

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИННОВАЦИИ В ФАРМАКОЛОГИИ

ДИРЕКТОР ФГБУ
«НИИ ФАРМАКОЛОГИИ
ИМЕНИ В.В. ЗАКУСОВА»

РАМН

Сергей Борисович
Середенин



Совершенствование фармакотерапии – важная задача современной медицины. Достижения медико-биологических наук на рубеже XX и XXI веков сравнимы с изменившимися мироустройством открытиями физики в минувшем столетии. Они определяют новые цели и возможности в лечении распространенных сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных заболеваний, расстройств эндокринной и иммунной систем. Стала понятной необходимость регулярно обновлять набор антибиотиков и противовирусных препаратов в связи с возникновением устойчивых штаммов. Раскрываются механизмы токсикоманий, ведущих к асоциальному поведению, преступности и смерти. В решении этих проблем ключевую роль могут сыграть фармакологические разработки, завершающиеся созданием и внедрением новых, более эффективных и менее токсичных лекарств.

С другой стороны, огромный арсенал существующих средств фармакотерапии необходимо применять рационально, с учетом индивидуальной чувствительности. К сожалению, лекарственные осложнения, вызванные побочными действиями, также относятся к одной из ведущих причин смертности.

Очевидно, что обе проблемы требуют фундаментальных фармакологических исследований. Именно фармакологические подходы определяют возможность трансформировать достижения физиологии и патофизи-

ологии, биохимии, генетики и других фундаментальных направлений науки в конечные инновационные продукты – лекарственные средства, а в клинической фармакологии – в разработку индивидуальных методов лечения.

Условно фармакологическую разработку можно разделить на три этапа: поисковый, доклинический и клинический. Первый этап – наиболее сложный – состоит в определении мишени фармакологического воздействия и в выборе экзогенных соединений – регуляторов, на основе которых перспективно создание лекарства. Этот этап включает патофизиологические, биохимические, генетические исследования с выявлением изменений механизмов регуляции, определяющих патологическое состояние, и конкретной мишени в системе установленного механизма, рецептора, ионного канала, фермента, шаперона, элементов генетического аппарата и пр., подлежащих фармакологическому воздействию. Одновременно современными методами биоинформатики, компьютерного конструирования на основе данных о связывающих участках мишени, установленных рентгеноструктурным и другими методами анализа, формируется концепция экзогенного регулятора. Осуществляется синтез соединений, эффективность которых оценивается в опытах *in vitro* и *in vivo*. В отличие от других направлений фундаментальных исследований, поисковый этап фармакологической разработки ведет к нахождению веществ, для которых должны быть выявлены преимущества перед существующими лекарствами либо по спектру фармакологической активности, либо по избирательности и эффективности, либо по безвредности.

Для оригинальных соединений особенно важна токсикологическая характеристика, основанная на принципах лекарственной токсикологии, что предусматривает определение эффективных и токсичных доз, описание картины токсичности. Принимая во внимание, что лишь в редких случаях фармакологический препарат влияет на одну мишень, необходимо уже на поисковом этапе учитывать возможность мультитаргетного действия, получить информацию о спектре рецепторных и других

взаимодействий отобранного соединения, фармакологическими и токсикологическими методами оценить риски побочных действий. На поисковом этапе следует определить возможные способы введения отобранного соединения, что должно быть подтверждено экспериментальным фармакокинетическим исследованием. Таким образом, поисковый этап завершается выбором соединений – кандидатов для доклинического исследования.

На втором этапе в доклиническом исследовании проводится углубленное изучение фармакологических свойств с определением дозовых и временных зависимостей эффектов при однократном и курсовом применении с использованием адекватных моделей, необходимых и достаточных экспериментальных методов. Дополняются представления о механизмах фармакологического влияния. Подробно исследуется фармакокинетика и метаболизм препарата. Синтезируются продукты биотрансформации, характеризуется их фармакологическая активность. Анализируется взаимодействие соединения с метаболизирующими системами с учетом их генетической гетерогенности, способности к индукции и ингибированию, что необходимо для последующих рекомендаций по индивидуальному применению, по сочетанной фармакотерапии.

Экспериментально изучается возможность кумуляции, развития толерантности, зависимости, синдрома отмены.

В доклинический этап включаются химико-фармацевтические работы, создание регламентов синтеза субстанции, выбор и изготовление лекарственной формы, разработка аналитических методов для субстанции и лекарственной формы, необходимой научно-технической документации. Выполняется наработка препарата для фармакологических и токсикологических исследований. После выбора лекарственной формы определяются фармакокинетические параметры биодоступности, характеризуются процессы распределения и выведения исходного вещества и его метаболитов при избранных путях введения.

Значительным и крайне важным разделом доклинических исследований является токсикологическая оценка препарата. Определяются параметры острой и хронической токсичности, влияние на все физиологические системы организма, выявляются возможные морфологические изменения в органах и тканях, сдвиги биохимических показателей. Специальные исследования направлены на оценку мутагенности, канцерогенности, эмбриотоксичности, влияния на иммунную систему.

На доклиническом этапе также необходимо с использованием комплекса информативных методов сравнить фармакологические эффекты отобранных соединений с лучшими из существующих лекарств, используемых в фармакотерапии в соответствующих целях, для доказательства преимуществ.

В зависимости от типа действия нового препарата, предполагаемых сроков его применения дизайн доклинического исследования может быть неодинаков. Однако итогом в любом случае является заключение об эффективности, ожидаемых на основе полу-

ченных экспериментальных данных преимуществах и безвредности разрабатываемого продукта в рекомендованном диапазоне доз.

Следующий этап – клинические исследования – в свою очередь разделяется на три стадии. На первой оценивается переносимость препарата и его фармакокинетика на здоровых добровольцах. На второй стадии подтверждают экспериментально установленную эффективность препарата и выявляют особенности его действия на ограниченном контингенте больных с определенной патологией (одно из самых важных решений в этот период – выбор эффективных доз). Третья стадия – расширенное клиническое исследование, в котором доказываются эффективность и преимущества нового средства перед референтными лекарствами.

При положительных результатах клинических исследований фармакологическая разработка завершается регистрацией нового лекарственного средства и утверждением инструкции по его применению.

Краткое описание основных этапов фармакологической разработки приводится для того, чтобы обсудить, как обеспечить ее инновационность. Прежде всего следует отметить, что ни один из этапов не может быть алгоритмирован. Элемент фундаментального поиска, очевидный в начале работы, имеет место на доклиническом и клиническом этапах.

Мировая практика показывает, что первый поисковый этап выполняется преимущественно в академических учреждениях, университетах, институтах в зависимости от сложившейся в стране системы научных исследований за счет государственного финансирования – прямого или по грантам. Выявление кандидатных соединений и их патентная защита позволяют образовывать отдельную группу исследователей, выполняющих доклинические и частично клинические исследования. Такие группы также финансируются сформировавшими их академическими учреждениями, однако уже на этом этапе к разработке присоединяются компании, чаще всего венчурные, внося свой финансовый вклад. При достижении перспективных результатов на второй стадии клинических исследований разработка может быть акцептирована крупной фармацевтической компанией, которая обычно после успешного завершения третьей стадии клинических исследований либо в ее рамках проводит широкомасштабные международные мультицентровые исследования на чрезвычайно широких контингентах больных, что наряду с научными имеет и коммерческие цели. Большая компания организует производство и маркетинг состоявшегося продукта. Взаимоотношения между академическими, венчурными и конечными производящими структурами определяются законодательством страны, основаны на праве владения интеллектуальной собственностью и установленных правилах ее коммерциализации, мотивирующих всех участников процесса, а в особенности реальных авторов изобретения к инновационной деятельности.

Другой блок инновационных разработок лекарств формируют транснациональные фармацевтические компании, имеющие крупные научные центры. Пос-



ледние способны выполнить разработку от идеи до конечного продукта собственными силами, тем не менее редко без кооперации с академическими учреждениями. Такие фирмы имеют достойное кадровое обеспечение, материальную базу, а декларируемые ими расходы на цикл создания лекарственного средства достигают 2 млрд долларов. Однако, как уже было отмечено, основные затраты направляются на широкомасштабные клинические исследования. Такая организация работы приводит к появлению очень дорогих лекарств.

Большую роль в разработке фармакологических средств в мировой практике играют учреждения, специализирующиеся на заказных исследованиях, например по анализу рецепторного взаимодействия, проведению токсикологических исследований и др. Обычно такие предприятия аккредитованы ведущими регистрационными системами США, Европейского союза. Таким образом, можно констатировать, что успех инновационной деятельности определяет взаимодействие государственных и предпринимательских структур.

На современном этапе экономического развития в нашей стране отсутствуют крупные фармацевтические компании, способные собственными силами организовать полный цикл фармакологических исследований. Имеющийся опыт показывает, что отечественная фарминдустрия готова к взаимодействию с академическим сектором при наличии практически готового продукта, коммерческие перспективы которого определены с большой вероятностью. В качестве единичных, но успешных примеров более раннего вхождения бизнес-структур в проект можно привести взаимодействие ряда связанных с компанией «Фармстандарт» фирм с учреждениями РАН и РАМН.

Можно предположить, что такая ситуация обусловлена многолетним дефицитом производимых в стране лекарств, в связи с чем коммерческие интересы компаний пока удовлетворяются продукцией дженериков. Очевидно, что насыщение рынка воспроизведенными препаратами изменит вектор интересов фармацевтических компаний в сторону инноваций. Со временем более востребованными станут академические разработки и будут созданы научные отделы при предприятиях фарминдустрии.

На сегодняшний день мощный стимул к созданию отечественных инновационных лекарств дала Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». В инновационном разделе программа успешно наполняется проектами, многие из которых перспективны для внедрения в медицинскую практику. Программа финансирует доклинические и клинические этапы фармакологической разработки, что, безусловно, приблизит понимание значимости создаваемых продуктов потенциальными производителями. Вместе с тем более ясным становится недостаток поисковых фармакологических исследований. Субъективный анализ проектов, поступающих в программу, позволяет констатировать, что лишь часть из них обоснована полноценными научными дан-

ными. Поэтому при государственном финансировании актуализируются этические вопросы, касающиеся разработчиков. Перспективные разработки выполняются преимущественно в учреждениях Минздрава России, ФМБА России, РАН и РАМН, в некоторых биотехнологических компаниях. Но большое число предложений в программу поступает от вновь образованных структур, не имеющих подготовленных специалистов-фармакологов. Часто это старые, не нашедшие внедрения в СССР продукты, либо родственные известным лекарствам соединения, либо новые лекформы с недоказанным превосходством. Весьма ценно, что руководители Минпромторга России создали высококвалифицированный экспертный совет, который обеспечивает высокое качество проектов, рекомендуемых к конкурсу.

Программа включает уже готовые к доклиническим исследованиям разработки. Цель этой меры заключается в скорейшем насыщении рынка отечественными лекарствами.

Сейчас требуется очень много проектов, осуществление которых действительно внесет вклад в совершенствование фармакотерапии. И здесь очевиден пробел, поскольку первый – наиболее важный и сложный – поисковый этап не востребован фармацевтическими компаниями, не финансируется на необходимом уровне государственными структурами. Таким образом, дефицит значимых фармакологических разработок, который фиксируется сегодня во всем мире, в наших условиях усугубляется крайне низким обеспечением фундаментальных фармакологических исследований. Последнее определяет сложные кадровые проблемы из-за недостаточной подготовки специалистов, несоответствие между выполняемой работой и оплатой труда, недостаток материальной базы, приборов, реактивов, экспериментальных моделей, что ведет к отставанию отечественной науки в целом и фармакологии в частности. По каждому из этих вопросов может быть проведен отдельный анализ. Но дело не только в финансировании. Много ограничений возникает из-за бюрократических проблем. Для иллюстрации можно привести лишь один пример. Анализ взаимодействия лигандов (веществ) с σ_1 -рецептором, новой перспективной фармакологической мишенью, требует использования стандартного H^3 -лиганда пентазоцина. Для работы необходимо микроколичество соединения, оно применяется в многочисленных лабораториях мира. Однако соединение, в соответствии с отечественными нормативными документами, относится одновременно к радиоактивным и наркотическим. Вопрос о его приобретении не решается. Как результат – возникает невозможность разработки лекарственных средств нового класса. По-видимому, надо найти способы облегчения и ускорения закупок веществ для научных целей.

В целом представляется необходимой стимуляция поисковых фармакологических исследований. Например, вышеупомянутую федеральную программу финансируют Минпромторг и Минобрнауки России. При этом принцип отбора проектов обоими ведомствами сходен. Более правильным кажется, если бы первое отбирало проекты уров-



ня НИОКР, доклинические и клинические исследования, а второе – НИР, поисковые исследования. В этом случае программа приобрела бы постоянную подпитку научно обоснованными проектами. Представляется необходимым и участие Минздрава России в отборе проектов.

Ряд ограничений возникает при выполнении работ по программе в связи с утвержденными сроками проектов. Клинические исследования часто невозможно провести в отведенный период, который объективно определяется фармакотерапевтическими целями разработки, поэтому в каждом случае целесообразно иметь возможность коррекции сроков исследования, более гибких решений в сфере финансирования.

При объемном государственном финансировании инновационных проектов, прошедших экспертизу

и конкурсный отбор, следует исключить задержки в регистрационной системе Минздрава России, обусловленные иногда несущественными претензиями. Весьма полезной была бы предварительная консультация по предъявляемой документации для своевременного устранения недостатков оформления.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что инновационный процесс обеспечивается медицинской значимостью создаваемого лекарства, поскольку в условиях рыночной экономики только перспектива практического применения может быть основой для взаимодействия разработчиков с производителями. А достижение медицинской значимости невозможно без фундаментальных фармакологических исследований высокого качества.