



Инновационные лекарственные средства XXI века

А.Г. Чучалин

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

В последние годы ведется активная работа по разработке и внедрению новых лекарственных средств (ЛС) при принципиально новой организации научных исследований, основанных на изучении генома человека. При разработке нового поколения ЛС основное внимание уделяется прежде всего группе хронических неинфекционных заболеваний, среди которых преобладают сердечно-сосудистые, онкологические и бронхолегочные заболевания. Возросла роль фундаментальных исследований по поиску биологических «мишеней» и разработке молекул целевого назначения. Появляются новые ре-

гуляторы липидного обмена, антикоагулянты и фибринолитические препараты. Широко внедряется в практику терапия моноклональными антителами, которые рассматриваются как таргетные (целевые) ЛС в онкологии, кардиологии, дерматологии, ревматологии, аллергологии, пульмонологии, офтальмологии. Одним из важных направлений современных научных исследований является создание орфанных ЛС. Требуются новые научные знания, основанные на фундаментальных исследованиях, которые могли бы лечь в основу создания нового поколения ЛС.

Ключевые слова: инновационные лекарственные средства, хронические неинфекционные заболевания, моноклональные антитела, таргетная терапия, орфанные лекарственные средства.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-645-648

Innovative drugs at the 21st century

A.G. Chuchalin

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

Currently, new drugs have been developed with a conceptually new research design based on human genome findings. Mainly, new drugs are intended for treatment of chronic non-infectious diseases, primarily, cardiovascular diseases, malignancies and respiratory diseases. One of the fundamental research directions is searching for target molecules including lipid metabolism regulators, anticoagulants, fibrinolytics, and monoclonal antibodies. The former are considered as target therapy in cardiology, dermatology, oncology, rheumatology, allergology, pulmonology, ophthalmology, etc. Another important direction is development of orphan drugs. Further basic knowledge is needed for development of new drug generations.

Key words: innovative drugs, chronic non-infectious diseases, monoclonal antibodies, target therapy, orphan drugs.

Ожидаемая продолжительность жизни человека в ближайшие 20–30 лет превысит 100-летний рубеж. Данный научный прогноз основан на достижениях, которые окажут существенное влияние на качество жизни человека. Такого рода научные исследования связаны с разными областями знаний – информационными технологиями, новыми альтернативными методами энергетики, системами транспортных коммуникаций, технологиями по сохранению окружающей среды и многими другими. В настоящее время наблюдается беспрецедентная научная активность по разработке и внедрению нового поколения лекарственных средств (ЛС). Достаточно сказать, что в 2015 г. число клинических исследований I, II и III фаз превысило 190 000. Практически все научные центры мира в той или иной степени являются участниками этого процесса. Объем проводимых клинических исследований действительно поражает воображение, при том что каждый год число этих исследований продолжает возрастать. Следует сказать, что для того чтобы провести клиническое исследование, должна изначально появиться теория по разработке новой молекулы, которая, возможно, в будущем станет новым ЛС. Таким образом, XXI век потребовал принципиально новой организации на-

учных исследований. Как никогда возросла историческая роль фундаментальных исследований по поиску биологических «мишеней» и разработке молекул целевого назначения, способных эффективно и безопасно вмешиваться в патобиологический процесс. Стремительное развитие технологий в области конструирования новых ЛС основано на достижениях в первую очередь в исследовании генома человека и современных знаний в области протеома, липидома и микробиома, которые тесно связаны с результатами исследований по геному человека. Те или иные направления в значительной степени вытекают из современных исследований генома человека.

Современная медицинская наука исходит из принципа четырех «П»: профилактика, прогноз, перцепция и персонализация – понятий, которые предьявляются к созданию ЛС нового поколения.

Таким образом, научный прогноз в увеличении средней ожидаемой продолжительности жизни человека основан на многих направлениях современной науки, но, пожалуй, центральное место занимает создание новых ЛС, с помощью которых можно было эффективно и безопасно осуществить первичную, вторичную и третичную профилактику социально значимых заболеваний. Приоритетным

направлением в разработке нового поколения ЛС принадлежит группе хронических неинфекционных заболеваний (ХНЗ). Согласно стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на долю ХНЗ приходится > 50 % всех смертельных исходов. Научный прогноз свидетельствует о том, что в ближайшие 20 лет доля ХНЗ в структуре смертности вырастет до 65–70 %, т. е. формируется своеобразная эпидемия ХНЗ. В рубрику ХНЗ входят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая сосудистые заболевания головного мозга, рак, сахарный диабет 2-го типа (СД-2) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Если экстраполировать стратегию ВОЗ на Российскую Федерацию, то демографические показатели сегодняшней российской действительности свидетельствуют о чрезвычайной актуальности концепции ХНЗ для нашей страны.

У истоков формирования концепции эпидемиологии неинфекционных заболеваний стоял академик РАН *Н.Н.Блохин*, который впервые в мире инициировал сессию Академии медицинских наук СССР по проблеме эпидемиологии ХНЗ, состоявшуюся под его председательством. На основании данных материалов в ВОЗ был сделан доклад, который в определенной степени позволил современному руководству ВОЗ сформировать стратегию по борьбе с ХНЗ. С именем *Н.Н.Блохина* связаны также новые подходы по разработке противоопухолевых ЛС.

В 2014 и в 2015 гг. в Российской Федерации отмечено > 1,9 млн летальных исходов, среди которых на группу ССЗ и инсульт приходится > 1 млн. А если еще добавить > 300 тыс. смертей, связанных с раковыми заболеваниями, то становится понятно, насколько остро стоит проблема разработки современных ЛС для лечения больных с ХНЗ.

В настоящее время в области ССЗ проводится свыше 10 000 клинических исследований, по результатам анализа которых и формируются научные направления, которые в ближайшие 3–5 лет станут реальной врачебной практикой.

Одно из самых перспективных направлений, разрабатываемых в настоящее время, относится к области липидома. В этом случае необходимо сослаться на приоритетные исследования, проведенные в бывшем СССР. Безусловно, речь идет о липидно-инфильтрационной теории атеросклероза, разработанной академиком *Н.Н.Аничковым* и студентом *С.С.Халатовым*. Установлено, что природа атеросклероза связана с процессом отложения в стенке сосудов избыточного холестерина, входящего в комплекс липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Многими учеными дана высокая оценка работам *Н.Н.Аничкова*. Так, *W.Dock* проведено сравнение открытия *Н.Н.Аничкова* и *С.С.Халатова* с работами *У.Гарвея* (кровообращение) и *А.Лавуазье* (транспорт кислорода и элиминация углекислоты). *Н.Н.Аничков* и его ученики предвидели необходимость создания специализированных клиник по лечению дислипидемии. Эта идея была блестяще реализована *В.В.Кухарчуком* и *Г.А.Коноваловым*, впервые в мире осу-

ществившими специфическую иммуносорбцию при семейной гиперхолестеринемии. В настоящее время этот метод получил распространение во многих клиниках мира. Последним достижением в области липидологии является внедрение моноклональных антител против рецептора ЛПНП. Пропропротеинконвертазакексин-9 регулирует метаболизм холестерина в комплексе ЛПНП. Экспрессия рецептора приходится на поверхность гепатоцитов. Процесс ингибирования рецептора достигается за счет связывания его моноклональными антителами. В клинических исследованиях II и III фазы продемонстрирована их высокая эффективность при лечении семейной гиперхолестеринемии, а также у больных, у которых развилась резистентность липидного обмена на прием статинов. Предполагается, что область внедрения моноклональных антител, мишенью которых являются рецепторы ЛПНП, будет значительно расширена. Данная группа биологических ЛС в будущем в определенной степени станет конкурентом терапии статинами. Высказано предположение, что моноклональные антитела найдут свое применение при лечении ожирения, а также определенных форм миеломной болезни.

Таким образом, на всем протяжении предшествующего столетия инфильтративно-липидная теория атеросклероза находилась в центре многих исследований. В XXI в. сформировалась принципиально новое направление — липидомика, в рамках которого генотипированы липидные нарушения, разработана базисная терапия и внедрено в клиническую практику выделение отдельных фенотипов ССЗ. Можно прогнозировать существенное изменение практики современных кардиологических отделений. *Н.Н.Аничков* и его ученики предвидели появление клиник, в которых будет проводиться корректирующая терапия дислипидемических расстройств.

В базисной терапии при лечении ССЗ в первую очередь используются β -блокаторы, которые назначаются в качестве монотерапии или в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, тиазидовыми диуретиками. Эта группа ЛС применяется также при лечении хронической ишемии сосудов головного мозга, они назначаются в офтальмологической практике, при портальной гипертензии. В современной клинической практике проводится 1 153 клинических исследования по оценке эффективности β -блокаторов как короткого, так и пролонгированного действия при различных ситуациях. Необходимо подчеркнуть, что в отечественной фармакологической школе не уделяется достаточного внимания поиску и разработке современного поколения β -блокаторов. В то же время ЛС, регулирующие функцию β -рецепторов как агонистов, так и антагонистов β -блокаторов, являются областью не только фундаментальных исследований. Данные препараты также имеют и большое практическое значение, оказывая влияние на течение болезни, ее обострения и исход; с ними связывают снижение летальности, значительное улучшение качества жизни больного.

Когда речь заходит о преждевременной смерти, причиной которой являются ССЗ, всегда возникает вопрос о том, насколько индивидуально была подобрана медикаментозная терапия: β -блокаторы, антикоагулянты и ЛС с антиаритмическим эффектом.

Тромбозы и геморрагические осложнения всегда относятся к жизнеугрожающим состояниям. В настоящее время проводится 1 752 клинических исследования в области антикоагулянтов. Активно ведется поиск новых антагонистов витамина К: варфарин, флуиндион, асенокумарол; проводятся новые клинические исследования, направленные на изучение их эффективности и безопасности. Особая перспектива связана с внедрением в широкую клиническую практику прямых ингибиторов Ха-фактора, а также тромбина. Это новый класс антикоагулянтов, активно влияющих на гемостаз человека. Актуальной проблемой применения терапии с фибринолитическим и антикоагулянтным эффектом является оценка рисков геморрагических осложнений. И если таковые возникли, то при лечении жизнеугрожающих осложнений чрезвычайно важным является применение эффективных антидотов. Данное положение относится также к гепарину — как низкомолекулярному, так и нефракционному. В ряде клинических ситуаций может развиваться массивная кровопотеря ятрогенного характера. Так, описаны массивные кровотечения, возникшие после введения гепарина или приема современных антикоагулянтов.

Основная роль при разработке современного подхода к фибринолитической терапии принадлежит *Е.И. Чазову*. Им был разработан фибринолизин, который он испытал на себе, продемонстрировав его безопасность. Затем наступил этап интенсивной работы по применению данной группы ЛС в клинике неотложных состояний, а также по их назначению с профилактической целью. В настоящее время российские ученые ведут исследования по разработке нового поколения антикоагулянтных ЛС.

Таким образом, современная стратегия первичной, вторичной и третичной профилактики ССЗ построена на создании ЛС, конструирование которых основано на фундаментальных данных по изучению генома, протеома, липидома человека, а также молекулярно-генетических механизмов патофизиологии этой группы заболеваний. По данным ВОЗ, около 30 % смертельных исходов, причиной которых являются ССЗ, могут быть предотвращены при условии приема современных ЛС.

Интенсивные научные исследования проводятся также в области онкологии. Среди многообразной группы онкологических заболеваний особое место занимает рак легких, молочной и предстательной желез, а также колоректальный рак. В последние годы повысилась частота заболеваемости раком желудка, гепатобилиарной зоны. Предельно актуальной темой остается лейкоз и его разнообразные формы. В XXI в. лечебные алгоритмы при онкологических заболеваниях претерпели существенные изменения.

Сегодня проводятся многочисленные клинические исследования в онкологии, в частности: рака легкого — 6 044 исследования, рака молочной железы — 6 911, колоректального рака — 3 559, рака гепатобилиарной зоны — 1 748, рака предстательной железы — 3 288. Доминирующей темой в этой области является апробация моноклональных антител, которые рассматриваются как таргетные (целевые) ЛС.

Впервые моноклональные антитела в клинической практике были применены в середине 1980-х годов для лечения больных тяжелой формой бронхиальной астмы. Панель моноклональных антител против иммуноглобулина класса Е была приготовлена в институте биоорганической химии (директор — *Р.Г. Васильев*); их иммобилизация осуществлена на колонке сефадекса (*С.Н. Покровский*), а специфическая иммунсорбция — в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (*Ю.С. Лебедин, А.Г. Чучалин*). Следует отметить, что практическому применению моноклональных антител предшествовали фундаментальные исследования *Ц. Милштейна* и *Г. Келера*, показавшие прикладное назначение моноклональных антител при онкологических заболеваниях. За это открытие вместе с *Н. Джерне* им присуждена Нобелевская премия (1984). Сегодня трудно назвать область онкологических заболеваний, в которой не применялись бы моноклональные антитела. Так, при раке урогенитальной области и аденокарциноме поджелудочной железы панель моноклональных антител включает > 10 типов. Определенные успехи достигнуты при лечении рака молочной железы, легких и лимфомах. Относительно новым направлением является конструирование противораковых вакцин. Клинические исследования проведены со стимулятором TF-3512676, с помощью которого можно вызвать активацию дендритных клеток. Вакцины апробировались при далеко зашедших стадиях мелкоклеточного рака.

При клиническом применении моноклональных антител достигнуты определенные успехи в таких направлениях, как онкология, кардиология, дерматология, ревматология, аллергология, пульмонология, офтальмология. Сегодня можно утверждать, что потенциально все направления внутренней медицины составят область, в которой моноклональные антитела найдут применение в качестве базисной терапии.

Очередная биологическая проблема, которая рассматривается на современном этапе — это поиск путей предотвращения резистентности к биологическим препаратам, которая в ряде случаев может формироваться достаточно быстро. Эти вопросы особенно актуальны в практике ревматологов и онкологов, чем и объясняется предлагаемая панель моноклональных антител для создания условий при индивидуальном подходе к лечению.

В структуру ХНЗ входит также ХОБЛ; ее включение в данную группу социально обусловленных заболеваний основано на эпидемиологических исследованиях. Так, по данным *С. Murray* и *А. Lopez*, в ближайшие 20 лет ХОБЛ займет одно из лидиру-

ющих мест в структуре смертности и распространенности заболеваний. Факторы риска столь стремительного роста ХОБЛ связаны с экологической обстановкой и высоким уровнем потребления табачных изделий. Современная фармакотерапия легочных заболеваний включает новое поколение ЛС, влияющих на функциональную активность β - и мускариновых рецепторов. «Золотым стандартом» считается комбинация этой группы препаратов, к которым следует добавить ингаляционные глюкокортикостероиды. В настоящее время ведется активный поиск ЛС, обладающих противовоспалительной активностью, но лишенных нежелательных побочных действий, отмечаемых при терапии стероидными препаратами. При этом достигнуты первые успехи.

С конца прошлого столетия отмечается неуклонный рост числа больных, страдающих СД-2. Постоянно проводится поиск инновационных ЛС, обеспечивающих эффективный контроль над течением болезни. Проводятся клинические исследования с котранспортером 2 глюкозы-натрия (SGLT2), ингибирующего экскрецию глюкозы почками. Эта группа ЛС позволяет удерживать фон эугликемии. Однако относительно часто нарастают признаки ацидоза, что является противопоказанием к дальнейшему продолжению терапии SGLT2. Другим направлением в лечении СД-2 является исследование дипептидилпептидазы-4. Предполагается, что при использовании данной группы ЛС снижается риск кардиоваскулярных заболеваний. Однако для заключения необходимо получить результаты длительной терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4. Определенный интерес представляют ингибиторы эндотелиального роста сосудов, при воздействии которых может быть снижено число случаев ретинопатии. Основные перспективы при лечении СД связывают с разработкой новых форм пролонгированного инсулина.

В научном прогнозе по глобальному здоровью определена роль современной трансплантологии. Необходимо подчеркнуть, трансплантология как наука основана в России и связана с именем В.П.Демикова. В 1951 г. на сессии Академии наук он продемонстрировал результаты успешно проведенной трансплантации комплекса легкие–сердце у собаки и в своем коротком выступлении очертил границы новой медицины, связанной с пересадкой органов и тканей. В настоящее время в области трансплантации в стране достигнуты определенные успехи. Однако из всех достижений хотелось бы выделить трансплантацию легких. В настоящее время она осуществлена более чем у 35 пациентов с разными заболеваниями респираторной системы. В процессе накопления опыта возник ряд вопросов, связанных в первую очередь с дисрегуляцией иммунного ответа при пересадке и в условиях активной иммуносупрессивной терапии.

Совместно с группой С.Д.Варфоломеева проводится исследование протеома в конденсате выдыхаемого воздуха. Получена принципиально новая информация, позволяющая говорить о новых биологических «мишенях» в раннем и позднем периодах трансплантации. Так, интерес вызван динамикой кератинов, появлением в конденсате выдыхаемого воздуха пероксиредоксина на 10-е сутки после трансплантации. С этим белком связаны механизмы защиты слизистой дыхательных путей. Современная трансплантология как никогда за всю свою историю нуждается в проведении фундаментальных исследований для решения вопроса о защите донорских органов от отторжения и осложнений инфекционной природы (грибы, грамотрицательные микроорганизмы, ассоциация с вирусами и формированием новой среды микробиома человека).

Большое внимание уделяется исследованиям в области редких (орфанных) болезней. В настоящее время их описано свыше 15 000 и процесс неуклонно продолжается. Создание орфанных ЛС является одним из приоритетов современных научных исследований. Эффект такого подхода демонстрируется на примере муковисцидоза. В Российской Федерации проведено генотипирование всех взрослых больных муковисцидозом, осуществляется неонатальный скрининг по выявлению факта генетической предрасположенности к данной форме заболевания. В совокупности принятых мер за короткий промежуток времени удалось более чем на 20 лет продлить жизнь таких больных.

Заключение

Подчеркиваются высокие приоритеты российской науки в формировании таких направлений, как атеросклероз, трансплантология, регуляция иммунного ответа организма человека. На современном этапе требуются новые научные знания, основанные на фундаментальных исследованиях, которые могли бы лечь в основу создания нового поколения ЛС.

Поступила 19.01.16
Received January 19, 2016

УДК 615.2
UDC 615.2

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

Author information

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, State Institution «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University», Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society; Chief Therapist and Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmba@mail.ru