Новые парадигмы классической фармакотерапии

Анатолий Соловьев

Таргетные препараты уже вошли в клиническую практику, кардинально изменив, например, стратегию лечения ряда онкологических заболеваний и, безусловно, стали одной из наиболее обсуждаемых тем как среди врачей, так и пациентов. О проблемах современной таргетной терапии рассказывает Анатолий Соловьев, д-р мед. наук, проф., зав. отделом экспериментальной терапии и руководитель Межведомственной лаборатории доклинического изучения лекарственных средств ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМНУ»

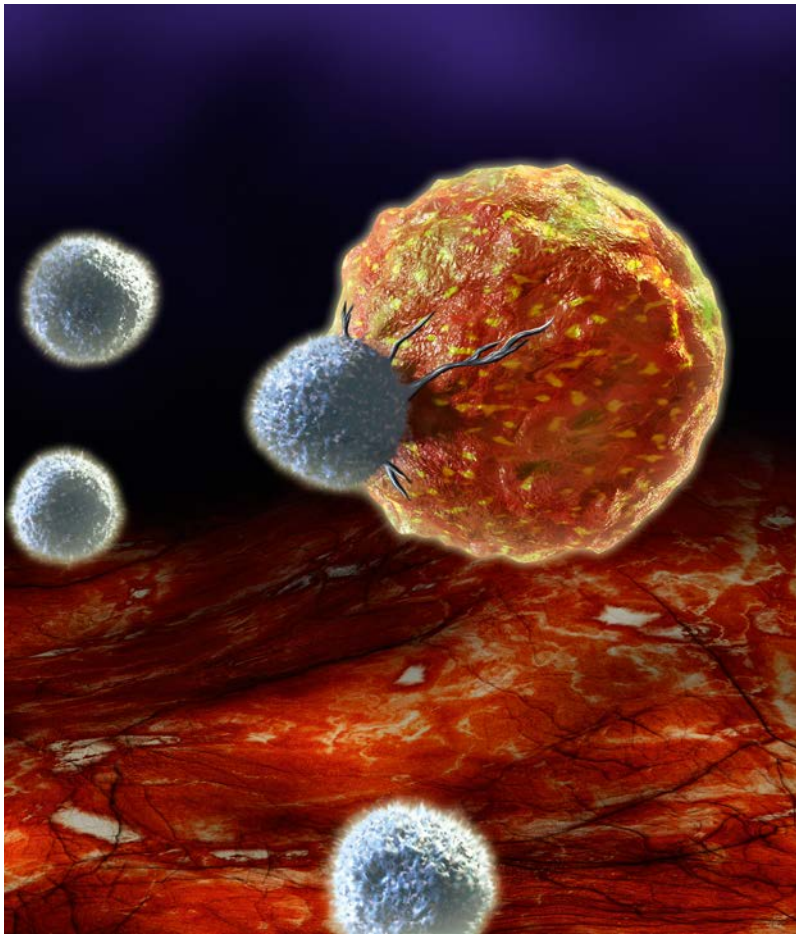
— Анатолий Иванович, что следует понимать под термином «таргетные препарпаты»?

— Таргетные препараты (от *англ*. «target» — цель, мишень) — новый класс ЛС, активно внедряемых прежде всего в современную онкологию. Они оказывают целенаправленное действие строго на определенный сигнальный путь или рецептор поверхности клетки, участвующий в развитии и росте опухоли. В отличие от них, современные химиопрепараты обычно проявляют цитотоксический эффект, преимущественно на активно делящиеся клетки опухоли. По механизму действия существующие таргетные препараты чаще всего являются моноклональными антителами, искусственно синтезированными для связи со строго определенным антигеном. При использовании многих моноклональных антител отмечены более высокая эффективность и меньшее количество побочных эффектов, чем при проведении стандартной химиотерапии.

— Можно ли рассматривать такие препараты как революционный подход к лечению онкологических заболеваний?

— К сожалению, для подавляющего большинства онкологических заболеваний применение таргетных препаратов — это эволюция, но не революция методов лечения. Как и другие препараты, они могут вызывать значительное количество побочных эффектов и нуждаются в дальнейшем изучении в отношении безопасности применения. На сегодня это несомненно новый виток в развитии онкологии, очень успешный для лечения отдельных заболеваний, но в большинстве случаев служащий лишь дополнением к стандартным схемам терапии.

Как теперь уже хорошо известно, возникновение рака — это сложнейший многоступенчатый эволюционный процесс, при котором в клетке, которая перерождается из нормальной в раковую, накапливаются множественные изменения и разнообразные мутации. Многие из этих мутаций запускают каскады (или пути)



внутриклеточной передачи сигнала. До сих пор не найдено такого рецептора или сигнального пути, который был бы специфичен только для самой опухоли. Это обусловливает необходимость выбора более общих «мишеней»,что приводит к уменьшению избирательности противоопухолевого воздействия. Проблема современной таргетной терапии заключается именно в выборе «цели».

— А как обстоят дела с таргетными препаратами для терапии других патологий?

— Основная проблема современной фармакотерапии заключается прежде всего в ее низкой эффективности — в лучшем случае (при соблюдении принципов доказательной медицины) она достигает 60%. Несмотря на наличие огромного арсенала ЛС, смертность от такого заболевания сердечно-сосудистой системы, как, например, артериальная гипертензия, постоянно повышается. При артериальной гипертензии или сахарном диабете пациент вынужден принимать ЛС пожизненно, так как при их отмене симптоматика болезни неизбежно возвращается. По сути дела, большинство ЛС в настоящее время играют роль своеобразных «фармакологических костылей» — забрали эти «костыли», и человек падает.

Главными, но не единственными причинами данного печального явления являются генетический полиморфизм пациентов и отсутствие достоверной информации о надлежащим образом идентифицированных фармакологических мишенях, то есть клеточных и субклеточных структурах, являющихся триггерами патологического процесса. Иными словами, вопреки телевизионной рекламе, лекарство далеко не всегда точно попадает в цель.

Итак, в настоящее время в практике здравоохранения почти нет ЛС истинно таргетного, то есть направленного действия. Что делать? Проблему генетического полиморфизма можно было бы решить довольно просто (современная наука позволяет сделать это), но это потребует от государства огромных дополнительных капиталовложений в медицину, что пока не является реальным.

— Когда же следует ожидать появления «истинно таргетных» препаратов?

— Появление «истинно таргетных» препаратов станет возможным только после детального изучения механизмов взаимодействия ЛС и его потенциальной фармакологической мишени. Но для этого мишень еще необходимо идентифицировать в процессе детального изучения патогенеза заболевания на клеточном и молекулярном уровне. Только таким образом нам удастся в будущем реализовать мечту основоположника химиотерапии Пауля Эрлиха о «магической пуле», то есть о препарате, способном строго избирательно воздействовать на болезнь, не причиняя при этом никакого вреда и не оказывая побочных действий на организм больного, и перейти к низкодозовой таргетной фармакотерапии. А пока мы все еще «стреляем» в мишень, а уже потом рисуем круг, принимая место попадания за ее центр.

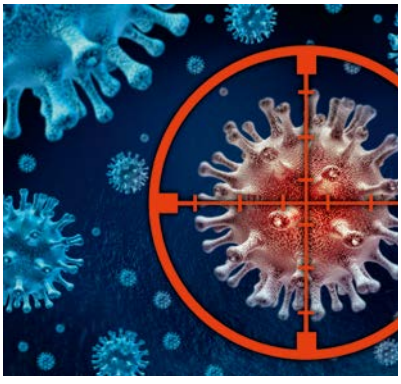
— Каковы современные воззрения на механизм работы сигнальных систем в клетке, ответственный за их нормальную жизнедеятельность?

— Давно известно, что любой живой организм — это совокупность взаимодействующих между собой клеток. Тело человека, например, состоит приблизительно из 100 трлн собственных клеток плюс неисчислимого множества (квадриллионы?!) бактерий, населяющих пищеварительный тракт. Клетки, являясь структурной и функциональной составляющей тканей и органов, контактируют с тканевой жидкостью, лимфой и плазмой крови и, очевидно, поэтому каждая клетка окружена (защищена) плазматической мембраной — оболочкой толщиной 7–10 нм, которая образована двойным молекулярным слоем, состоящим в основном из фосфолипидов.

В плазматическую мембрану встроено множество белковых структур. В клеточной мембране находятся рецепторы, воспринимающие внешние химические сигналы и обеспечивающие «общение» клетки с клетками-соседями, как близкими, так и далекими. Мембрану пронизывают также активные и пассивные транспортные комплексы, с помощью которых клетка обменивается веществом со своим окружением. В частности, среди них имеются так называемые ионные каналы, поры, образуемые трансмембранными белками, через которые ионы пассивно диффундируют в направлении более низкой концентрации. Обычно эти поры пропускают лишь определенные ионы, такие как калий, натрий или кальций. Некоторые из ионных каналов сопряжены с собственными рецепторами.

Таким образом, в живых системах постоянно происходит сопряженный перенос вещества и информации через клеточные мембраны:

- например, растворимая в липидах (липофильная) сигнальная молекула (азота монооксид, NO) проходит через клеточную мембрану и активирует внутриклеточный «рецептор» (растворимую гуанилатциклазу), что приводит, в частности, к расслаблению сосудов и увеличению кровотока;



Таргетные препараты (от *англ.* «target» — цель, мишень) — новый класс ЛС, активно внедряемых прежде всего в современную онкологию

- сигнальная молекула (инсулин) связывается с трансмембранным рецептором и запускает цепь хорошо известных метаболических превращений;
- другая сигнальная молекула (ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) или глутамат) взаимодействует с соответствующим рецептором, связанным с ионным каналом. Ацетилхолин, связываясь с М- или Н-холинорецепторами, приводит к освобождению NO из эндотелиальных клеток и расслаблению подлежащих гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов или же к сокращению гладких мышц, в том случае, когда медиатор действует прямо на ГМК (в случае повреждения эндотелиальной выстилки), снижению частоты сердечных сокращений, повышению секреции ряда желез и т.п.; ГАМК является основным тормозным медиатором в нервной системе позвоночных; глутамат обеспечивает процессы регуляции синаптической пластичности, то есть играет важную роль в обучении и запоминании/хранении информации;
- передача сигнала может также происходить через рецепторы, активирующие тот или иной внутриклеточный посредник (ангиотензин, cAMP, cGMP, IP3, DAG: 1-й этап — распознавание сигнальной молекулы рецептором; 2-й этап — активизация вторичного посредника; 3-й этап — модуляция активности ионного канала и/или; 4-й этап — модуляция активности соответствующего фермента).

Появление «истинно таргетных» препаратов станет возможным только после детального изучения механизмов взаимодействия ЛС и его потенциальной фармакологической мишени

— Какие объекты клетки могут быть фармакологическими мишенями?

— Далеко не полный список потенциальных фармакологических мишеней клетки может выглядеть следующим образом:

- рецепторы (и связанные с ними ионные каналы);
- ионные каналы и помпы/насосы клеточных мембран;
- митохондрии (в том числе митохондриальные поры и ионные каналы митохондрий);
- сократительный аппарат мышечных клеток;
- саркоплазматический ретикулум, например, лиганд (ip3) — управляемые кальциевые каналы ретикулума;
- ферментативные системы клетки;
- гены (например, генная терапия при артериальной гипертензии — внедрение копий генов, ответственных за вазодилатацию, либо использование так называемых антисмысловых РНК для подавления трансляции или транскрипции генов, ответственных за продукцию вазоконстрикторов).

Большая проблема заключается еще и в том, что «фармакологическая мишень» так же неисчерпаема, как и «атом». Как только исследователь установит, что мишенью является, например, АТФ-зависимый калиевый канал, тут же возникнет вопрос о том, какая именно его субъединица выступает мишенью, и т.д.

Почему это важно и для чего необходимо точно идентифицировать молекулу-мишень? Это нужно прежде всего для создания «идеального» ЛС («магической пули» Эрлиха). Только в таком случае будет обеспечена гарантия доставки «письма адресату», а также уменьшение количества и выраженности побочных эффектов. Повторюсь еще раз, только таким образом, изучив взаимодействие ЛС с идентифицированной надлежащим образом молекулой-мишенью, мы сможем перейти к таргетной терапии низких доз. Весьма перспективным направлением в такой идентификации является нанотехнология на основе РНК-интерференции, о которой мы уже говорили ранее *(см. журнал «Фармацевт Практик» № 5, 2012 г.)*. С помощью этой технологии можно будет, например, выявлять гены, ответственные за клеточный цикл, и противоапоптозные гены в раковых клетках, а в будущем, возможно, и лечить различные заболевания не только с помощью традиционных таблеток, блокирующих или активирующих соответствующие ионные каналы и ферменты, но и путем блокирования генов, отвечающих за их экспрессию.

Подготовил Руслан Примак, канд. хим. наук

НАЗІК + НЕО-АНГІН®

ЗВІЛЬНЕННЯ ВІД СИМПТОМІВ ЗАСТУДИ

З ОСОБЛИВИМ ПЛЮСОМ*

НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ

ЕФЕКТИВНА КОМБІНАЦІЯ 2 ДІЮЧИХ РЕЧОВИН**

КСИЛОМЕТАЗОЛІН + ДЕКСПАНТЕНОЛ

усуває набряк та полегшує носове дихання

сприяє загоєнню та захищає слизову оболонку носа

НЕО-АНГІН® З ТРИАКТИВНОЮ ФОРМУЛОЮ***:

ПОЛЕГШУЄ БІЛЬ У ГОРЛІ, ЗМЕНШУЄ ЗАПАЛЕННЯ, УСУВАЄ ІНФЕКЦІЇ РОТА ТА ГОРЛА

* З'єднання активних компонентів ксилометазолін+декспантенол. ** Інструкція для застосування лікарського засобу Назік. *** 3 діючі речовини: спирт 2,4-дихлорбензиловий, амілметакрезол, левоментол.

Інформація для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Повна інформація про препарати міститься в інструкціях для медичного застосування. НАЗІК. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці. Відпускається без рецепта. **Назва та місцезнаходження виробника.** Кассела-мед ГмбХ енд Ко.Кг, Німеччина/Гереонсмюленгассе 1, 50670, Кельн, Німеччина. Р.п. МОЗ України № UA/9132/01/01. **НЕО-АНГІН®.** Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці. Відпускається без рецепта. **Назва та місцезнаходження виробника.** Дівафарма ГмбХ.12274, Берлін, Німеччина. Р.п. МОЗ України № UA/7673/01/01, № UA/10762/01/01, № UA/10972/01/01, № UA/7674/01/01.

KLOSTERFRAU HEALTHCARE GROUP