

Белоусов Юрий Борисович

- 1963-1965 — студент-кружковец
- 1965-1967 — главный врач Ильинской участковой больницы Владимирской области
- 1967-1970 — аспирант кафедры
- 1970-1976 — ассистент кафедры
- 1976-1984 — доцент кафедры
- 1983 — доктор медицинских наук
- 1984 — по настоящее время заведующий кафедрой клинической фармакологии РГМУ
- 2002 — член-корреспондент РАМН

ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Белоусов Ю. Б.

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии (зав. — проф. Белоусов Ю.Б.), Москва

В настоящее время весьма актуальной темой для Российского здравоохранения является проблема путей развития рынка лекарственных средств. Мы должны принять решение о том, в каком направлении будет развиваться лекарственная политика, будет ли сделан акцент на применение инновационных лекарственных средств (ЛС), которые спасают или значительно меняют жизнь больного, либо будем (как это делается в развивающихся странах) использовать широко воспроизведенные, генерические лекарственные средства.

Инновационные лекарственные средства и лекарственные технологии — это новые ЛС, новые лекарственные формы или средства доставки лекарств, защищенные патентом. Как известно, от синтеза нового препарата и срока окончания действия патента проходит в среднем 35-40 лет. Таким образом, генерические воспроизведенные лекарства, как правило, морально, а иногда и с точки зрения современных знаний о развитии болезней, являются устаревшими.

Остановимся на новых технологиях создания инновационных ЛС:

- получение новых химических продуктов;
- синтез фармакологически активных метаболитов или их изомеров (известный антибиотик левофлоксацин, оксикарбоназепин — противосудорожное ЛС, эзомепрозол — ЛС для лечения язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки);
- создание новых лекарственных форм (НЛФ) с улучшенными фармакокинетическими свойствами, что позволяет принимать лекарство однократно и получать высокую поддерживающую концентрацию препарата в организме в течение длительного времени, что позволяет обеспечить соответствующий фармакотерапевтический эффект. К нашему стыду, у нас крайне мало детских лекарственных форм и нет ни одной лекарственной формы для пожилых больных. А это — особая функция фармацевтической промышленности;
- это новые средства доставки лекарств (ингаля-

ционные, назальные и трансдермальные ЛС);

- средства, получаемые биотехнологическим и биоинженерным путем.

Наконец, разработка многокомпонентных препаратов. Каждый компонент, входящий в состав комплексного препарата - это ЛС с установленной, на основании принципов медицины доказательств, эффективностью и безопасностью. Это, так называемые, мультипилли. Примером может служить фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина, самого мощного из существующих на сегодня статинов, значительно снижающих содержание липопротеидов атерогенного класса и триглицеридов. Название этого препарата *кодует* (аторвастатин и торцетрапид); препарат относится к гиполипидемическим ЛС. Препарат перераспределяет холестерин от липопротеидов низкой плотности в липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), т.е. в антиатерогенные «хорошие» липопротеиды. В ныне проводимом многоцентровом клиническом исследовании эта комбинация повышала уровень ЛПВП на 60-100%, с его появлением в клинической практике ожидается изменение течения и судьбы больных с атеросклеротическими заболеваниями и гиперлипидемиями. Еще одна хорошая комбинация: новое гиполипидемическое средство *эзотимид* (блокирует всасывание холестерина в желудочно-кишечном тракте) в комбинации с еще одним мощным статином — симвастатином (*виторин*).

Каким образом можно проследить за естественной эволюцией ЛС? Поиск, разработка, доклиническое и клиническое изучение ЛС длится 10 — 14 лет. Затем наступает внедрение инновационного ЛС или лекарственной технологии в клиническую практику и патентная защита такого продукта длится до 20 лет, как в США, так и в Европейском сообществе. Обращает на себя внимание тот факт, что на первой, второй и третьей фазах клинического изучения НЛС отсеивается 77% потенциально перспективных фармакологических соединений. И лишь только 23% изученных веществ доходит до клинической практики. По окончании срока действия патента инновационного лекарственного препарата любой производитель может воспроизводить данное лекарство — супергенерик (даже день в день, как только заканчивается срок действия патента) или несколько генериков оригинального ЛС.

Создание и выведение на рынок инновационных ЛС является очень дорогостоящим: в среднем затрачивается от 800 млн. до 1 млрд. долларов. На первом месте в мире по созданию инновационных ЛС стоят четыре фармацевтические компании, которые вкладывают огромные деньги в разработку лекарств. Так, в 2001г. компания Пфайзер затратила на новые лекарства 4,8 млрд. долларов, Глаксо Смит Кляйн - 3,8

млрд. долларов, а Санофи-Авентис за 2004 г. - 4,2 млрд. долларов.

Обращает на себя внимание и удельный вес расходов на научные разработки в различных отраслях. В США 17% вкладывается в фармацевтическую отрасль, что опережает расходы на программное обеспечение, электронику, офисное оборудование, телекоммуникации и даже на оборонную промышленность. В 2001г. В США на научные исследования и разработку лекарств фармацевтическими компаниями было затрачено 31 млрд. долларов, а в рамках государственных программ - 18 млрд. долларов. Следует подчеркнуть, что только 3 из 10 препаратов окупают расходы на их разработку и этот факт опровергает расхожее мнение о больших доходах от реализации новых лекарств.

Обращают на себя внимание темпы роста инвестиций в разработку новых препаратов: за 1970-1996 гг. было затрачено 130 млрд. долларов за 26 лет, а в 1996-2002 гг. — тоже 130 млрд. долларов, но всего за 6 лет.

Какие же проблемы стоят перед новыми инновационными ЛС или продуктами? Каждый новый продукт должен быть эффективен и безопасен для больных любого возраста и пола независимо от расовой и этнической принадлежности. Сегодня придается особое значение вопросу безопасности лекарств. Появляются все новые и более сложные, жесткие требования к безопасности и переносимости НЛС. Каждый продукт должен быть успешен на фармацевтическом рынке, т.е. препарат должен быть эффективен, помогать больным в различных странах, при различных системах распределения ЛС и различных системах здравоохранения. Каждое лекарство должно пройти экспертизу специальных медицинских органов, принимая во внимание тот факт, что фарминдустрия — самая регулируемая индустрия в мире. НЛС должно соответствовать требованиям регистрации в каждой стране.

До 2004 года во всех странах мира разработано 370 тысяч потенциальных ЛС, из них огромное количество находится на первой, второй или третьей фазе клинического изучения.

Какие же наиболее распространенные в последние 10-20 лет показания к применению новых разрабатываемых инновационных ЛС? Можно утверждать, что произошел пересмотр взглядов на проблему. Если 10 лет тому назад основные разработки в области лекарств касались сердечно-сосудистых заболеваний, то на сегодняшний день количество ЛС сердечно-сосудистого действия, находящихся в третьей фазе клинического изучения, занимает четвертое место. В основном разработки ведутся в области противоопухолевых препаратов — 119 наименований, ЛС неврологического действия — 108 наименований (преимущественно ЛС, которые должны помочь больным с неизлечимыми на сегодня неврологическими заболева-

Таблица 1
Наиболее распространенные показания к применению разрабатываемых препаратов

Показания	Количество препаратов в III фазе
Опухоли	119
Неврологические заболевания	108
Урогенитальные заболевания	63
Инфекции	60
Кардиоваскулярные заболевания	59
Заболевания ЖКТ	58
Воспаление	57
Заболевания дыхательных путей	45
Прочие*	200

Примечание:*прочие: заболевания кожи, гематологические заболевания, мышечно-скелетные расстройства, эндокринные нарушения, клинические проявления, симптомы и патологические состояния, метаболические нарушения, иммунологические нарушения.

ниями: рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.) (табл. 1).

Какие же наиболее распространенные механизмы действия разрабатываемых ЛС? В первую очередь – это ингибиторы различных энзимов и их подклассов; сегодня разработано 77 различных иммуномодуляторов, агонистов различных рецепторов, антагонистов и агонистов нейротрансмиттеров и т.д. (табл. 2).

Что дают на сегодняшний день обществу инновационные ЛС и технологии? Об этом свидетельствуют цифры заболеваемости и смертности от наиболее распространенных заболеваний по годам. Леталь-

ность в США на 100 тысяч населения в 1920 году и через 77 лет: от пневмонии умирало 15 больных на 100 тысяч населения, на сегодняшний день – смертность ниже одного, т.е. ежегодно спасается 37,5 тысяч жизней, благодаря внедрению современных антибактериальных препаратов. От сифилиса спасается 42,5 тысячи больных. Особенно демонстративны данные по лечению туберкулеза: если количество смертей в 1920 году на 100 тысяч населения составляло 118, то к 2000 году смертность стала ниже единицы на то же количество населения, несмотря на различные перипетии, связанные с туберкулезной палочкой. Внедрение вакцин против дифтерии, кори и коклюша также привело к значительному снижению смертности. В целом сегодня спасается 295 000 жизней в год (табл.3).

Какие же экономические преимущества внедрения инновационных ЛС? Внедрение современных сахароснижающих препаратов в США привело к экономии и выгоде в год, равный 1,2-1,6 миллиарда долларов. Применение современных противораковых препаратов для лечения острого лейкоза – экономия 1 миллиард долларов за счет продления трудоспособного возраста этих больных. Специфический препарат для лечения хеликобактерной инфекции сэкономил 760 миллионов долларов в год. Внедрение препаратов лития, которые у нас плохо распространены и практически не используются, дает экономию 7 миллиардов долларов в год. Применение современных нейрорепарантов и антипсихотиков – 148 миллиардов долларов ежегодно, включая прямые и косвенные расходы (табл. 4).

Таблица 2

Наиболее распространенные механизмы действия разрабатываемых препаратов

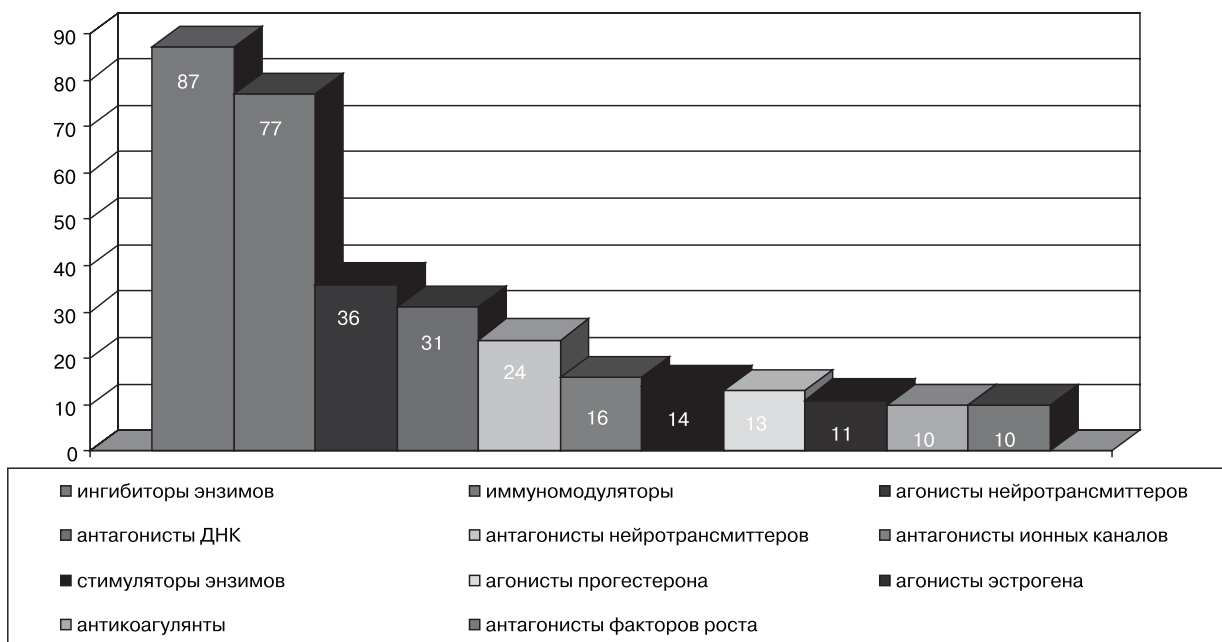


Таблица 3

Эффект от внедрения инновационных средств для общества

Заболевание	К-во смертей в 1920 г.	К-во смертей в 1997 г.	К-во спасенных жизней в год
Пневмония	15	<1	37,500
Сифилис	17	<1	42,500
Коклюш	13	<1	32,500
Дифтерия	15	<1	37,500
Корь	8.5	<1	21,250
Туберкулез	118	<1	295,000

Примечание: + - на 100 000 населения.

Какие же новые ЛС и технологии внедряются сегодня для лечения и профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний? Заслуживают представления четыре новых, чрезвычайно интересных препарата как по механизму действия, так и по перспективе их развития. В первую очередь, это *римо-набант* (акомплиа, «Санофи-Авентис») — препарат, который используется в качестве профилактического средства при гиперлипидемии, ожирении и курении. Это — общие основные модифицируемые факторы риска, которые свойственны больным сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом типа 2. При метаболическом синдроме и сахарном диабете типа 2 рекомендуется использование *мураглинизара* — как для первичной и вторичной профилактики, так и для лечения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Известно, что перед тем как возникает коронарный тромбоз или тромбоз мозговых артерий в атеросклеротической бляшке обнаруживается острый воспалительный процесс, возможно, микробной этиологии. Разработано ЛС под кодовым названием SB 480848 («Глаксо Смит Кляйн»), которое блокирует воспаление и формирование атеросклеротической бляшки и, тем самым, предотвращает тромботические осложнения.

Наконец, синтезирован синтетический *экзертецин*, который стимулирует секрецию инсулина и будет широко использоваться для лечения сахарного диабета типа 2 и ожирения.

Огромный пул современных ЛС — это инновационные препараты, которые получают биотехнологи-

ческим путем. Ряд человеческих моноклональных антител находится на третьей стадии клинического изучения или внедряется в клиническую практику; это — селективный ингибитор адгезии лейкоцитов для профилактики рецидивов рассеянного склероза. Это препарат под названием *СДП- 870*, который является антителом к фрагменту опухоленекротизирующего фактора альфа. Последний высокоэффективен при ревматоидном артрите. *Луцентис* — препарат, влияющий на ангиогенез, предотвращает возрастную дегенерацию. *Редуксан* связывается со специфическими рецепторами «б» клеток и элиминирует их. Далее препарат, который блокирует протеазу, вызывающую апоптоз. На сегодняшний день — это один из специфических механизмов развития очень многих онкологических заболеваний.

В России, несмотря на плохое финансирование исследовательских работ, учеными также разрабатываются инновационные ЛС. Так, в РНКИ создано два препарата, получившие разрешение на клиническое применение. Это антиагрегант *хромон* — специфический блокатор агрегации тромбоцитов и *проурокиназа* — тромболитик. В НИИ биомедицинской химии РАМН синтезирован *фосфоглив* — гепатопротектор, который апробирован для лечения больных вирусным гепатитом С. Антиаритмик *нибенлан* создан в Институте химии лекарственных средств, которым руководит Р.Г.Глушков. Психотропные средства афобазон, карбоксин и ноофен синтезированы в Институте фармакологии РАМН, которым руководит С.Б.Середенин. Нейропротектор *семакс*, который эффективен при остром нару-

Таблица 4

Экономические преимущества внедрения инновационных препаратов

Заболевание	Лечение	Выгода
Диабетическая ретинопатия и слепота	Глюкозоснижающие препараты	\$1,2-1,6 миллиарда (экономия на пособиях за инвалидность)
Острый лимфобластный лейкоз	Противораковые препараты	\$1 миллиард за счет продления трудоспособного возраста
Язвенная болезнь	Специфичные препараты для <i>H. pylori</i>	\$760 миллионов за счет экономии на лечении
Маниакально-депрессивные состояния	Препараты лития	\$7 миллиардов в год
Шизофрения	Нейролептики (антипсихотики)	\$148 миллиардов ежегодно (включая прямые и не прямые затраты)

шении мозгового кровообращения, синтезирован четырьмя институтами.

Следует остановиться на роли современных лекарственных технологий - в частности, статинов, в течении и исходе церебро- и кардиоваскулярных заболеваний. Самый мощный препарат этого ряда — *аторвастатин* достоверно снижает общую смертность на 43%, коронарную смертность - на 47%, нефатальный инфаркт миокарда - на 59%, инсульт - на 47%. Это огромное достижение в плане лечения кардиоваскулярных заболеваний. Результаты исследования АЛЪЯНС, включавшее 15 тысяч больных, показали, что аторвастатин снижает риск возникновения инфаркта миокарда на 47%. Исследование КАРС, куда вошло огромное количество больных сахарным диабетом типа 2, показало, что аторвастатин снижает на 39% частоту острых коронарных катастроф и на 49% - развитие инсультов.

В последние годы департамент лекарственной политики ВОЗ предлагает ввести термин «фармацевтическая ниша», тем самым определяя недостаток или отсутствие лекарств для лечения особо значимых в социальном и общественном отношении лекарств. В этой концепции лекарственной отрасли присутствуют скепсис и нежелание крупных фармацевтических гигантов финансировать новые разработки в области лекарств, как дорогостоящие, неэффективные и непредсказуемые по клиническим и экономическим затратам. Примером может быть последний скандал с селективными ингибиторами ЦОГ 2 (*рофекоксиб*), которые повышали смертность от острых коронарных и цереброваскулярных расстройств при длительном применении.

В этой связи крупные компании отказываются вкладывать деньги в разработку столь необходимых для медицины разработок в области антибиотиков. Однако примером воздействия медицинской общест-венности на компании явилось предложение Американского общества инфекционных болезней конгрессу США. Суть этих предложений сводится к утверждению независимой комиссии по приоритетным антибиотикам (аналогичной существовавшему в России Межведомственному совету по антибиотической политике, возглавляемому академиком РАМН С.М. Навашиним); созданию нового типа продления патента на другой препарат, если компания разрабатывает новый антибиотик и инвестирует прибыль от разрешенного к применению препарата в новый антибиотический проект, обеспечению налоговых льгот для разработчика инноватора-антибиотика и созданию страховых гарантий. В 2005г. FDA представил концепцию дальнейшего развития современных биомедицинских исследований:

- проведение фундаментальных исследований (basis research), которые направлены на изучение ос-

новных биологических процессов с целью понимания механизмов заболевания;

- развитие прикладных исследований (translational research), где применяют фундаментальные концепции в клинической практике, и внимание фокусируется на конкретных заболеваниях или терапевтических областях;

- стимуляция методологических исследований (critical path research), направленных на оптимизацию экспертной оценки путем внедрения новых методов оценки (эффективности, безопасности, качества) инновационных продуктов.

По мнению FDA: методологические исследования призваны срочно решить задачу внедрения новых методов и концепций оценки инновационных продуктов. В области методологических исследований внедрить:

- новые аналитические методы;
- стандарты (GLP, GCP, GMP, etc.);
- методики компьютерного моделирования;
- биологические маркеры (surrogate endpoints, biomarkers);

- оцениваемые параметры в клиническом исследовании (clinical trial endpoints);

- новые технологии (Imaging Technologies);

- промежуточные стандарты для новейших технологий (Interim Standards).

Намечены пути снижения стоимости инновационных исследований, а именно:

- повысить процент успешных продуктов на фазе КИ и принимать решения о прекращении разработки на ранних фазах; снизить себестоимость проведения исследований;

- увеличить скорость работы регуляторных органов за счет дополнительных ресурсов и оптимизации процессов;

- регуляторным органам активно внедрять новые методы оценки эффективности и безопасности новых продуктов (conditional approval, fast track route, «one only controlled trial» approach, safety assessment by post-registration PMS studies, new surrogate endpoints, compassionate use).

Европейская директива гласит: новые регуляторные требования в странах ЕС по проведению клинических исследований должны были вступить в силу 1 мая 2004 года.

Внедрение европейской директивы 2001/20/ЕС в законодательства стран ЕС: на сентябрь 2004 г. 17 стран приняли соответствующие законы, 3 страны (Венгрия, Латвия, Эстония) их приняли частично, а в 2 странах (Голландия, Литва) проект закона находится на рассмотрении в парламентах этих стран.

Что нового несет Европейская директива? Все клинические исследования (включая академические исследования и КИ первой фазы) требуют раз-

решения как Этического комитета, так и регуляторного органа страны в установленном порядке. Подача заявки в оба органа может идти параллельно. Правила GCP (надлежащая клиническая практика) приобрели обязательный характер. Это означает, что соблюдение этих правил будет проверяться со стороны государства в виде GCP инспекций. Несоблюдение правил GCP влечет за собой административные и другие наказания. По директиве ЕС, работа Этических комитетов (ЭК) теперь регламентируется государственным законодательством. Для всех ЭК установлен предельный срок в 60 дней для рассмотрения заявки на исследование. Работа ЭК будет проверяться со стороны государства в виде

GCP инспекций. Для многоцентровых исследований законом предусмотрено получение разрешения только одного ЭК. Требования GMP (надлежащая производственная практика) обязательны к выполнению для всех видов исследуемого продукта. Требования GMP в полном объеме применимы к производству и импорту исследуемого препарата, включая третьи страны. Контроль со стороны государства осуществляется путем GMP инспекций. Все страны ЕС обязаны в конце каждого года подавать в уполномоченный орган сводный отчет о подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакциях (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions).