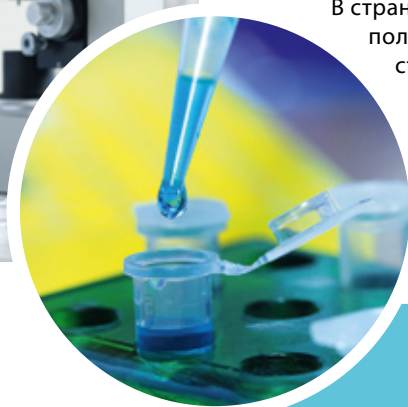


# Знакомьтесь: фармакометрика

Одна из приоритетных задач современной фарминдустрии — сокращение сроков, стоимости и рисков, связанных с разработкой новых лекарственных средств (ЛС). Для ее решения все чаще применяют математическое моделирование. С помощью этого метода можно определить мишени для лекарства, отобрать молекулы, обладающие оптимальным сочетанием фармакологических свойств, и в результате сделать правильный и, что очень важно, обоснованный выбор на каждом этапе разработки



## НЕОБХОДИМОСТЬ НОВОГО ПОДХОДА

Создание инновационных лекарств — очень сложная и рискованная область для инвестиций. Процесс разработки и выведения нового препарата на рынок занимает обычно более 10 лет, а суммарное количество вложенных средств может составить от 800 млн до 2 млрд долл. Тем не менее, доступность инвестиций далеко не всегда становится залогом успеха научно-исследовательских разработок. Значительная часть подобных проектов завершается на разных фазах клинических испытаний или не соответствует требованиям, предъявляемым к новым препаратам FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США), EMA (Европейское агентство по лекарственным средствам) и другими регуляторными органами. И это одна из причин того, что в последнее время количество новых лекарств в мире упорно уменьшается. Так, по данным FDA, за 10 лет оно уменьшилось в два раза.

В связи с этим все чаще обсуждаются проблемы кризиса производительности в фармацевтической индустрии и поиска новых подходов к разработке ЛС. Вместе с тем, большинство экспертов сходятся во мнении, что ключевыми аспектами нового подхода должны стать углубленный поиск биомаркеров с большей точностью, клинических показателей и оптимальной дозы, более продуманный дизайн клинических испытаний, использование новых технологий для анализа их результатов,

а также интеграция максимального количества информации при принятии ключевых решений. Одним из наиболее перспективных научных методов, способных помочь в решении задач, поставленных выше, является математическое моделирование.

## В ПОИСКАХ ОПТИМАЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

Первые математические модели в области фармакологии и анализа клинических данных были разработаны и начали применяться на практике в начале 70-х гг. прошлого века.

В странах Европы и США новая научная дисциплина, получившая название «фармакометрика», быстро заняла важное место среди признанных и востребованных методик разработки ЛС. С середины 80-х гг., в связи с интенсивной разработкой соответствующего программного обеспечения, математические модели стали более совершенными, что позволило существенно расширить спектр их применения.

**По мнению специалистов, в ближайшее десятилетие фармакометрика будет развиваться в направлении исследований в области анализа генетической информации**

Современные методики позволяют использовать математические модели на различных стадиях разработки ЛС. Например, биологическое моделирование на основе всевозможных данных о физиологии, биохимии и регуляции процессов, протекающих в организме, позволяет количественно оценить взаимодействие препарата с мишенью и скорость его распространения в организме. Это, в свою очередь, дает возможность лучше понять потенциал мишени или отобрать молекулы, обладающие оптимальным сочетанием биотерапевтических свойств на самых ранних стадиях разработки ЛС в условиях ограниченного количества доступной клинической информации. Сегодня как FDA, так и EMA опубликовали ряд официальных указаний и методических инструкций о том, как в дальнейшем должны разрабатываться и использоваться математические модели для анализа фармакологических данных.

## УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Математическими методами можно смоделировать как фармакокинетику (поведение лекарства в организме), так и фармакодинамику (действие лекарства на организм).

Основной показатель фармакокинетики — изменение концентрации препарата в плазме крови в зависимости от времени. Соответствующая кривая описывается достаточно простыми математическими выражениями: если лекарство принимается в виде таблеток, то в простейшем случае — всего двумя дифференциальными уравнениями. Следующим шагом является поиск таких параметров дифференциальных уравнений, при которых можно получить оптимальное соотношение между моделью и экспериментальными данными. В случае с одним пациентом это сделать достаточно просто. Но другим больным эти параметры могут и не подойти. Обобщить модель для популяции помогают статистические методы, в которых учитываются отклонения двух видов: одно общее, определяющееся точностью и техникой измерений, другое — связанное с индивидуальными особенностями человека. На основе индивидуальных характеристик (пол, раса, возраст и пр.) специалисты определяют, какие из них влияют на поведение лекарства, а затем закладывают их в модель. Такая модель уже настроена не на одного человека, а на популяцию.

Наука о химических превращениях лекарства в организме (фармакокинетика) изучает биологическую трансформацию молекул лекарственного вещества после введения. Основные фармакокинетические процессы — это всасывание, распределение по органам и тканям, метаболизм и выведение.

Фармакодинамика определяет, собственно, то, как лекарство действует на организм, то есть его влияние на поведение тех или иных биомаркеров и клинических показателей. Для моделирования фармакодинамики используются два основных метода: модель непосредственного ответа и модель отложенного ответа. Это объясняется тем, что лекарство может действовать на биохимические показатели сразу или через определенное время (когда пик концентрации препарата в крови не совпадает с пиком его эффекта). Бывают модели, состоящие из одного уравнения, но чаще это сложные системы, учитывающие множество факторов. Получив максимум информации в первой фазе испытаний, можно узнать, каким должен быть дизайн исследований во второй и третьей фазах.

## СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ

Мировой опыт показывает, что применение различных методов математического моделирования становится неотъемлемой частью рассмотрения заявок на регистрацию новых ЛС и внесения дополнений в инструкции. Можно с уверенностью сказать, что это один из наиболее перспективных методов для повышения эффективности процесса создания новых лекарств. При этом спектр применения моделей продолжает расширяться. Сегодня разработан ряд инновационных математических методов, позволяющих усовершенствовать принятие решений на ранних стадиях исследований, за счет чего снижается риск провалов клинических программ в их доказательных фазах. Особенно важен вклад моделирования при ответе на ключевой вопрос о выборе дозы. Применение этого метода позволяет проводить анализ данных на качественно новом уровне и предлагать оптимальный дизайн для клинических испытаний.

По мнению специалистов, в ближайшее десятилетие фармакометрика будет развиваться в направлении исследований в области анализа генетической информации и персонализированной медицины, что связано преимущественно с разработкой новых биопрепаратов.

Подготовил Руслан Примак, канд. хим. наук

## Імплементация законодательства в галузі обігу медичних виробів

28 листопада 2013 р. відбулося підписання Угоди про співробітництво у галузі акредитації органів з оцінки відповідності між Національним агентством з акредитації та Державною службою України з лікарських засобів



Україна зробила величезний крок вперед у галузі обігу лікарських засобів. Практично 99% положень європейського законодавства гармонізовано з українським. Відповідно, українські пацієнти законодавчо захищені відносно якості та безпеки лікарських засобів так само, як і європейські. Однак в сфері медичних виробів вітчизняне законодавство тільки стало на шлях гармонізації.

Голова Державної служби України з лікарських засобів Олексій Соловійов нагадав, що 2008 р. Урядом були розроблені технічні регламенти щодо медичних виробів відповідно до законодавства ЄС, згідно з якими всім постачальникам і виробникам було надано час для модернізації виробництва із тим, аби вони могли стати конкурентоспроможними завдяки підвищенню параметрів безпеки та ефективності тих виробів, які поставляються у вітчизняні лікувальні та аптечні установи. 2 жовтня 2013 р. Кабінетом Міністрів України затверджено нові технічні регламенти щодо медичних виробів (постанови КМУ №№ 753, 754, 755), які повністю відповідають європейському законодавству. Дані технічні регламенти стануть обов'язковими для виконання з 1 липня 2014 р.

У рамках підписаної Угоди про співпрацю буде проведено роботу з гармонізації та приведення у відповідність процедур оцінки відповідності згідно з міжнародними зобов'язаннями України. «Впровадження європейських норм оцінки відповідності медичних виробів вимогам стандартів і державного нагляду за їх дотриманням дозволить забезпечити пацієнтів безпечними медичними виробами і запобігти інцидентам, пов'язаним із нанесенням шкоди життю і здоров'ю як пацієнтів, так і медичного персоналу, який його використовує», — підсумував Олексій Соловійов.