

Рождение лекарства: доклинические исследования

Доклинические исследования — обязательный и очень важный этап процесса создания лекарственного препарата. Об их особенностях рассказывает Анатолий Соловьев, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом экспериментальной терапии и руководитель Межведомственной лаборатории доклинического изучения лекарственных средств ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМНУ»

— *Анатолий Иванович, что следует понимать под термином «доклиническое исследование»?*

— Доклинические исследования (ДИ) являются обязательным и наиболее важным этапом создания лекарственных средств (ЛС) — как принципиально новых, так и генериков. По сути, это комплекс исследовательских процедур и операций, направленных на изучение возможных рисков применения и специфичной активности потенциальных ЛС. Он гарантирует в дальнейшем их безопасность и высокую терапевтическую эффективность при использовании в клинической практике, а также наличие минимально возможного количества побочных эффектов.

— *Сколько стоит проведение таких исследований?*

— Стоимость, конечно, является довольно высокой, поскольку ДИ требуют использования современных научных технологий и высококвалифицированного персонала. Однако при условии правильно избранного направления и планирования они практически всегда не только полностью окупаются, но и приносят прибыль. Известно, что объем капиталовложений в этой области хорошо коррелирует с доходами фармацевтических фирм. Другими словами, те компании, которые

вкладывают больше денег в экспериментальные исследования, получают, соответственно, и больший доход, поскольку конечный продукт — ЛС — будет более конкурентоспособным. Поэтому крупные фармацевтические фирмы, как правило, не жалеют средств на научные исследования. За рубежом такие испытания обычно проводятся либо в специализированных институтах, либо в исследовательских подразделениях крупных фармацевтических компаний.

— *Где подобные исследования проводятся в Украине?*

— У нас доклинические исследования до недавнего времени проводили в исследовательских учреждениях медико-биологического профиля. К сожалению, большинство из них недостаточно обеспечены современной аппаратурой и квалифицированным персоналом, что позволяет в лучшем случае проводить ДИ генериков. Слабым звеном практических всех отечественных исследовательских учреждений является отсутствие

вивариев, оборудованных в соответствии с правилами Надлежащей лабораторной практики (GLP), линейных и специальных лабораторных животных (например, микропигов для оценки сердечно-сосудистых препаратов), генно-инженерных технологий и т.д., что делает проблематичным создание новых ЛС в Украине, а также невозможным — поставку отечественных препаратов в другие страны.



Анатолий Соловьев

С целью устранения этого недостатка было принято решение о создании в 2000 г. межведомственной (МЗ и АМН Украины) лаборатории по доклиническим испытаниям ЛС при Институте фармакологии и токсикологии НАМН Украины. В 2004 г. лаборатория получила международный сертификат GLP, и в настоящее время она успешно функционирует.

— Существуют ли этические аспекты испытаний лекарств на животных?

— В соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях, проведение ДИ в каждом конкретном случае должно быть научно обоснованным и в обязательном порядке сопровождаться строгим соблюдением ряда этических норм и принципов. В каждой европейской стране существует комиссия по этике, которая внимательно следит за тем, чтобы такие нормы соблюдались. Украина — не исключение в этом отношении. Тем не менее в мире появляется все больше активистов, требующих запретить использование лабораторных животных в научных и фармацевтических целях в связи с тем, что существуют и альтернативные методы.

— Какие альтернативные методы?

— На сегодняшний день в качестве альтернативы животному могут быть использованы одноклеточные организмы, куриные эмбрионы, бактерии, физико-химические модели, культуры клеток, компьютерные модели и т.д. Эти методы во многих случаях более дешевые, эффективные, экспрессные и позволяют выявлять токсичность испытываемых препаратов на более глубинном уровне — клеточном, а иногда и субклеточном.

На начальных этапах создания новых ЛС широко применяют компьютерные методы и многочисленные исследования *in vitro*. Но на данный момент невозможно себе представить, чтобы только с их помощью было создано эффективное и безопасное ЛС. Таким образом, начиная с определенных стадий изучения потенциального лекарства современной биомедицинская наука пока, к сожалению, не может обойтись без использования лабораторных животных.

Тем не менее тщательно разработанные с научных позиций системы *in vitro* имеют ряд неоспоримых преимуществ перед исследованиями на животных. Так, например, эти системы реагируют на токсическое воздействие гораздо более точно, чем животные. Кроме того, при исследовании в системе *in vitro* можно получить результат уже через несколько часов, в то время как исследования на животных могут длиться неделями, месяцами и даже годами.

— Не возникает ли проблем с экстраполяцией результатов экспериментов, полученных на животных, на человека?

— Это очень непростой вопрос. Приверженцы отказа от проведения опытов на животных мотивируют свои требования и тем, что полученные результаты нельзя переносить на человека. Действительно, иногда такие случаи имели место. Так, например, в 1983 г. были протестированы 19 веществ, о которых известно, что они вызывают рак у человека (например, дихлофос и линдан), и лишь 7 из них вызывали рак у грызунов. Таким образом, погрешность составила 63%. И наоборот, 20 лет тому назад сахарин ошибочно отнесли к канцерогенам, поскольку он вызывал рак мочевого пузыря у самцов крыс. Обширные исследования людей свидетельствовали о том, что этот подсластитель не обладает канцерогенными свойствами. Тем не менее FDA требовала на упаковках с сахарином делать предупреждающую надпись. Ошибку исправили только в 2000 г. Объяснялось же все особенностями строения почек у крыс.

Имели также место случаи изъятия из продажи некоторых средств, обладавших тяжелыми побочными действиями, приводившими иногда даже к летальному исходу (липобай — препарат для

Таким образом, экстраполяция данных, полученных на животных, на человека требует самого серьезного внимания, и в настоящее время выбор экспериментальных животных для исследования препаратов того или иного класса осуществляется строго в соответствии со специально разработанными критериями. При проведении клинических испытаний с целью получения наиболее объективных и достоверных результатов учитывают даже возраст пациентов, их расовую принадлежность и пол.

— Каковы перспективы, на Ваш взгляд, развития ДИ?

— Методология ДИ непрерывно совершенствуется. Наиболее радикальные и принципиально новые методы и модели рекомендуют противники исследований на животных. Так, например, модель CADD (Computer Assisted Drug Development) предлагает разработку лекарств с помощью компьютера. В настоящее время она используется фармацевтической индустрией для отбраковки потенциально неэффективных либо токсичных препаратов уже на ранних стадиях.

В одной системе, разработанной учеными Корнельского университета (США), на микрочипе находятся клетки желудка, кишечника, печени, крови,

В соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях, проведение ДИ в каждом конкретном случае должно быть научно обоснованным и в обязательном порядке сопровождаться строгим соблюдением ряда этических норм и принципов

почек и других структурных элементов тканей и органов человека. Этот микрочип, помещенный в жидкую питательную среду, подвергается действию испытуемого биологически активного вещества. То есть на такой «модели человека» можно изучать действие препаратов на различные органы, обмен веществ, выявлять возможное возникновение вредных продуктов расщепления и т.д.

Насколько эффективными и удобными в повседневной работе окажутся предлагаемые новые методы и модели, покажет время. А пока бесспорным остается одно — лучшей моделью человека и пока недостижимой в своей сложности и совершенстве, но, к счастью, недоступной, является сам человек.

Почечек и других структурных элементов тканей и органов человека. Этот микрочип, помещенный в жидкую питательную среду, подвергается действию испытуемого биологически активного вещества. То есть на такой «модели человека» можно изучать действие препаратов на различные органы, обмен веществ, выявлять возможное возникновение вредных продуктов расщепления и т.д.

Насколько эффективными и удобными в повседневной работе окажутся предлагаемые новые методы и модели, покажет время. А пока бесспорным остается одно — лучшей моделью человека и пока недостижимой в своей сложности и совершенстве, но, к счастью, недоступной, является сам человек.

Подготовил Руслан Примак