иммуноглобулина (immunoglobulin, Ig) G1 человека. Он связывается с активинем А и другими лигандами суперсемейства TGF-β. В результате данного взаимодействия сотатерцепт нормализует баланс пролиферативных и антипролиферативных сигнальных путей, модулирующих ангиогенез. В исследованиях с использованием крыс с экспериментальной артериальной легочной гипертензией отмечали, что аналог сотатерцепта снижал воспаление и подавлял пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток при нарушении васкуляризации. Этот эффект приводил к остановке ремоделирования правого желудочка и улучшению гемодинамики^{77, 78}.

Летиботулинумтоксин A-*wlbg*

Летиботулинумтоксин A-*wlbg* (LETYBO, раствор для внутримышечного введения) — модифицированный ботулотоксин, ингибитор высвобождения ацетилхолина и блокатора нервно-мышечной передачи, предназначенный для временного улучшения внешнего вида гласселлярных (между бровями, на лбу и над носом) морщин средней и тяжелой степени выраженности. Летиботулинумтоксин A-*wlbg* при внутримышечном введении проникает в нервное окончание, расщепляет белок SNAP25, необходимый для высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель, что приводит к зависящему от дозы снижению мышечной функции. Восстановление мышечной функции происходит постепенно из-за деградации нейротоксина и образования аксональных отростков. Происходит реиннервация мышц, что приводит к медленному устранению фармакологических эффектов летиботулинумтоксина A-*wlbg*^{79, 80}.

**Моноклональные антитела
противоопухолевого действия**

Большинство зарегистрированных препаратов mAb предписаны для лечения злокачественных новообразований.

Косибелимаб-*ipdl*

Косибелимаб-*ipdl* (UNLOXCYT, раствор для внутривенного введения) — антитело, блокирующее

⁷⁷ Drugs.com. Winrevair. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/winrevair.html>

⁷⁸ WINREVAIR. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761363s000lbl.pdf

⁷⁹ Drugs.com. LETYBO. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/letybo.html>

⁸⁰ LETYBO. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761225s000lbl.pdf

лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели 1 (programmed death receptor-1, PD-1), предназначенное для лечения взрослых пациентов с метастатическим или местнораспространённым плоскоклеточным раком кожи, у которых невозможно проведение радиотерапии или хирургического лечения.

Лиганд PD-1 экспрессируется на опухолевых и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль. Это подавляет противоопухолевые сигналы в микроокружении опухоли. Связывание лиганда с PD-1 и B7.1 на поверхности Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток подавляет цитостатическую активность, пролиферацию и продукцию цитокинов Т-лимфоцитами. Косибелимаб связывается лигандом PD-1 и, таким образом, блокирует взаимодействие между ним и PD-1 и B7.1. Такое воздействие ослабляет ингибирующее действие лиганда PD-1 на противоопухолевый ответ. Косибелимаб вызывает ADCC в условиях *in vitro*^{81, 82}.

Зенокутузумаб-*zbco*

Зенокутузумаб-*zbco* (BIZENGRI®, раствор для внутривенного введения) — биспецифическое антитело к HER2, HER3, предназначенное для лечения:

- взрослых с распространённым неоперабельным или метастазирующим НМРЛ, носителей слияния генов нейрегулина 1 (*NRG1*), при условии прогрессировании заболевания на фоне системной терапии или после нее;
- взрослых с распространённой, неоперабельной или метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, содержащей слияние генов *NRG1*, при условии прогрессировании заболевания на фоне системной терапии или после нее.

Зенокутузумаб-*zbco* связывается с внеклеточными доменами HER2 и HER3, экспрессируемыми на поверхности клеток, в том числе опухолевых, подавляя димеризацию HER2:HER3 и предотвращая связывание *NRG1* с HER3. Это приводит к снижению пролиферации и передачи сигнала с участием PI3K-AKT-мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Кроме того, зенокутузумаб-*zbco* индуцирует ADCC. В исследованиях на мышинных моделях зенокутузумаб-*zbco* проявил противоопухолевую активность при *NRG1*-слияниях в раке лёгких и поджелудочной железы^{83, 84}.

⁸¹ Drugs.com. Unloxcyt. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/unloxcyt.html>

⁸² UNLOXCYT. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761297s000lbl.pdf

⁸³ Drugs.com. Bizengri. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/bizengri.html>

⁸⁴ BIZENGRI. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761352s001lbl.pdf

Занидатамаб-hr11

Занидатамаб-hr11 (ZIHHERA[®], раствор для внутривенного введения) — биспецифическое антитело, направленное на HER2, применяемое для лечения взрослых пациентов с ранее леченой, неоперабельной или метастазирующей опухолью желчного протока положительной по мутации HER2 (IHC 3+). Антитело связывается с двумя внеклеточными участками HER2, что приводит к интернализации (погружению рецептора внутрь клетки) и снижению HER2 на поверхности опухолевых клеток. Занидатамаб-hr11 активирует опосредованную комплементом цитотоксичность, антитело-зависимую цитотоксичность и антитело-зависимый клеточный фагоцитоз. Все эти механизмы приводили к подавлению роста опухоли и гибели клеток *in vitro* и *in vivo*^{85, 86}.

Золбетуксимаб-clzb

Золбетуксимаб-clzb (VYLOY[®], раствор для внутривенного введения) — химерное (человек/мышь) антитело, которое, соединяясь с клаудином 18.2 (CLDN18.2), вызывает антиген- и комплемент-зависимый цитолиз клеток, экспрессирующих CLDN18.2. Золбетуксимаб-clzb усиливает противоопухолевую активность химиотерапевтических средств в модели мышинных опухолей, экспрессирующих CLDN18.2. Взаимосвязь «экспозиция-ответ», в отношении эффективности и безопасности рекомендуемых доз золбетуксимаба-clzb у пациентов с местнораспространенной нерезектабельной или метастатической HER2-отрицательной CLDN18.2-положительной аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода, до конца не изучена^{87, 88}.

Тислелизумаб-jsgr

Тислелизумаб-jsgr (TEVIMBRA[™], раствор для внутривенного введения) — антитело, блокирующее PD-1, применяемое для лечения неоперабельной или метастатической плоскоклеточной карциномы пищевода у взрослых после химиотерапии, не содержащей ингибиторы PD-1 или ингибиторы лигандов PD-1. Связывание PD-1, расположенных на поверхности Т-клеток, с лигандами PD-L1 и PD-L2 приводит к снижению пролиферации Т-клеток и продукции цитокинов. Сверхрегуляция зависимых от PD-L сигнальных путей происходит в некоторых опухолях, что приводит к подавлению иммунного надзора Т-клеток за этими опухолями.

⁸⁵ Drugs.com. Ziihera. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ziihera.html>

⁸⁶ ZIHHERA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761416s000lbl.pdf

⁸⁷ Drugs.com. Vyloy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vyloy.html>

⁸⁸ VYLOY. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761365s000lbl.pdf

Тислелизумаб-jsgr, связываясь с PD-1, блокирует его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, что позволяет развиваться противоопухолевому иммунному ответу. В *in vivo* экспериментах с использованием трансгенных мышей-носителей гена PD-1 человека с ксенотрансплантатами опухолей, тислелизумаб подавлял рост опухоли^{89, 90}.

Кровалимаб-akkz

Кровалимаб-akkz (PIASKY, раствор для внутривенного или подкожного введения) — антитело с высокой аффинностью к C5 компоненту комплемента. Кровалимаб ингибирует распад C5 на C5a и C5b, препятствуя образованию мембраноатакующего комплекса. Таким образом, кровалимаб подавляет комплемент-зависимый внутрисосудистый гемолиз у пациентов с ночной пароксизмальной гемоглобинурией^{91, 92}.

Тарлатамаб-dlle

Тарлатамаб-dlle (IMDELLTRA[™], раствор для внутривенного введения) — биспецифический дельта-подобный лиганд 3 (DLL3), направленный на захват CD3-клеток. Предназначен для лечения запущенного мелкоклеточного рака лёгкого в момент прогрессии или после терапии препаратами платины у взрослых. Тарлатамаб-dlle вызывает активацию Т-клеток, высвобождение провоспалительных цитокинов и лизис клеток, экспрессирующих DLL3. ЛП проявляло противоопухолевую активность на модели мелкоклеточного рака лёгкого у мышей^{93, 94}.

mAb противовоспалительного действия**Лебрикизумаб-lbkz**

Лебрикизумаб-lbkz (EBGLYSS, раствор для подкожных инъекций) — mAb (IgG4), блокирующее IL-13, применяется для лечения атопического дерматита средней и тяжелой выраженности у детей старше 12 лет и взрослых, с массой тела не менее 40 кг, при неэффективности или противопоказаниях к использованию препаратов для местного применения. Препарат можно применять в комбинации с местными кортикостероидами. Лебрикизумаб, связываясь с IL-13, позволяет ему связываться с рецептором $\alpha 1$ к IL-13, при этом

⁸⁹ Drugs.com. Tevimbra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tevimbra.html>

⁹⁰ TEVIMBRA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761232Orig1s000lbl.pdf

⁹¹ Drugs.com. Piasky. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/piasky.html>

⁹² PIASKY. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761388s000lbl.pdf

⁹³ Drugs.com. Imdelltra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/imdelltra.html>

⁹⁴ IMDELLTRA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761344s000lbl.pdf

подавляя путь передачи сигнала через рецепторный комплекс IL-4R α /IL-13R α 1. IL-13 — цитокин, участвующий в развитии воспаления по типу II, играет важную роль в патогенезе атопического дерматита. Препятствуя работе IL-13, препарат подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и IgE^{95,96}.

Аксатилимаб-csfr

Аксатилимаб-csfr (NIKTIMVO™, раствор для внутривенного введения) — mAb, блокирующее рецептор к колониестимулирующему фактору 1 (CSF-1R), применяемое для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина». Блокирование CSF-1R снижает концентрацию циркулирующих провоспалительных и профибротических моноцитов и макрофагов моноцитарного происхождения. Такое воздействие приводит к снижению количества неклассических моноцитов (кластер дифференцировки [cluster of differentiation, CD] 14+, CD16+), что подавляет активность патогенных макрофагов в тканях^{97, 98}.

Немолизумаб-ilto

Немолизумаб-ilto (NEMLUVIO®, раствор для подкожного введения) — гуманизованное mAb (IgG2), селективно связывающееся с рецептором к IL-31, предназначенное для лечения узловой чесотки. IL-31 участвует в патогенезе чесотки — воспалении, дерегуляции эпителия и фиброзе. Немолизумаб-ilto ингибирует опосредованные IL-31 реакции, включая высвобождение цитокинов и хемокинов^{99, 100}.

Другие

Марстацимаб-hncq

Марстацимаб-hncq (HYMPAVZI, раствор для подкожного введения) — человеческое mAb класса IgG1 к домену Кунитца 2 ингибитора пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor, TFPI). TFPI является антикоагулянтом — основным ингибитором активации свертывания по внешнему пути. Он связывается с активным сайтом фактора X_a (Стюарта-Прауэра) с помощью домена Кунитца. Ингибирование TFPI с помощью марстацимаба

усиливает коагуляцию, поэтому его применяют для снижения частоты эпизодов кровотечения у взрослых и детей старше 12 лет с гемофилией А (недостаточность фактора VIII) и гемофилией В (недостаточность фактора IX)^{101, 102}.

Концизумаб-mtci

Концизумаб-mtci (ALHEMO®, раствор для подкожного введения) — mAb-антагонист TFPI, применяемое для рутинной профилактики и снижения частоты эпизодов кровотечения у взрослых и детей старше 12 лет с гемофилией А (недостаточность фактора VIII) и гемофилией В (недостаточность фактора IX)^{103, 104}.

Донанемаб-azbt

Донанемаб-azbt (KISUNLA, раствор для внутривенного введения) — гуманизованное mAb IgG1, направленное на агрегированные формы нерастворимого усеченного по N-концу пироглутамата бета-амилоида, предназначенное для лечения болезни Альцгеймера. Накопление бляшек амилоида в головном мозге является ключевым патофизиологическим механизмом развития болезни Альцгеймера. Донанемаб уменьшает количество бляшек бета-амилоида в головном мозге^{105, 106}.

Визуализирующие агенты

Иомепрол

Иомепрол (IOMERVU™, раствор для внутриартериального или внутривенного введения) — рентгенографическое йодированное контрастное вещество, применяемое во время интраартериальных процедур:

- Церебральная ангиография, включая внутриартериальную цифровую субтракционную ангиографию (intra-arterial digital subtraction angiography, IA-DSA), у взрослых и детей;
- Висцеральная и периферическая ангиография и аортография, включая IA-DSA, у взрослых и детей;
- Коронарная ангиография и сердечная вентрикулография у взрослых;
- Рентгенографическая оценка камер сердца и смежных артерий у пациентов детского возраста;

⁹⁵ Drugs.com. Ebglyss. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/ebglyss.html>

⁹⁶ EBGLYSS. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761306Orig1s000correctedlbl.pdf

⁹⁷ Drugs.com. Niktimvo. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/niktimvo.html>

⁹⁸ NIKTIMVO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761411s000lbl.pdf

⁹⁹ Drugs.com. Nemludio. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/nemludio.html>

¹⁰⁰ NEMLUVIO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761390s000lbl.pdf

¹⁰¹ Drugs.com. Hymravzi. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/hymravzi.html>

¹⁰² HYMPAVZI. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761369s000lbl.pdf

¹⁰³ Drugs.com. Alhemo. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/alhemo.html>

¹⁰⁴ ALHEMO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761315s000lbl.pdf

¹⁰⁵ Drugs.com. Kisunla. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/kisunla.html>

¹⁰⁶ KISUNLA. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf

- Во время внутривенных процедур;
- КТ головы и тела у взрослых и детей;
- КТ-ангиография внутричерепных, висцеральных артерий и артерий нижних конечностей у взрослых и детей;
- КТ-ангиография коронарных сосудов у взрослых и детей;
- КТ-урография у взрослых и детей.

Механизм действия иомерола (Рис. 22А) основан на его способности проникать в ткань сосудов и других структур тела и замедлять рентгеновские фотоны. Йодированные контрастные вещества (КВ) диффундируют из сосудов во внесосудистое пространство. В мозге с неповрежденным ГЭБ КВ не диффундирует во внесосудистое пространство, и контрастное усиление обычно связано с наличием КВ в сосудистом пространстве. У пациентов с повреждением ГЭБ КВ накапливается во внесосудистом пространстве в области нарушения^{107,108}.

Флурпиридаз

Флурпиридаз F18 (FLYRCADO™, раствор для внутривенного введения) — радиофармацевтик, показанный для перфузионной визуализации миокарда при позитронно-эмиссионной томографии. Используется в покое или при фармакологической/физической нагрузке на сердце у взрослых пациентов с заболеванием коронарных артерий для оценки выраженности ишемии и инфаркта миокарда. Флурпиридаз F18 (Рис. 22Б) является структурным аналогом пиридадена — ингибитора митохондриального комплекса 1. Флурпиридаз F18 выводится из миокарда пропорционально скорости кровотока в нем и связывается с активными митохондриями. Таким образом, детектируемая радиоактивность в жизнеспособном миокарде выше, чем в ишемизированной ткани^{109, 110}.

Пегулицианин

Пегулицианин (LUMISIGHT™, раствор для внутривенного введения) — визуализирующее средство, применяемое у взрослых пациентов с раком молочной железы при проведении лампэктомии в качестве вспомогательного агента для обнаружения раковой ткани в полости резекции после удаления первичной опухоли. Пегулицианин (Рис. 23) — пролекарство, не обладающее оптической активностью. Когда пептидная связь в молекуле

¹⁰⁷ PubChem. Iomero. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3731>

¹⁰⁸ IOMERVU. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216017s000,216017s000lbl.pdf

¹⁰⁹ Drugs.com. Flyrcado. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/flyrcado.html>

¹¹⁰ FLYRCADO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/215168s000lbl.pdf

пегулицианина расщепляется под действием катепсинов и матричных металлопротеиназ, в результате ферментативного расщепления образуются «фрагмент 2» и «фрагмент 3», являющиеся флуоресцирующими метаболитами. «Фрагмент 1» является гасителем флуоресценции, его отщепление приводит к активации молекул. Поскольку количество катепсинов и металлопротеиназ в опухолевых клетках и клетках, соседствующих с опухолевыми, существенно больше, чем в здоровых клетках, это ЛП визуализирует пораженные опухолевым ростом участки ткани. Пик поглощения флуоресцирующих фрагментов молекулы пегулицианина приходится на 650 нм, а пик испускания — 675 нм^{111, 112}.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные механизмы иммунотерапии, актуальные для зарегистрированных впервые биопрепаратов

Микроокружение опухолей и иммунологические контрольные точки

Микроокружение опухоли (tumor microenvironment, TME) представляет собой сложную и динамичную среду, в которой развиваются опухолевые клетки. Оно состоит из различных клеточных и молекулярных компонентов, которые взаимодействуют между собой и с опухолевыми клетками, формируя уникальную экосистему, способствующую прогрессии рака [7, 8].

TME опухоли состоит из раковых клеток, стромальных клеток (фибробластов и других), а также из иммунных клеток — преимущественно макрофагов и Т-лимфоцитов. Во внеклеточной среде TME содержатся сигнальные лиганды, которые связываются с рецепторами, расположенными на поверхности опухолевых клеток, антигенпрезентирующих клеток и иммунных клеток. Взаимодействие между иммунными клетками и опухолью играет ключевую роль в определении динамики развития патологического процесса [9–11].

Иммунологические контрольные точки — рецепторы-ингибиторы и сигнальные пути, которые участвуют в регуляции иммунного ответа. Они играют ключевую роль в поддержании аутоотолерантности и предотвращении чрезмерного иммунного ответа, который может привести к повреждению собственных тканей организма. Иммунотерапия онкологических заболеваний направлена, в том числе, и на взаимодействие ЛП с мишенями, которые являются частью системы иммунологических контрольных точек [12, 13].

¹¹¹ Drugs.com. Lumisight. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/lumisight.html>

¹¹² LUMISIGHT. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214511s000lbl.pdf

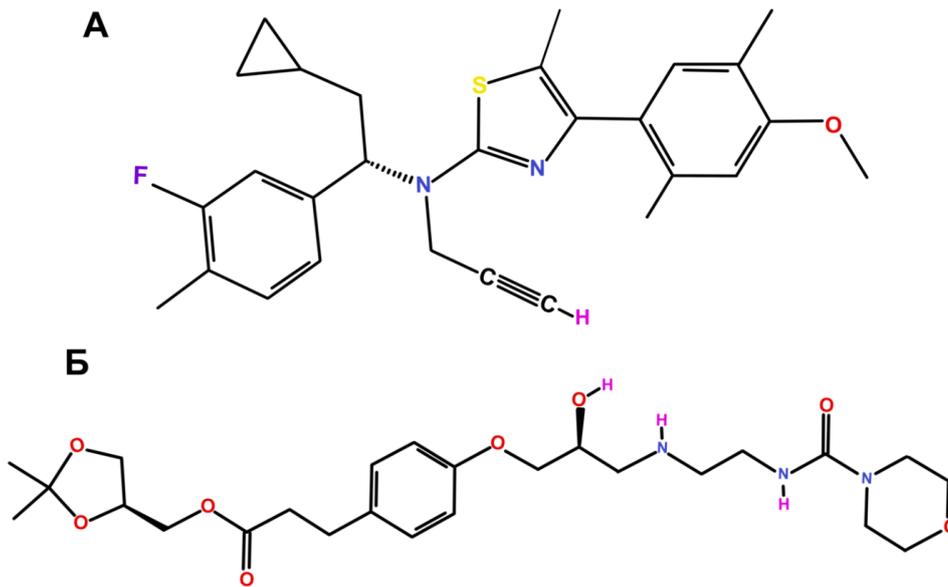


Рисунок 3 – Структурная формула кринецерфонта (А) и ландиолола (Б)

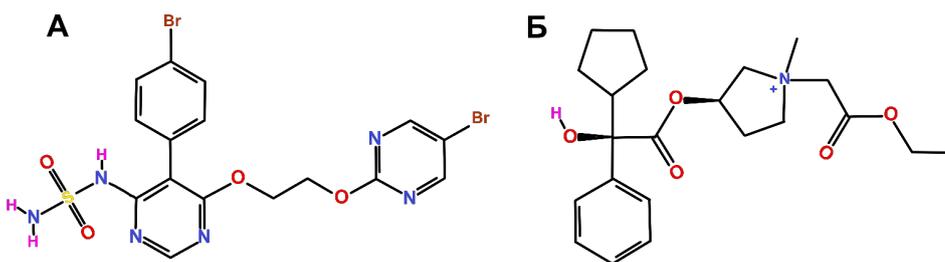


Рисунок 4 – Структурные формулы апроцитентана (А) и софпирония (Б)

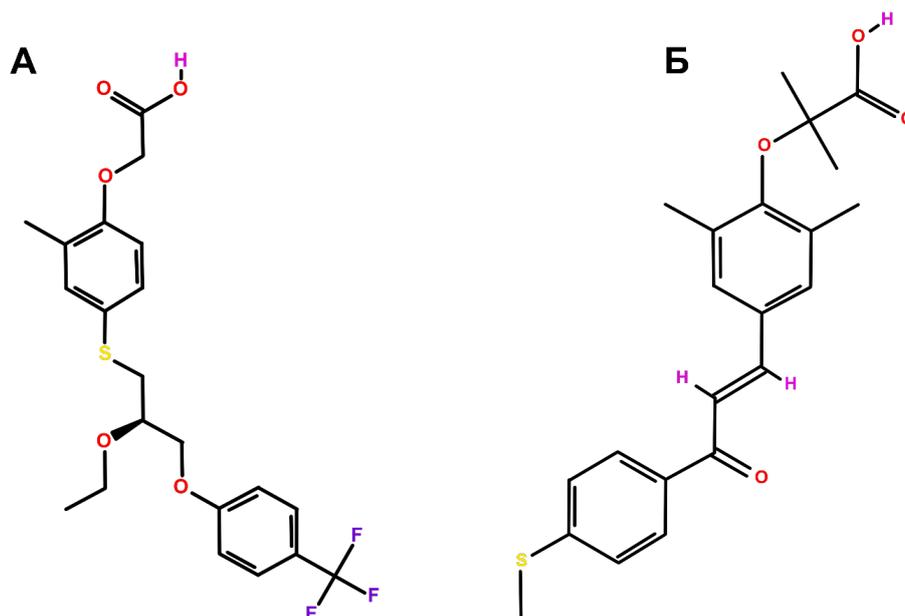


Рисунок 5 – Структурные формулы селаделпара (А) и элафибранора (Б)

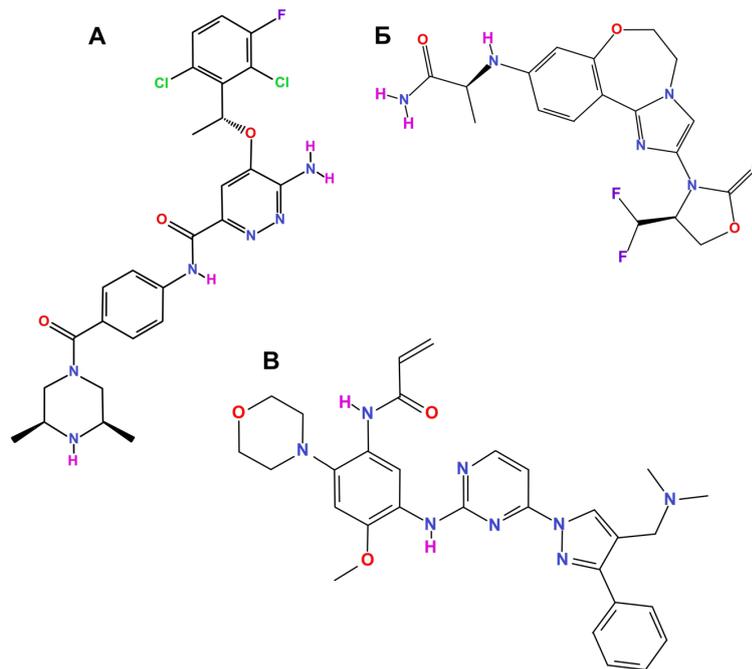


Рисунок 9 – Структурная формула энсартиниба (А), инаволизоба (Б) и лазертиниба (В)

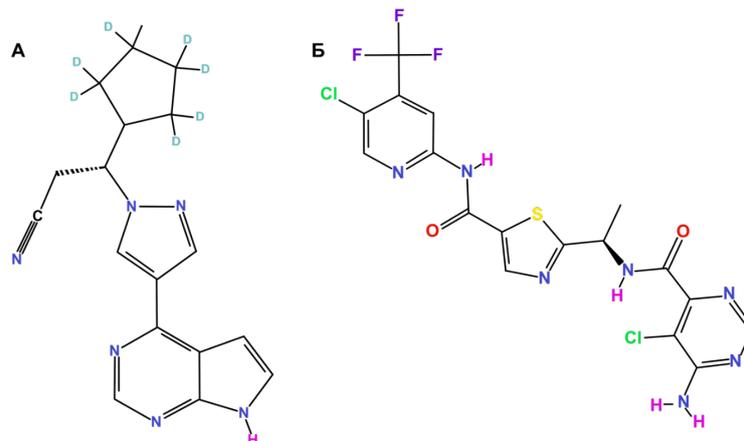


Рисунок 10 – Структурная формула дейруксолитиниба (А) и энсифентрина (Б)

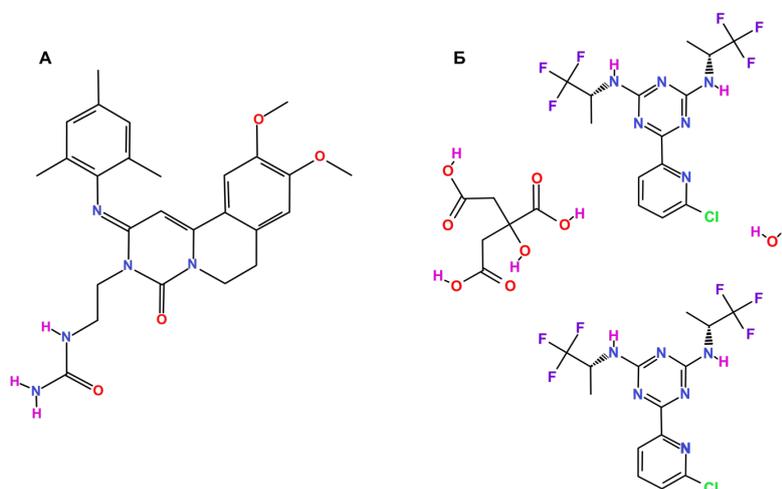


Рисунок 11 – Структурная формула и товографениба (А) и сокристалла ворасидениба

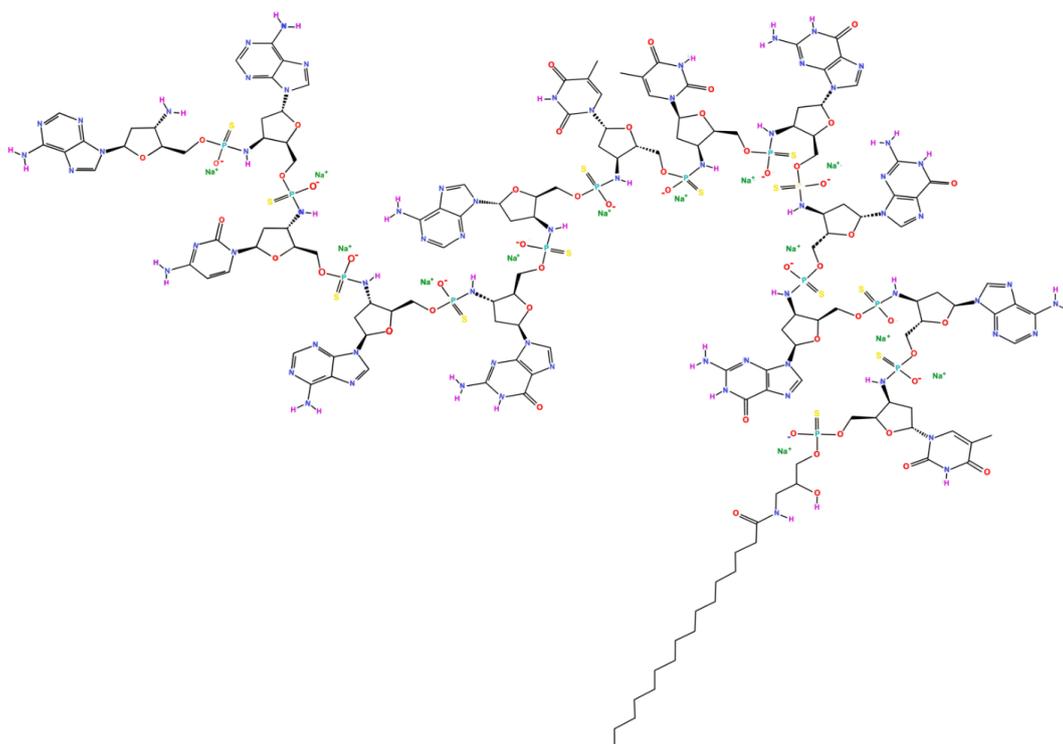


Рисунок 12 – Структурная формула иметелстата натрия

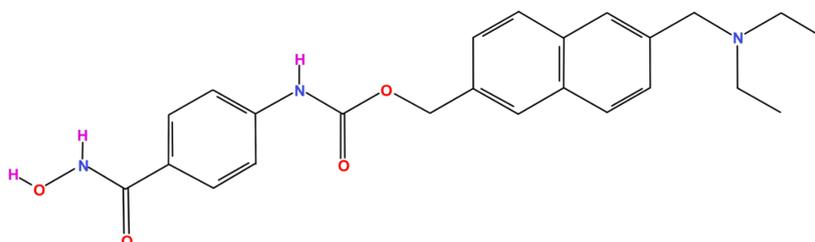


Рисунок 13 – Структурная формула гивиностата

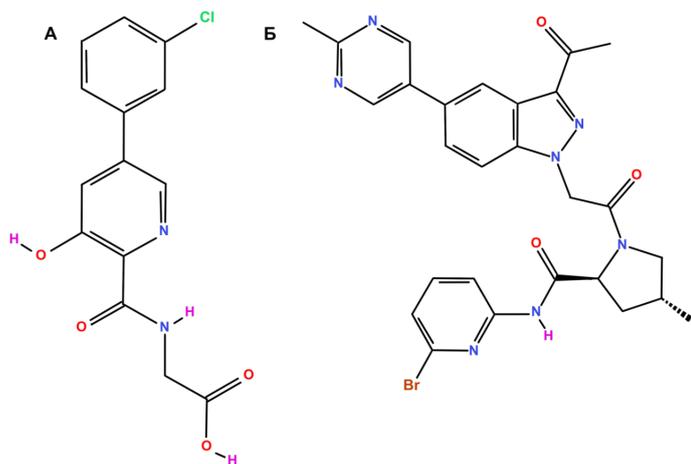


Рисунок 14 – Структурные формулы вададустата (А) и даникопана (Б)

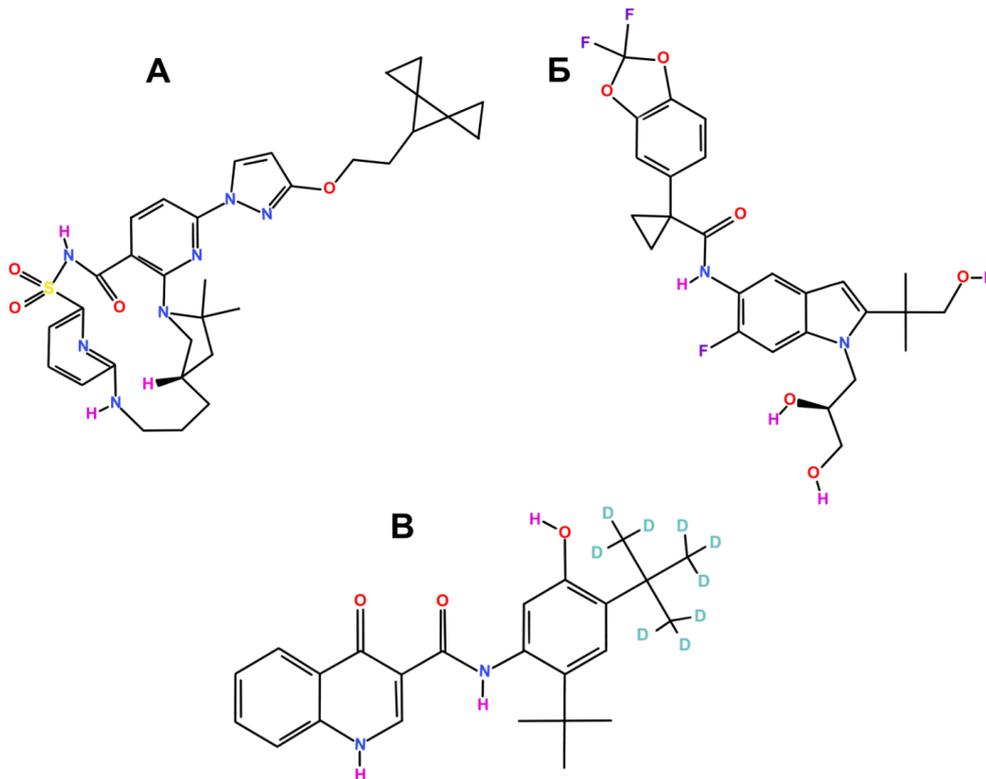


Рисунок 15 – Структурная формула ванзакафтора (А), тезакафтора (Б) и дейтивакафтора (В)

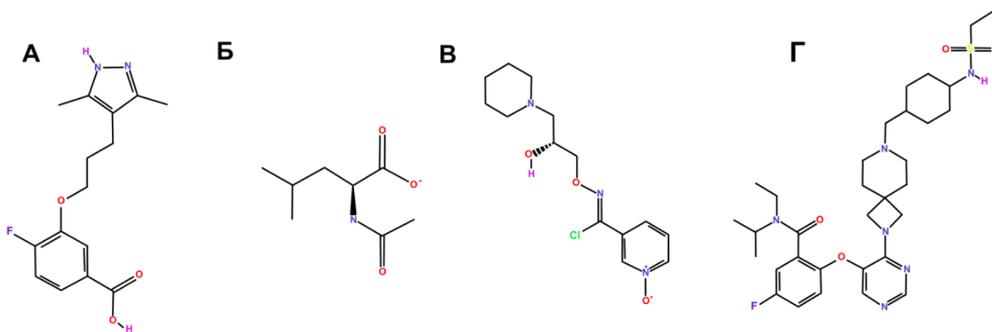


Рисунок 16 – Структурная формула акорамидиса (А), левацетиллейцина (Б), аримокломола (В) и ревумениба (Г)

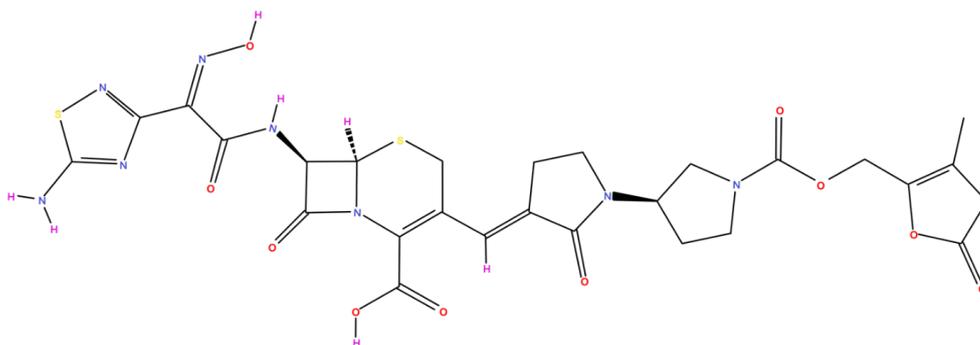


Рисунок 17 – Структурная формула цефтобипрола медокарила

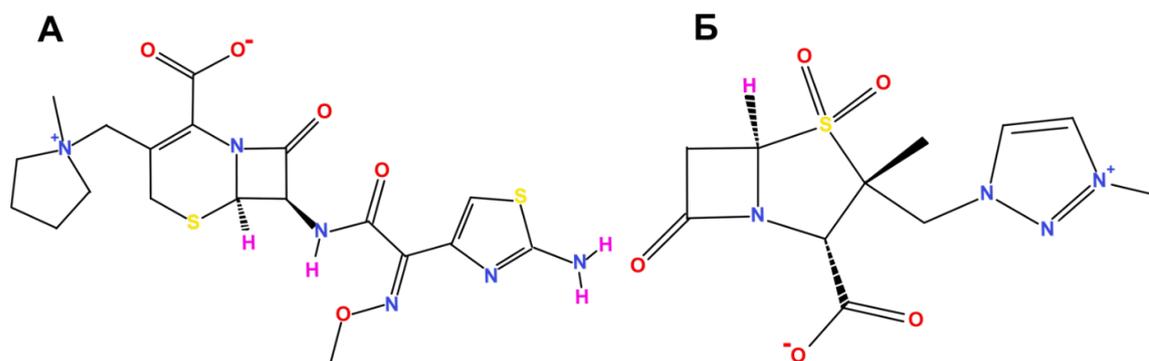


Рисунок 18 – Структурные формулы цефепима (А) и энметазобактама (Б)

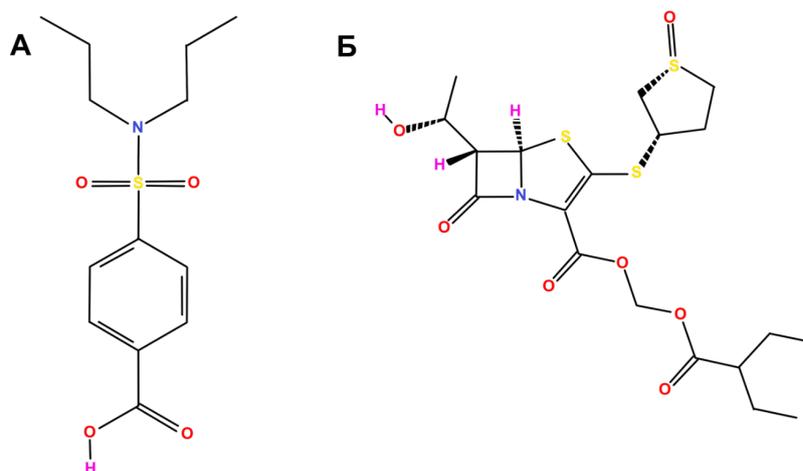


Рисунок 19 – Структурные формулы пробенцида (А) и сулопенема этадроксила (Б)

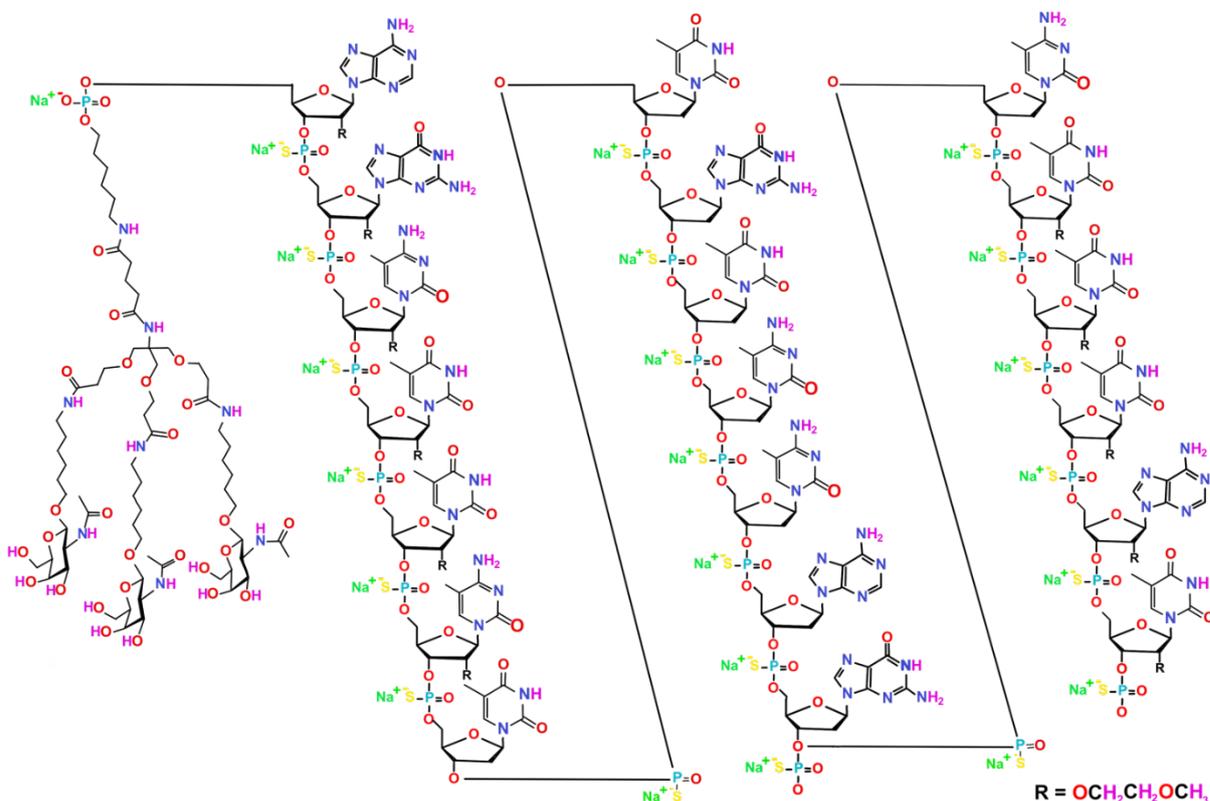


Рисунок 20 – Структурная формула олезарсена

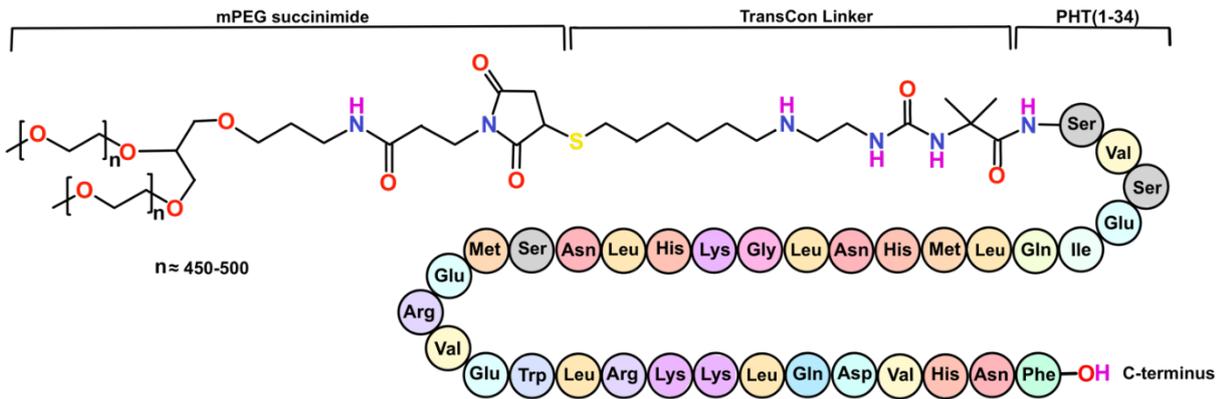


Рисунок 21 – Структура палопегтерипаратида

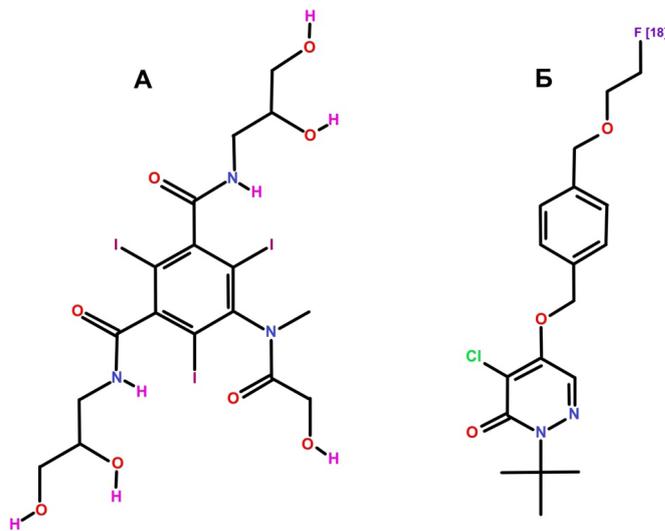


Рисунок 22 – Структурная формула иомепрола (А) и флурпиридаза F18 (Б)

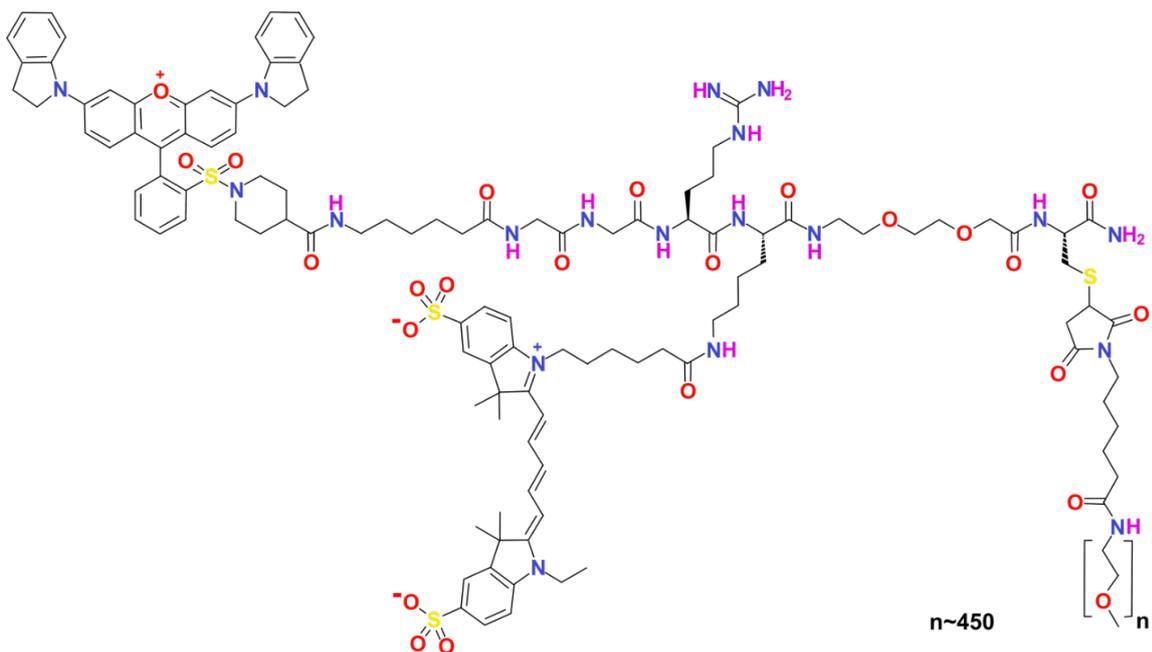


Рисунок 23 – Структурная формула пегулицианина ацетата

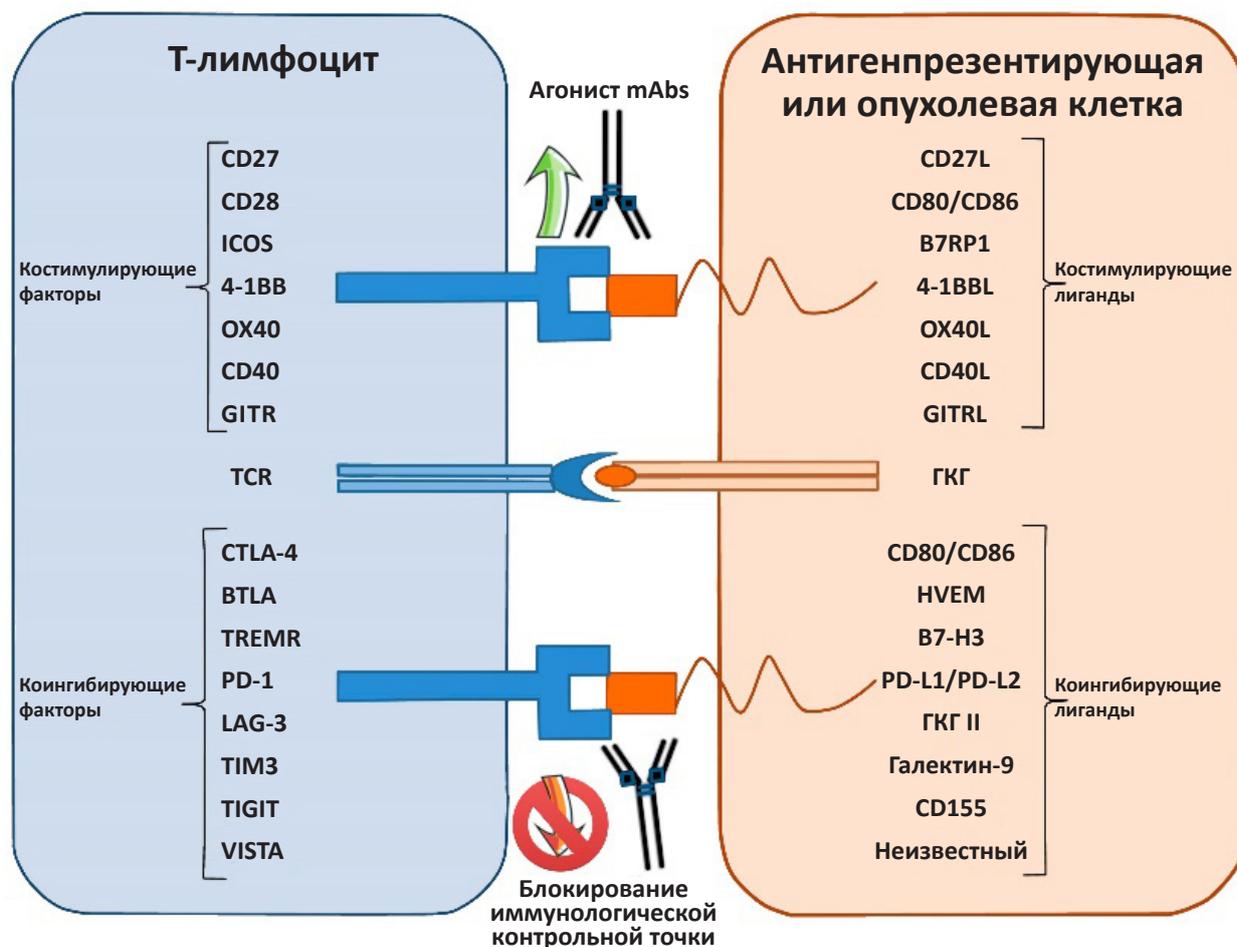


Рисунок 24 – Механизмы и факторы, вовлечённые в регулирование иммунологических контрольных точек

Примечание: mAbs — моноклональные антитела; CD — кластер дифференцировки; ICOS — индуцируемый костимулятор; 4-1BB — рецептор из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, кластер дифференцировки 137; 4-1BBL — лиганд 4-1BB; OX40 — рецептор из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, кластер дифференцировки 134; OX40L — лиганд OX40; GITR — индуцируемый глюкокортикоидами рецептор из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли; GITRL — лиганд GITR; TCR — T-клеточный рецептор; CTLA-4 — гликопротеин цитотоксических T-лимфоцитов; BTLA — B- и T-лимфоцитарный аттенуатор; TREM2 — триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (кластер дифференцировки 354); PD-1 — рецептор программируемой клеточной гибели 1; PD-L1/PD-L2 — лиганды 1 и 2 рецептора программируемой клеточной гибели; LAG-3 — мембранный иммуноглобулин, продукт гена 3 активируемого лимфоцитами (кластер дифференцировки 223); TIM3 — T-клеточный иммуноглобулин и муцин-домен, содержащий-3; TIGIT — T-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и VISTA — V-доменный Ig-супрессор активации T-клеток; B7RP1 — белок RP1 семейства B7; HVEM — медиатор проникновения вируса герпеса; B7-H3 — белок H3 семейства B7 (кластер дифференцировки 276); ГКГ — главный комплекс гистосовместимости.

Иммунные контрольные точки играют ключевую роль в активации T-клеток и определяют эффекты, возникающие при действии различных лигандов на T-клеточный рецептор (TCR). Блокирование иммунологических контрольных точек CTLA-4 и PD-1 уже стало одним из самых успешных методов иммунотерапии рака. Перспективными прикладными точками являются белки семейства B7 [14] — B7-H3 [15, 16], B7S1 [17, 18] и VISTA [19, 20].

B7-H3 может оказывать как ингибирующее, так и активирующее воздействие на T-клетки. Исследования показывают, что его экспрессия может способствовать регрессии опухолей и увеличивать иммуногенность опухолей, способствуя развитию специфических CD8+ цитотоксических

T-клеток. У людей с дефицитом B7-H3 отмечалось увеличение размеров опухолей [21, 22]. Роль B7-H3 является спорной, так как в некоторых случаях он может действовать как ингибитор T-клеточного ответа, в зависимости от выражения изоформ и паттерна фукозилирования молекулы на клетках. B7-H3 также влияет на миграцию и ингибирование клеточной инвазии опухолевых клеток, что, предположительно, является одним из механизмов его действия в клетках рака поджелудочной железы и других типов рака. Таким образом B7-H3 для одних иммунобиологических каскадов может выступать активатором, а для других — ингибитором. Этот белок является перспективным для изучения его лигандов для иммунотерапии [14].

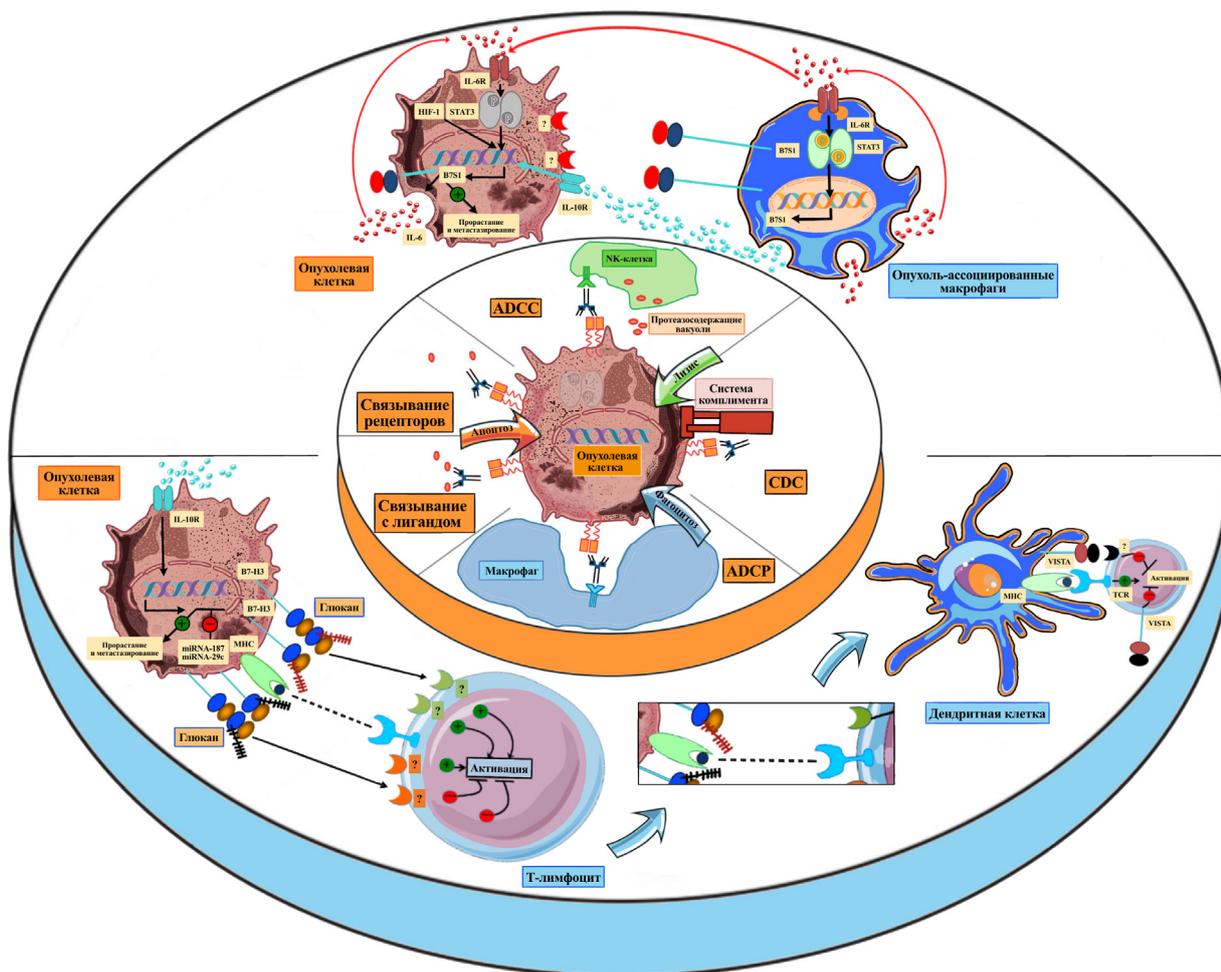


Рисунок 25 – Некоторые механизмы, вовлечённые в противоопухолевое действие mAb

Примечание: символом «?» обозначены неустановленные факторы процесса; IL-6 — интерлейкин 6; IL-6R — рецептор к интерлейкину 6; IL-10R — рецептор к интерлейкину 10; HIF-1 — фактор, индуцируемый гипоксией 1; STAT3 — сигнальный белок и активатор транскрипции 3; B7S1 — белок S1 семейства B7 (интегральный белок антиген-презентирующих клеток, передающий костимулирующий сигнал Т-клеткам); ADCC — антителозависимая клеточная цитотоксичность; NK-клетка — натуральный киллер; CDC — цитотоксичность, опосредованная системой комплимента; ADCP — антителозависимый фагоцитоз; B7-Н3 — белок Н3 семейства B7 (кластер дифференцировки 276); MHC — главный комплекс гистосовместимости; miRNA-187 — продукт микроРНК 187; miRNA-29c — продукт микроРНК 29c; TCR — Т-клеточный рецептор; VISTA — V-доменный Ig-супрессор активации Т-клеток.

B7S1 признан негативным регулятором Т-клеточных ответов, поскольку его связывание с рецепторами на Т-клетках приводит к угнетению их пролиферации, секреции цитокинов и развитию эффекторных функций. B7S1 способствует защите опухолевых клеток от противоопухолевого иммунного ответа. Трансформация Т-клеток под действием B7S1 привела к их задержке в клеточном цикле и увеличению уровня апоптоза. B7S1 может поддерживать опухолевый рост, способствуя иммуносупрессии в микроокружении опухоли. Связывание B7S1 с рецепторами нарушает фосфорилирование ключевых киназ, таких как ERK и AKT, что, в свою очередь, уменьшает пролиферацию Т-клеток и секрецию IL-2. B7S1 может облегчать метастазирование раковых клеток, позволяя им избегать иммунного ответа [14].

VISTA функционирует как негативный регулятор активации Т-клеток. Она подавляет раннюю активацию Т-клеток, предотвращая их пролиферацию и секрецию цитокинов, таких как интерферон (IFN) γ и TNF- α . Таким образом B7S1 и VISTA являются коингибиторами, подавляющими активацию Т-клеток на разных этапах этого процесса. VISTA имеет установленную роль в удерживании Т-клеток в состоянии толерантности, через механизмы, направленные на ослабление активности Т-клеток при взаимодействии с APC [14].

Основным рецептором Т-лимфоцитов является молекула CD28, которая присутствует на всех необученных Т-лейкоцитах. Лигандами для CD28 на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК) служат молекулы B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86). Взаимодействие CD28 с этими лигандами приводит

к активации ферментов фосфолипазы C, Akt и Vav, что усиливает большинство эффектов, вызванных стимуляцией TCR. Эти процессы возможны только при одновременном поступлении двух сигналов. Рецепторы семейства TNF (OX40, 4-1BB, CD30 и CD27) являются основными ко-стимулирующими рецепторами В-лимфоцитов и активируют Akt и NFκB. Кроме того, стимуляция может происходить при непосредственном взаимодействии патогена с рецепторами опознавания паттерна, такими как Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR). В настоящее время концепция ко-стимуляции подвергается пересмотру и расширению в связи с открытием новых ко-стимулирующих рецепторов, которые реализуют свои функции через различные механизмы. Было продемонстрировано, что ко-стимуляция, например, через рецептор GITR, не только способствует усилению TCR-сигналинга, но и участвует в определении направления дифференцировки Т-клеток [23]. Ингибиторы ко-стимулирующих рецепторов могут стать основой для разработки новых безопасных и эффективных методов лечения патологии «трансплантат против хозяина» [24].

Гибридные белки

Гибридные белки (fusion proteins) — это молекулы, которые образуются в результате объединения двух или более генов, которые изначально находятся в разных участках генома [25]. Это слияние приводит к образованию нового белка, который может обладать уникальными свойствами, отличными от исходных белков. Гибридные белки участвуют в ряде биологических процессов, таких как трансляция генетической информации и клеточные сигнальные пути [26].

Процесс объединения может происходить через различные механизмы, включая ошибки при репликации ДНК, перекомбинацию генов или хромосомные транслокации [27]. Часто такие изменения могут быть связаны с развитием заболеваний, в том числе рака.

Гибридные белки считаются важным маркером малигнизации, так как они возникают вследствие генетических изменений, что может являться причиной неконтролируемого роста клеток. Примеры включают трансформацию клеток в раковые через активацию онкогенов, таких как *BCR-ABL1*, который является гибридным белком, обнаружение которого характерно для хронического миелолейкоза [28].

Слияние генов может привести к экспрессии белков с повышенной ферментативной активностью или белков, которые регулируют ключевые клеточные процессы, такие как клеточный цикл, апоптоз или сигнальные пути, приводя к бесконтрольному делению клеток и развитию опухоли [29].

В настоящее время известно, что гибридные белки могут быть как результатом случайных

мутаций. Обнаружение гибридных белков в клетках опухолей в редких случаях используют как маркер для мониторинга течения заболевания и персонализации лечения. Гибридные белки могут быть мишенями для таргетной терапии, как, например, ингибиторы тирозинкиназ — для лечения хронического миелолейкоза [30, 31].

Моноклональные антитела и механизмы их действия

Среди 16 зарегистрированных биопрепаратов, 12 — иммунотерапевтические. Таким образом среди зарегистрированных в FDA ЛП за 2024 год 24% — mAb. В 2023 году было зарегистрировано 12 антител и 1 ЛП конъюгата антитела и белка.

Наиболее часто используемая в терапии с помощью mAb группа — IgG, поскольку этот класс антител взаимодействует со связанным с ними типом FcR, FcγR, обнаруженным на NK, а также нейтрофилах, моноцитах, дендритных клетках и эозинофилах для соучастия в выполнении специализированных функций, таких как антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) и комплемент-зависимая цитотоксичность (CDC). Класс IgG можно разделить на группы в зависимости от способности Fc-области выполнять эти функции. IgG1 и IgG3 способны вызывать ADCC и CDC, в то время как IgG2 и IgG4 — наоборот, не могут [32]. IgG1 — наиболее актуальный подкласс mAb антител, применяемых в иммунотерапии онкологических заболеваний [33].

Ранее механизм действия mAb с противоопухолевыми эффектами обосновывали за счет действия на рецептор или другую молекулу, экспрессируемую на поверхности опухолевой клетки. За последние несколько лет выяснили, что действие mAb является многофакторным — большая роль теперь отводится их регуляторным свойствам. В последнее время наиболее успешные стратегии на основе mAb отошли от воздействия на опухолевые антигены и сосредоточились на взаимодействии с иммунными клетками с целью усиления их противоопухолевого потенциала. Одним из первых подходов к стимулированию противоопухолевого иммунитета с помощью mAb стала разработка биспецифических активаторов Т-клеток (Bi-specific T-cell engager, BiTE), которые одновременно нацелены на опухолевый антиген, например CD19, и активирующий рецептор CD3 на Т-клетках. BiTE сочетают прямое воздействие на опухолевые клетки с привлечением цитотоксических Т-клеток в TME опухоли и приводят к регрессии опухоли даже при введении в дозах на три порядка меньших, чем у родительского mAb в отдельности. Одним из первых подходов к стимулированию противоопухолевого иммунитета с помощью mAb стала разработка биспецифических антител BiTE, которые одновременно нацелены на опухолевый антиген, например CD19, и активирующий

рецептор CD3 на Т-клетках. ВiTE сочетают прямое воздействие на опухолевые клетки с привлечением цитотоксических Т-клеток в TME опухоли и приводят к регрессии опухоли даже при введении в дозах существенно меньших, чем у родительских mAb в отдельности [34].

Целевые mAb связываясь с антигенами, уникальными для опухолевых клеток или экспрессирующими антигены избыточно, могут вызывать гибель опухолевых клеток с помощью различных механизмов. Основным прямым механизмом, с помощью которого многие антитела вызывают гибель опухолевых клеток, является блокирование сигнала от рецепторов факторов роста (Рис. 25). Сигнализация, способствующая росту и выживанию опухоли, нарушается, когда mAb связываются с рецепторами факторов роста-мишеней и изменяют их состояние активации или блокируют связывание лиганда. Например, экспрессия EGFR повышена при многих видах рака, а передача сигнала через EGFR приводит к пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток. KG анти-EGFR mAb вызывают апоптоз в опухолевых клетках, блокируя связывание лиганда и димеризацию рецептора [34, 36].

ADCC — иммунный механизм, который повышает специфичность иммунитета в отношении раковых и инфицированных клеток и способность уничтожать их. ADCC — иммунный ответ, опосредованный, в первую очередь, NK, которые являются одним из видов лимфоцитов. ADCC играет ключевую роль в иммунотерапии рака при использовании mAb. ADCC развивается при участии большого количества эффекторов, в первую очередь, — при участии NK-клеток. Тем не менее, механизм, по которому она развивается, затрагивает и другие клетки миелоидного ряда — моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и дендритные клетки [37].

Антитела действуют как мосты, связывая антигены на поверхности опухолевых клеток через их Fab-части и эффекторные клетки через Fc-фрагменты. Для осуществления ADCC эффекторные клетки должны экспрессировать Fc-рецепторы (FcR), которые связываются с антителами. Основным классом FcR, связанным с ADCC, является FcγR, который включает активирующие рецепторы, такие как FcγRI (CD64), FcγRIIA (CD32A) и FcγRIIIA (CD16A), а также ингибирующий FcγRIIB (CD32B). Эффекторные клетки вызывают смерть целевых клеток через высвобождение цитотоксических гранул, сигналы Fas и иницирование реактивных форм кислорода. Эффективность многих целевых mAb в клинической практике в значительной степени зависит от ADCC. Некоторые механизмы устойчивости к терапии могут быть связаны с истощением NK-клеток и их сниженной цитотоксической активностью [37].

Большинство таргетных mAb способны активировать систему комплемента. Например,

эффективность ритуксимаба *in vivo* частично зависит от CDC. В доклинической модели противоопухолевые эффекты ритуксимаба исследовали у животных с нокаутом гена компонента каскада комплемента *C1q*. У таких животных выявили полное отсутствие эффективности исследуемого ЛП [38]. Важность CDC в терапии mAb дополнительно подтверждается тем фактом, что генетические полиморфизмы в гене *C1qA* коррелируют с клиническим ответом на ритуксимаб у пациентов с фолликулярной лимфомой [39].

Исследования ADCP весьма ограничены, однако есть некоторые свидетельства того, что ADCP играет важную роль в уничтожении циркулирующих опухолевых клеток после терапии mAb [40].

Каждый класс антител имеет соответствующий класс FcR, например, FcγR, который связывает IgG, и FcαR, который связывает IgA. FcγR является наиболее значимым классом для ADCC опухолевых клеток и включает в себя как активирующие FcγRI (CD64), FcγRIIA (CD32A), FcγRIIIA (CD16A), так и ингибирующие FcγRIIB (CD32B) рецепторы [41]. В дополнительных исследованиях по выяснению механизма действия с использованием аналогичных моделей мышей было подтверждено, что экспрессия FcγR иммунными эффекторными клетками необходима для того, чтобы опухоли отвечали на терапию mAb [42]. Когда активирующий FcγR на эффекторной клетке связывает Fc-область рецептора антитела, происходит распространение сигнала вниз по течению. NK-клетки являются основным типом эффекторных клеток, которые опосредуют ADCC; однако другие клетки миелоидного ряда, такие как моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и дендритные клетки, также способны к этому [43].

Хотя многие mAb способны оказывать эффекты по нескольким из вышеперечисленных механизмов, ведутся споры о том, какие из них важны *in vivo*. Известно, что многие из первых mAb ЛП опосредуют ADCC опухолевых клеток *in vitro*, но вопрос о том, насколько ADCC важна для их терапевтической эффективности, первоначально был мало изучен. Используя мышинные модели, R.A. Clynes и соавт., первыми продемонстрировали, что ADCC — ключевой механизм действия, опосредующий активность трастузумаба и ритуксимаба *in vivo* [44]. ADCC является основным терапевтическим механизмом ритуксимаба при неходжкинской лимфоме и анти-CD38 антител при множественной миеломе [45, 46].

Функциональность антител в отношении ADCC может быть повышена путем изменения Fc-части mAb для увеличения их аффинности связывания с активирующим FcγRIIIA посредством сайт-направленного мутагенеза, изменения гликозилирования Fc-домена и/или удаления фукозилирования Fc-домена [47–50].

Ритуксимаб — первое антитело, препарат которого был одобрен для лечения рака — является mAb к CD20 [51]. CD20 — мембранный белок В-лимфоцитов, повышенная экспрессия которого

является характерным явлением для В-клеточных лимфом. С момента регистрации ритуксимаба, усилилась разработка противоопухолевых mAb, направленных на мембранные белки клеток иммунитета, повышение экспрессии которых специфично и зависит от вида рака. Сегодня mAb, направленные на такие мишени, как EGFR и HER2, широко используются в клинике для лечения колоректального рака и рака молочной железы соответственно [52, 53].

Микроокружение опухоли содержит множество факторов, которые, как известно, подавляют противоопухолевый иммунный ответ, способствуют росту опухолевых клеток и препятствуют ангиогенезу опухолей. Таргетинг этих важнейших проопухолевых процессов в ТМЕ опухоли доказал свою клиническую эффективность. Исторически наиболее актуальной мишенью был VEGF, который в избытке присутствует в ТМЕ многих солидных опухолей и связывается со своим рецептором VEGFR, расположенным на эндотелии сосудов, прилегающих к опухоли, стимулируя ангиогенез. Ингибитор макрофагов, ассоциированных с опухолью, — бевацизумаб — направлен на VEGF и блокирует связывание VEGF с рецептором, одобрен для лечения многих видов рака [54].

В настоящее время существует множество других способов применения mAb в терапии рака, включая конъюгаты «антитело–лекарство», таргетные противоопухолевые соединения в микроокружении, BiTEs и ингибиторы иммунологических контрольных точек. Возможно комбинирование антител с эффекторами, например, цитотоксическими веществами или радиофармпрепаратами. Иммунные контрольные точки — это пути и сеть их рецепторов, которые отвечают за гомеостаз иммунной системы, аутопереносимости, а также модулируют иммунные реакции для ограничения сопутствующего повреждения тканей [55]. Такие представители суперсемейства иммуноглобулинов, как ген активации лимфоцитов 3 (LAG3), T-клеточный иммуноглобулин и домен 3 муцина (T-cell immunoglobulin and mucin domain 3, TIM3), T-клеточный рецептор с доменами Ig и ITIM (T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT) и V-домен Ig супрессора активации T-клеток (V-domain Ig suppressor of T-cell activation, VISTA), изучаются в качестве потенциальных терапевтических мишеней иммунологических контрольных точек [14, 56].

Тенденции в регистрации

В 2024 году CDER зарегистрировал 26 (52%) ЛП для лечения орфанных заболеваний (не все эти ЛП содержат орфанное заболевание в качестве показания). Среди заболеваний, которые являются показанием для применения зарегистрированных ЛП, являются: болезнь Ниманна-Пика типа С, миодистрофия Дюшенна, первичный билиарный холангит, семейная хиломикронемия, классическая врождённая гиперплазия надпочечников. Также

зарегистрированы препараты для лечения редких видов рака: ранее леченая, неоперабельная или метастазирующая опухоль желчного протока положительной по мутации HER2 (IHC 3+); диффузные формы астроцитомы или олигодендроглиомы 2 степени; местнораспространённая нерезектабельная или метастатическая HER2-отрицательная CLDN18.2-положительная аденокарцинома желудка или гастроэзофагеального перехода.

Определение препарата к категории терапии прорыва включает все характеристики программы ускоренной разработки (Fast Track) и предполагает методическое сопровождение FDA в процессе разработки ЛП. Среди 50 зарегистрированных ЛП, 24 (48%) являются первыми в классе, а 18 из 50 новых ЛП (36%) обозначены в качестве терапии прорыва. Описанные данные представлены в таблице 4.

Лекарственные препараты с новыми показаниями к применению

Представленный список ЛП не входит в перечень зарегистрированных впервые. Тем не менее следует отметить, что добавление нового показания — актуальная стратегия регистрации.

Алектиниб (Alecensa) в капсулах был впервые одобрен в 2015 году для лечения ALK-позитивного метастатического НМРЛ у взрослых с прогрессией после применения кризотиниба или с его непереносимостью. В 2024 году Alecensa был одобрен в качестве адъювантной терапии (вспомогательного лечения после основного) у взрослых после резекции опухоли при ALK-НМРЛ. ALK-НМРЛ вызван генным слиянием (соединением двух генов), которое приводит к образованию аномального ALK-белка, вызывающего рост и распространение раковых клеток в лёгких¹¹³.

Белимумаб (Benlysta) для внутривенного введения был первоначально одобрен в 2019 году для лечения детей в возрасте от 5 лет и старше с активной, аутоантитело-положительной системной красной волчанкой, получающих стандартную терапию. В 2024 году Benlysta был одобрен в форме шприц-ручки для подкожного введения детям от 5 лет и старше, что позволяет им получать лечение на дому¹¹⁴.

Даратумумаб+гиалуронидаза-fihj (Darzalex Faspro) для подкожного введения первоначально был одобрен в 2020 году для лечения множественной миеломы. В 2024 году CDER одобрил Darzalex Faspro в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном для индукционной и консолидационной терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами на аутологичную трансплантацию стволовых клеток¹¹⁵.

¹¹³ Drugs.com. Alecensa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/alecensa.html>

¹¹⁴ Drugs.com. Benlysta. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/benlysta.html>

¹¹⁵ Drugs.com. Darzalex Faspro. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/darzalex-faspro.html>

Таблица 4 – Тенденции в регистрации лекарственных препаратов FDA

Препарат	Новая регистрация	Новое показание	Препараты для лечения редких заболеваний	Первый в классе	Прорывные
Alhemo	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Alyftrek	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Anktiva	Да	Нет	Нет	Да	Да
Aqneursa	Да	Нет	Да	Да	Нет
Attruby	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Bizengri	Да	Нет	Да	Да	Да
Cobenfy	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Crenessity	Да	Нет	Да	Да	Да
Duvyzat	Да	Нет	Да	Да	Нет
Ebglyss	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Ensacove	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Exblifep	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Flycado	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Hympavzi	Да	Нет	Да	Да	Нет
Imdelltra	Да	Нет	Да	Да	Да
Iomervu	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Iqirvo	Да	Нет	Да	Да	Да
Itovebi	Да	Нет	Нет	Нет	Да
Kisunla	Да	Нет	Нет	Нет	Да
Lazcluze	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Leqselvi	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Letybo	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Livdelzi	Да	Нет	Да	Нет	Да
Lumisight	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Miplyffa	Да	Нет	Да	Да	Да
Nemluvio	Да	Нет	Нет	Да	Да
Niktimvo	Да	Нет	Да	Да	Нет
Ohtuvayre	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Ojemda	Да	Нет	Да	Нет	Да
Orlynvah	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Piasky	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Rapiblyk	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Revuforj	Да	Нет	Да	Да	Да
Rezdiffra	Да	Нет	Нет	Да	Да
Rytelo	Да	Нет	Да	Да	
Sofdra	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Tevimbra	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Tryngolza	Да	Нет	Да	Да	Да
Tryvio	Да	Нет	Нет	Да	
Unloxcyt	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Vafseo	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Voranigo	Да	Нет	Да	Нет	Да
Voydeya	Да	Нет	Да	Да	Да
Vyloy	Да	Нет	Да	Да	Нет
Winrevair	Да	Нет	Да	Да	Да
Xolremdi	Да	Нет	Да	Да	Нет
Yorvipath	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Zelsuvmi	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Zevtera	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Ziihera	Да	Нет	Да	Да	Да
Alecensa	Нет	Да	Да	Нет	Нет
Benlysta	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Darzalex Faspro	Нет	Да	Да	Да	Да
Enhertu	Нет	Да	Да	Да	Да
Epkinly	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Fabhalta	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Imfinzi	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Livmarli	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Otezla	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Rybrevant	Нет	Да	Да	Да	Да
Wegovy	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Xolair	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Zepbound	Нет	Да	Нет	Нет	Нет

Фам-трастузумаб дерукстекап-пхки (Enhertu) для внутривенного введения был впервые одобрен в 2019 году для лечения неоперабельного или метастатического HER2-позитивного рака молочной железы. В 2024 году CDER одобрил Enhertu для лечения взрослых с неоперабельными или метастатическими HER2-позитивными (IHC 3+) солидными опухолями. Лечение препаратом Enhertu направлен на пациентов, получивших системное лечение и не имеющих удовлетворительных альтернативных вариантов терапии. HER2-позитивные солидные опухоли характеризуются высоким уровнем HER2-белка¹¹⁶.

Эпкоритамаб-бисп (Epkincy) для подкожного введения был изначально одобрен в 2023 году для лечения рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы. В 2024 году CDER одобрил Epkincy для лечения взрослых с рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомой после двух и более линий системной терапии¹¹⁷.

Иптакопан (Fabhalta) в капсулах был впервые одобрен в 2023 году для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии. В 2024 году CDER одобрил Fabhalta для снижения протеинурии (белка в моче) у взрослых с первичным иммуноглобулин А (IgA) нефритом с риском быстрого прогрессирования заболевания¹¹⁸.

Дурвалумаб (Imfinzi) для внутривенного введения был изначально одобрен в 2017 году для лечения местнораспространённого или метастатического уротелиального рака. В 2024 году CDER одобрил Imfinzi для лечения пациентов с резектабельным НМРЛ без известных мутаций рецептора эпидермального фактора роста или перестроек анапластической лимфомной киназы (ALK)¹¹⁹.

Мараликсбат (Livmarli) в виде орального раствора был впервые одобрен в 2021 году для лечения холестатического зуда у пациентов с синдромом Алажилля. В 2024 году CDER одобрил Livmarli для лечения прогрессирующего семейного внутрипечёночного холестаза — редкого генетического расстройства, препятствующего нормальной секреции желчи печенью, что приводит к заболеванию печени и впоследствии к печеночной недостаточности¹²⁰.

Апремиласт (Otezla) в таблетках изначально был одобрен в 2014 году для лечения активного псориатического артрита. В 2024 году CDER одобрил

Otezla для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых¹²¹.

Амивантамаб-vmjw (Rybrevant) раствор для внутривенного введения был впервые одобрен в 2021 году. В 2024 году CDER одобрил Rybrevant в качестве терапии первой линии для взрослых с местнораспространённым или метастатическим НМРЛ с инсерционными мутациями EGFR в экзоне 20, выявленными с помощью одобренных FDA тестов (Guardant360 CDx, Oncomine Dx Target Test). Инсерционные мутации EGFR в экзоне 20 могут вызывать неконтролируемый рост клеток и являются биомаркером рака лёгких¹²².

Семаглутид (Wegovy) раствор для подкожного введения был изначально одобрен в 2021 году. В 2024 году CDER одобрил Wegovy для снижения риска серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта) у взрослых с установленным сердечно-сосудистым заболеванием и ожирением или избыточной массой тела¹²³.

Омализумаб (Xolair) раствор для подкожного введения был изначально одобрен в 2003 году для лечения взрослых и подростков (12 лет и старше) с астмой средней и тяжёлой степени персистирующего течения. В 2024 году CDER одобрил Xolair для лечения IgE-опосредованной пищевой аллергии у взрослых и педиатрических пациентов в возрасте 1 года и старше для снижения аллергических реакций (тип I), включая анафилаксию, которые могут возникнуть при случайном воздействии одного или нескольких продуктов питания (применяется в сочетании с избеганием аллергенов)¹²⁴.

Тирзепатид (Zepbound) для подкожного введения был впервые одобрен в 2023 году для лечения диабета 2 типа и снижения массы тела. В 2024 году CDER одобрил Zepbound для лечения обструктивного апноэ сна¹²⁵.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе мы постарались охарактеризовать последние достижения и тенденции, которые можно наблюдать на мировом фармацевтическом рынке. Можно обозначить общие закономерности, такие как продолжающийся тренд на разработку лигандов к рецепторам (большинство ЛП относятся к этой группе) и стремление к разработке биопрепаратов, группа

¹¹⁶ Drugs.com. Enhertu. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/enhertu.html>

¹¹⁷ Drugs.com. Epkincy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/epkinly.html>

¹¹⁸ Drugs.com. Fabhalta. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/fabhalta.html>

¹¹⁹ Drugs.com. Imfinzi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/imfinzi.html>

¹²⁰ Drugs.com. Livmarli. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/livmarli.html>

¹²¹ Drugs.com. Otezla. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/otezla.html>

¹²² Drugs.com. Rybrevant. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rybrevant.html>

¹²³ Drugs.com. Wegovy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/wegovy.html>

¹²⁴ Drugs.com. Xolair. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xolair.html>

¹²⁵ Drugs.com. Zepbound. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zepbound.html>

которых с каждым годом становится все более масштабной и гетерогенной, а также препаратов для лечения редких заболеваний. Это не только позволяет проводить терапию пациентам, но и дает стремительное развитие, придает импульс (финансовый, маркетинговый, популяционный и др.) области знаний и технологий, ресурсов, на изучение которых раньше не было или значимость которых не считалась заслуживающей внимания. ЛП из группы первых в классе или признанных прорывными технологиями также демонстрируют возрастающие возможности человека, а их наличие питает надежду на дальнейшее увеличение продолжительности жизни и её качества.

По результатам одобрений FDA в 2024 г. в фармацевтической отрасли заметен прогресс в разработке и регистрации инновационных ЛП, направленных на персонализацию медицины — развитие таргетных и биопрепаратов. Динамичное развитие отрасли биопрепаратов и, в частности, mAb, направленных на иммунотерапию онкологических заболеваний, отражает переход от химиотерапии к иммунотерапии. При этом использование mAb не ограничивается только этой прикладной точкой: mAb можно использовать для лечения гемофилии и болезни Альцгеймера. У наблюдаемой тенденции есть важное прикладное и фундаментальное значение. Прикладное значение состоит в необходимости разработки технологий и

подготовки кадров для создания ЛП, основанных на взаимодействии экзогенных (ксенобиотических) и эндогенных макромолекул — рецепторов, факторов, ферментов, ионных каналов и их лигандов. Фундаментальное значение роста доли биопрепаратов среди первых в классе состоит в необходимости комплексного изучения патологических механизмов широко распространённых и редких болезней, с упором на роль факторов белковой природы.

Отметим так же важную роль реперофилирования зарегистрированных ЛП. Несмотря на то, что в большинстве случаев изменения/добавления показаний, подобное не подразумевает принципиально нового использования, разработки новой лекарственной формы или выявления эффективности в отношении вида рака, ранее не являвшегося показанием, может принести пользу для практического здравоохранения. Изменение лекарственной формы, расширяющее возрастной диапазон пациентов, и включение новой формы рака в показания способствуют увеличению числа пациентов, для которых доступен ЛП, клиническая разработка которого завершена, а производство уже налажено. Более того, во многих случаях ЛП с новым показанием оказывается прорывной терапией, от чего не следует недооценивать реперофилирование известных ЛП как тактику разработки.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Куркин — идея и планирование структуры работы, оформление графического материала, редактирование и утверждение финальной версии рукописи; Н.А. Осадченко, А.Р. Макарова, Д.А. Бакулин, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, Д.В. Юнина, К.Н. Корянова, В.И. Зверева — сбор материала и написание черновика рукописи; М.А. Джавахян, О.В. Шаталова, Е.И. Морковин, А.В. Стрыгин, Ю.А. Колосов — редактирование финальной версии рукописи; А.В. Заборовский, В.И. Петров, Р.В. Драй, И.Е. Макаренко, А.С. Шуваева — консультации по узкоспециализированным вопросам, утверждение финальной версии рукописи. Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Taberna M., Gil Moncayo F., Jané-Salas E., Antonio M., Arribas L., Vilajosana E., Peralvez Torres E., Mesía R. The Multidisciplinary Team (MDT) Approach and Quality of Care // *Front Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 85. DOI: 10.3389/fonc.2020.00085
2. Lichtenberg F.R. The effect of pharmaceutical innovation on longevity: Evidence from the U.S. and 26 high-income countries // *Econ Hum Biol.* – 2022. – Vol. 46. – P. 101124. DOI: 10.1016/j.ehb.2022.101124
3. Duarte J.G., Duarte M.G., Piedade A.P., Mascarenhas-Melo F. Rethinking Pharmaceutical Industry with Quality by Design: Application in Research, Development, Manufacturing, and Quality Assurance // *AAPS J.* – 2025. – Vol. 27, No. 4. – P. 96. DOI: 10.1208/s12248-025-01079-w
4. Schutz S. Mergers, Prices, and Innovation: Lessons from the Pharmaceutical Industry // *SSRN.* – 2023. DOI: 10.2139/ssrn.4631188
5. Lionberger RA. FDA critical path initiatives: opportunities for generic drug development // *AAPS J.* 2008. – Vol. 10, No. 1. – P. 103–109. DOI: 10.1208/s12248-008-9010-2

6. Mengel E., Patterson M.C., Da Rioli R.M., Del Toro M., Deodato F., Gautschi M., Grunewald S., Grønberg S., Harmatz P., Héron B., Maier E.M., Roubertie A., Santra S., Tylki-Szymanska A., Day S., Andreasen A.K., Geist M.A., Havnsøe Torp Petersen N., Ingemann L., Hansen T., Blaettler T., Kirkegaard T., Í Dali C. Efficacy and safety of arimoclomol in Niemann-Pick disease type C: Results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, multinational phase 2/3 trial of a novel treatment // *J Inherit Metab Dis.* – 2021. – Vol. 44, No. 6. – P. 1463–1480. DOI: 10.1002/jimd.12428
7. Armeth B. Tumor Microenvironment // *Medicina.* – 2019. – Vol. 56, No. 1. – P. 15. DOI: 10.3390/medicina56010015
8. Weber C.E., Kuo P.C. The tumor microenvironment // *Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 21, No. 3. – P. 172–177. DOI: 10.1016/j.suronc.2011.09.001
9. Bożyk A., Wojas-Krawczyk K., Krawczyk P., Milanowski J. Tumor Microenvironment-A Short Review of Cellular and Interaction Diversity // *Biology.* – 2022. – Vol. 11, No. 6. – P. 929. DOI: 10.3390/biology11060929
10. Wang Q., Shao X., Zhang Y., Zhu M., Wang F.X.C., Mu J., Li J., Yao H., Chen K. Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy // *Cancer Med.* – 2023. – Vol. 12, No. 10. – P. 11149–11165. DOI: 10.1002/cam4.5698
11. Neophytou C.M., Panagi M., Stylianopoulos T., Papageorgis P. The Role of Tumor Microenvironment in Cancer Metastasis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13, No. 9. – P. 2053. DOI: 10.3390/cancers13092053
12. Thenuwara G., Javed B., Singh B., Tian F. Biosensor-Enhanced Organ-on-a-Chip Models for Investigating Glioblastoma Tumor Microenvironment Dynamics // *Sensors.* – 2024. – Vol. 24, No. 9. – P. 2865. DOI: 10.3390/s24092865
13. Toor S.M., Sasidharan Nair V., Decock J., Elkord E. Immune checkpoints in the tumor microenvironment // *Semin Cancer Biol.* – 2020. – Vol. 65. – P. 1–12. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.06.021
14. Ni L., Dong C. New checkpoints in cancer immunotherapy // *Immunol Rev.* – 2017. – Vol. 276, No. 1. – P. 52–65. DOI: 10.1111/imr.12524
15. Getu A.A., Tigabu A., Zhou M., Lu J., Fodstad Ø., Tan M. New frontiers in immune checkpoint B7-H3 (CD276) research and drug development // *Mol Cancer.* – 2023. – Vol. 22, No. 1. – P. 43. DOI: 10.1186/s12943-023-01751-9
16. Zhao B., Li H., Xia Y., Wang Y., Wang Y., Shi Y., Xing H., Qu T., Wang Y., Ma W. Immune checkpoint of B7-H3 in cancer: from immunology to clinical immunotherapy // *J Hematol Oncol.* – 2022. – Vol. 15, No. 1. – P. 153. DOI: 10.1186/s13045-022-01364-7
17. Jeon H., Vigdorovich V., Garrett-Thomson S.C., Janakiram M., Ramagopal U.A., Abadi Y.M., Lee J.S., Scanduzzi L., Ohaegbulam K.C., Chinai J.M., Zhao R., Yao Y., Mao Y., Sparano J.A., Almo S.C., Zang X. Structure and cancer immunotherapy of the B7 family member B7x // *Cell Rep.* – 2014. – Vol. 9, No. 3. – P. 1089–1098. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.09.053
18. Dangaj D., Lanitis E., Zhao A., Joshi S., Cheng Y., Sandaltzopoulos R., Ra H.J., Danet-Desnoyers G., Powell D.J. Jr, Scholler N. Novel recombinant human b7-h4 antibodies overcome tumoral immune escape to potentiate T-cell antitumor responses // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 73, No. 15. – P. 4820–4829. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3457
19. Wang L., Rubinstein R., Lines J.L., Wasiuk A., Ahonen C., Guo Y., Lu L.F., Gondek D., Wang Y., Fava R.A., Fiser A., Almo S., Noelle R.J. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses // *J Exp Med.* – 2011. – Vol. 208, No. 3. – P. 577–592. DOI: 10.1084/jem.20100619
20. Le Mercier I., Chen W., Lines J.L., Day M., Li J., Sergeant P., Noelle R.J., Wang L. VISTA Regulates the Development of Protective Antitumor Immunity // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74, No. 7. – P. 1933–1944. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1506
21. Zang X., Thompson R.H., Al-Ahmadie H.A., Serio A.M., Reuter V.E., Eastham J.A., Scardino P.T., Sharma P., Allison J.P. B7-H3 and B7x are highly expressed in human prostate cancer and associated with disease spread and poor outcome // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2007. – Vol. 104, No. 49. – P. 19458–19463. DOI: 10.1073/pnas.0709802104
22. Roth T.J., Sheinin Y., Lohse C.M., Kuntz S.M., Frigola X., Inman B.A., Krambeck A.E., McKenney M.E., Karnes R.J., Blute M.L., Chevillat J.C., Sebo T.J., Kwon E.D. B7-H3 ligand expression by prostate cancer: a novel marker of prognosis and potential target for therapy // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, No. 16. – P. 7893–7900. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1068
23. Cobbold S.P., Adams E., Howie D., Waldmann H. CD4⁺ T Cell Fate Decisions Are Stochastic, Precede Cell Division, Depend on G1R Co-Stimulation, and Are Associated With Uropodium Development // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1381. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01381
24. Herr F., Brunel M., Roders N., Durrbach A. Co-stimulation Blockade Plus T-Cell Depletion in Transplant Patients: Towards a Steroid- and Calcineurin Inhibitor-Free Future? // *Drugs.* – 2016. – Vol. 76, No. 17. – P. 1589–1600. DOI: 10.1007/s40265-016-0656-2
25. Bao Z., Chai R., Liu X., Wang J. Fusion genes as diagnostic and predictive biomarkers for tumor // *Global Translational Medicine.* – 2022. – Vol. 1, No. 1. – P. 54. DOI: 10.36922/gtm.v1i1.54
26. Dai X., Theobald R., Cheng H., Xing M., Zhang J. Fusion genes: A promising tool combating against cancer // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* – 2018. – Vol. 1869, No. 2. – P. 149–160. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.12.003
27. Dai Y., Liu P., He W., Yang L., Ni Y., Ma X., Du F., Song C., Liu Y., Sun Y. Genomic Features of Solid Tumor Patients Harboring *ALK/ROS1/NTRK* Gene Fusions // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 813158. DOI: 10.3389/fonc.2022.813158
28. Nadal E., Olavarria E. Imatinib mesylate (Gleevec/Glivec) a molecular-targeted therapy for chronic myeloid leukaemia and other malignancies // *Int J Clin Pract.* – 2004. – Vol. 58, No. 5. – P. 511–516. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2004.00173.x
29. Zhang H., Ma H., Yang X., Fan L., Tian S., Niu R., Yan M., Zheng M., Zhang S. Cell Fusion-Related Proteins and Signaling Pathways, and Their Roles in the Development and Progression of Cancer // *Front Cell Dev Biol.* – 2022. – Vol. 9. – P. 809668. DOI: 10.3389/fcell.2021.809668
30. Roskoski R. Jr. ROS1 protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of ROS1 fusion protein-driven non-small cell lung cancers // *Pharmacol Res.* – 2017. – Vol. 121. – P. 202–212. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.04.022
31. Pophali P.A., Patnaik M.M. The Role of New Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia // *Cancer J.* – 2016. – Vol. 22, No. 1. – P. 40–50. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000165
32. Weiner L.M., Surana R., Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy // *Nat Rev Immunol.* – 2010. – Vol. 10, No. 5. – P. 317–327. DOI: 10.1038/nri2744
33. Teillaud J. Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC). B: *Encyclopedia of Life Sciences*, 2012. DOI: 10.1002/9780470015902.a0000498.pub2
34. Lutterbuese R., Raum T., Kischel R., Hoffmann P., Mangold S., Rattel B., Friedrich M., Thomas O., Lorenczewski G., Rau D., Schaller E., Herrmann I., Wolf A., Urbig T., Baeuerle P.A., Kufer P. T cell-engaging BiTE antibodies specific for EGFR potently eliminate KRAS- and BRAF-mutated colorectal cancer cells // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol. 107, No. 28. – P. 12605–12610. DOI: 10.1073/pnas.1000976107
35. Patel D., Bassi R., Hooper A., Prewett M., Hicklin D.J.,

- Kang X. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab inhibits EGFR/HER-2 heterodimerization and activation // *Int J Oncol.* – 2009. – Vol. 34, No. 1. – P. 25–32.
36. Li S., Schmitz K.R., Jeffrey P.D., Wiltzius J.J., Kussie P., Ferguson K.M. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab // *Cancer Cell.* – 2005. – Vol. 7, No. 4. – P. 301–311. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.03.003
 37. Zahavi D., Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy // *Antibodies.* – 2020. – Vol. 9, No. 3. – P. 34. DOI: 10.3390/antib9030034
 38. Di Gaetano N., Cittera E., Nota R., Vecchi A., Grieco V., Scanziani E., Botto M., Introna M., Golay J. Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab *in vivo* // *J Immunol.* – 2003. – Vol. 171, No. 3. – P. 1581–1587. DOI: 10.4049/jimmunol.171.3.1581
 39. Racila E., Link B.K., Weng W.K., Witzig T.E., Ansell S., Maurer M.J., Huang J., Dahle C., Halwani A., Levy R., Weiner G.J. A polymorphism in the complement component C1qA correlates with prolonged response following rituximab therapy of follicular lymphoma // *Clin Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14, No. 20. – P. 6697–6703. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0745
 40. Gül N., Babes L., Siegmund K., Korthouwer R., Bögels M., Braster R., Vidarsson G., ten Hagen T.L., Kubes P., van Egmond M. Macrophages eliminate circulating tumor cells after monoclonal antibody therapy // *J Clin Invest.* – 2014. – Vol. 124, No. 2. – P. 812–823. DOI: 10.1172/JCI66776
 41. Wallace P.K., Howell A.L., Fanger M.W. Role of Fc gamma receptors in cancer and infectious disease // *J Leukoc Biol.* – 1994. – Vol. 55, No. 6. – P. 816–826. DOI: 10.1002/jlb.55.6.816
 42. Minard-Colin V., Xiu Y., Poe J.C., Horikawa M., Magro C.M., Hamaguchi Y., Haas K.M., Tedder T.F. Lymphoma depletion during CD20 immunotherapy in mice is mediated by macrophage FcgammaRI, FcgammaRIII, and FcgammaRIV // *Blood.* – 2008. – Vol. 112, No. 4. – P. 1205–1213. DOI: 10.1182/blood-2008-01-135160
 43. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Fcgamma receptors as regulators of immune responses // *Nat Rev Immunol.* – 2008. – Vol. 8, No. 1. – P. 34–47. DOI: 10.1038/nri2206
 44. Clynes R.A., Towers T.L., Presta L.G., Ravetch J.V. Inhibitory Fc receptors modulate *in vivo* cytotoxicity against tumor targets // *Nat Med.* – 2000. – Vol. 6, No. 4. – P. 443–446. DOI: 10.1038/74704
 45. de Weers M., Tai Y.T., van der Veer M.S., Bakker J.M., Vink T., Jacobs D.C., Oomen L.A., Peipp M., Valerius T., Slootstra J.W., Mutis T., Bleeker W.K., Anderson K.C., Lokhorst H.M., van de Winkel J.G., Parren P.W. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 186, No. 3. – P. 1840–1848. DOI: 10.4049/jimmunol.1003032
 46. Vermi W., Micheletti A., Finotti G., Tecchio C., Calzetti F., Costa S., Bugatti M., Calza S., Agostinelli C., Pileri S., Balzarini P., Tucci A., Rossi G., Furlani L., Todeschini G., Zamò A., Facchetti F., Lorenzi L., Lonardi S., Cassatella M.A. slan⁺ Monocytes and Macrophages Mediate CD20-Dependent B-cell Lymphoma Elimination via ADCC and ADCP // *Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78, No. 13. – P. 3544–3559. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2344
 47. Umaña P., Jean-Mairet J., Moudry R., Amstutz H., Bailey J.E. Engineered glycoforms of an antineuroblastoma IgG1 with optimized antibody-dependent cellular cytotoxic activity // *Nat Biotechnol.* – 1999. – Vol. 17, No. 2. – P. 176–180. DOI: 10.1038/6179
 48. Davies J., Jiang L., Pan L.Z., LaBarre M.J., Anderson D., Reff M. Expression of GnTIII in a recombinant anti-CD20 CHO production cell line: Expression of antibodies with altered glycoforms leads to an increase in ADCC through higher affinity for FC gamma RIII // *Biotechnol Bioeng.* – 2001. – Vol. 74, No. 4. – P. 288–294.
 49. Shields R.L., Lai J., Keck R., O'Connell L.Y., Hong K., Meng Y.G., Weikert S.H., Presta L.G. Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human Fc gamma RIII and antibody-dependent cellular cytotoxicity // *J Biol Chem.* – 2002. – Vol. 277, No. 30. – P. 26733–26740. DOI: 10.1074/jbc.M202069200
 50. Liu Z., Gunasekaran K., Wang W., Razinkov V., Sekirov L., Leng E., Sweet H., Foltz I., Howard M., Rousseau A.M., Kozlosky C., Fanslow W., Yan W. Asymmetrical Fc engineering greatly enhances antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) effector function and stability of the modified antibodies // *J Biol Chem.* – 2014. – Vol. 289, No. 6. – P. 3571–3590. DOI: 10.1074/jbc.M113.513366
 51. Maloney D.G., Grillo-López A.J., White C.A., Bodkin D., Schilder R.J., Neidhart J.A., Janakiram N., Foon K.A., Liles T.M., Dallaire B.K., Wey K., Royston I., Davis T., Levy R. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma // *Blood.* – 1997. – Vol. 90, No. 6. – P. 2188–2195.
 52. Mendelsohn J. The epidermal growth factor receptor as a target for therapy with antireceptor monoclonal antibodies // *Semin Cancer Biol.* – 1990. – Vol. 1, No. 5. – P. 339–344.
 53. Rimawi M.F., Schiff R., Osborne C.K. Targeting HER2 for the treatment of breast cancer // *Annu Rev Med.* – 2015. – Vol. 66. – P. 111–128. DOI: 10.1146/annurev-med-042513-015127
 54. Ellis L.M., Hicklin D.J. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity // *Nat Rev Cancer.* – 2008. – Vol. 8, No. 8. – P. 579–591. DOI: 10.1038/nrc2403
 55. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // *Nat Rev Cancer.* – 2012. – Vol. 12, No. 4. – P. 252–264. DOI: 10.1038/nrc3239
 56. Anderson A.C., Joller N., Kuchroo V.K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation // *Immunity.* – 2016. – Vol. 44, No. 5. – P. 989–1004. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.05.001

АВТОРЫ

Куркин Денис Владимирович – доктор фармацевтических наук, доцент, директор Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

Осадченко Назар Андреевич – кандидат

медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории «Оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы», Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7398-2186. E-mail: n.a.osadchenko@gmail.com

Макарова Анастасия Руслановна – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории

экономики и фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-5116-2240. E-mail: agliulova34@gmail.com

Галкина Дарья Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры медицинской и фармацевтической химии, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0270-2888. E-mail: skretti@hotmail.com

Бакулин Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, руководитель Межкафедрального научно-образовательного центра фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4694-3066. E-mail: mbfdoc@gmail.com

Шаталова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7311-4549. E-mail: shov_med@mail.ru

Стрыгин Андрей Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фундаментальной биологии и медицины, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6997-1601. E-mail: drumsav@mail.ru

Петров Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ; заслуженный деятель науки РФ; заслуженный врач РФ; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

Маринчева Ольга Викторовна – кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией экономики и фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4333-322X. E-mail: ovivanova134@mail.ru

Горбунова Юлия Васильевна – кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией фармации, фармакологии, фармакогнозии, фармацевтической технологии и химии, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6416-0500. E-mail: yvgorbunova@yandex.ru

Колосов Юрий Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по учебной работе, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1506-2565. E-mail: tronk79@gmail.com

Заборовский Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7923-9916. E-mail: azabor@mail.ru

Юнина Дина Владимировна – преподаватель кафедры фармакологии лечебного факультета, Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н.А. Семашко, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8901-9557. E-mail: yunina_dv@rosunimed.ru

Корянова Ксения Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации ФПО ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Морковин Евгений Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7119-3546. E-mail: e.i.morkovin@gmail.com

Джавахян Марина Аркадьевна – доктор фармацевтических наук, доцент, заместитель директора по внедрению и разработке, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2673-6203. E-mail: akopovamarina13@mail.ru

Зверева Валентина Игоревна – кандидат фармацевтических наук, зав. лабораторией разработки и внедрения инновационных лекарственных средств, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5274-3736. E-mail: valentinca1988@mail.ru

Драй Роман Васильевич – кандидат медицинских наук, директор ЗАО «Фарм-Холдинг». ORCID ID: 0000-0003-4594-6097. E-mail: roman.drai@geropharm.com

Макаренко Игорь Евгеньевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; руководитель медицинского департамента, ЗАО «Фарм-Холдинг». ORCID ID: 0000-0003-2308-0608. E-mail: Igor.Makarenko@geropharm.com

Шуваева Анна Сергеевна – менеджер по взаимодействию с органами государственной власти и доступу на рынок ООО «Герофарм»; младший научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6586-7148. E-mail: annaxo@mail.ru