

Проблемы тестирования НОВЫХ МОЛЕКУЛ

Пациенты и врачи с нетерпением ждут новых ЛС, особенно если речь идет о хронических и смертельных заболеваниях. Казалось бы, это общее желание, объединяющее и фармацевтов, и пациентов, и врачей. Однако получение новых молекул сопряжено с рядом проблем, поэтому даже самые многообещающие и прогрессивные ЛС порой так и не доходят до пациентов, заканчивая свой жизненный цикл на этапе тестирования



ВСЕ МЫШИ ЗДОРОВЫ!

Все новые молекулы испытывают прежде всего на животных для исследования всасывания препарата, механизмов его расщепления в организме, токсичности и активности продуктов распада, а также скорости выведения самого препарата и его метаболитов из организма. Это логично, ведь природа экономна и образовавшиеся в результате эволюции удачные молекулы получили распространение в разных живых организмах, поэтому наши метаболические системы имеют много общего. Однако экстраполяция результатов исследований у животных на человека возможна только в общем виде, а иногда невозможна вовсе. Фармакокинетика у человека отличается даже от таковой приматов, поэтому не всегда новые препараты, вылечивающие мышей, так же эффективно лечат людей. Моделирование процесса тестирования молекул на мышах с последующей экстраполяцией результатов на человеческий организм является очень сложным процессом. Со временем ученые надеются дополнить или частично заменить испытания на животных другими методиками, например, компьютерным моделированием биологических механизмов. Однако пока что доклинические исследования на животных очень важны для оценки вероятности развития и определения характера побочных эффектов, расчета стартовой дозы в целях изучения свойств препарата у человека.

ТРАГИЧЕСКИЕ ОШИБКИ

Неправильная постановка эксперимента или некорректная обработка данных может как загубить хорошую молекулу, так

и запустить в обращение неэффективное или даже опасное ЛС. Более 80% потенциальных лекарств претерпевают неудачу при испытании с участием людей после исследований безопасности и эффективности на животных. Так, при испытании экспериментального препарата, который предполагалось использовать для лечения больных с хроническим В-клеточным лимфоцитарным лейкозом и ревматоидным артритом, иммунной системе испытуемых добровольцев был нанесен чрезвычайно серьезный ущерб. Причем участники исследования получили препарат в дозе, которая в 500 раз ниже, чем самая высокая доза, введенная животным в ходе доклинических исследований. Во Франции в 2016 г. испытания препарата для устранения боли, коррекции настроения и тревожных расстройств, а также двигательных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях также закончились трагически — у добровольцев развились различные поражения головного мозга, включая геморрагические и некротические очаги. Один из испытуемых умер, несмотря на то что доклинические исследования были проведены на грызунах, собаках и шимпанзе в хорошо известных специализированных центрах в Швейцарии и Испании.

ЧЕТЫРЕ ФАЗЫ ИСПЫТАНИЙ

Тестирование новых лекарств, как правило, состоит минимум из четырех фаз, которые представляют собой отдельные клинические исследования. В ходе фазы I исследуют абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию, а также определяют предпочти-

тельную форму применения и безопасный уровень дозирования препарата. Исследования фазы II обычно проводят с участием пациентов двух групп, которые должны быть сопоставимы по полу, возрасту и предшествующему фоновому лечению. При этом эффективность и переносимость нового лекарства сравнивают либо с плацебо, либо с другим препаратом, который является золотым стандартом в лечении данного заболевания. Исследования фазы III — это рандомизированные контролируемые мультицентровые исследования с участием большой популяции пациентов. В случае подтверждения безопасности и эффективности препарат получает регистрационное удостоверение. Исследования фазы IV направлены на сбор дополнительной информации о безопасности препарата с участием достаточно большой популяции в течение длительного времени. Оценивают сроки лечения, взаимодействие с другими препаратами или продуктами питания, применение у больных различных возрастных групп, экономические показатели и отдаленные результаты лечения.

Одна из существенных проблем тестирования лекарств — это недостаточное количество подходящих пациентов

НЕХВАТКА ПАЦИЕНТОВ

Одна из существенных проблем тестирования лекарств — это недостаточное количество подходящих пациентов. Получить согласие больных для тестирования новых ЛС довольно сложно. При этом возможности участия в клиническом исследовании ограничены определенными критериями. Для изучения некоторых препаратов могут потребоваться необычные комбинации характеристик заболевания. Здоровые добровольцы контрольной группы должны получать денежное вознаграждение, поскольку участие в исследовании не сулит им никакой пользы, а иногда и чревато опасностями. Высокая токсичность препаратов, в частности для лечения онкологических заболеваний и СПИДа, делает проведение таких исследований у здоровых добровольцев неэтичным. Первоочередная задача врача — забота о здоровье пациента и если клинические исследования могут ему навредить, то участие пациента в эксперименте необходимо немедленно прекратить.

ПЛАЦЕБО КАК СМЕРТНЫЙ ПРИГОВОР

Пациенты со смертельными заболеваниями готовы использовать любую возможность, чтобы выжить. Среди пациентов с онкологическими заболеваниями принять участие в исследованиях могут менее 5%. Такие больные готовы отказаться от текущей терапии и участвовать в эксперименте, который хотя и не гарантирует результат, но зато дает надежду. В этой ситуации возможно несколько исходов. При самом оптимистичном варианте пациент получает ЛС, которое ему помогает. Больной может не излечиться, но его состояние останется стабильным, причем это возможно как при приеме реального ЛС, так и в случае применения плацебо. При самом печальном исходе пациенту становится хуже и он умирает после приема нового препарата. Он также может умереть и принимая плацебо в результате отказа от проведения поддерживающей терапии. Пациент должен знать о том, что в любой момент он может отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие без объяснения причин. Перед началом клинических исследований все участники проходят процесс информированного согласия и подписывают соответствующие документы. Врач информирует пациента о пользе, рисках, временных затратах, про-

цедурах, возможных побочных эффектах и других аспектах клинического исследования, которые могут повлиять на его решение об участии в эксперименте.

БАЛАНС ЭТИКИ И ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Следует отметить, что вплоть до середины XX в. права участников клинических исследований вообще никак не были защищены. Кодекс этики в отношении экспериментов с участием людей был разработан в 1946 г. Американской медицинской ассоциацией. Норма о строго добровольном участии в клинических исследованиях была впервые закреплена в Нюрнбергском кодексе в 1947 г. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации в 1964 г. легла в основу всех последующих рекомендаций

и нормативных актов, определяющих права человека и этические обязательства врачей при проведении клинических исследований. Теперь права, безопасность и благополучие всех участников исследования должен защищать этический комитет, который состоит из медицинских работников и лиц, не имеющих отношения к медицине, независимых от исследователя, спонсора и любого иного нежелательного влияния. Однако формальные законы этики и личная ответственность врача перед пациентом нередко вступают в антагонистические взаимодействия. Например, уже известны методы лечения некоторых генетических болезней, несовместимых с жизнью, однако этические законы запрещают вмешиваться в геном человека. Пока идут дебаты, пациенты умирают. Самые прогрессивные врачи и фармацевты готовы принять на себя ответственность, применяя малоизученные методики и новые ЛС во имя спасения пациентов, при этом они рискуют не только карьерой, но и свободой. Судебные разбирательства в медико-фармацевтической сфере превращаются в одну из самых прибыльных статей дохода для юристов.

ВСЕМОГУЩАЯ И КОВАРНАЯ СТАТИСТИКА

К планированию клинического исследования всегда должны быть привлечены специалисты в области биомедицинской статистики. Они разрабатывают методики сбора и анализа информации, позволяющие сделать результаты исследования репрезентативными. Однако вокруг подделывания данных анализа тестирования лекарств разгорается все больше скандалов. При отсутствии строгости в статистической обработке данных можно использовать «экспериментальный шум», который дает ложную иллюзию значительного эффекта исследуемой молекулы. Статистический анализ многогранен и при правильном подборе статистических методов даже самые неприглядные результаты возможно сделать вполне приемлемыми. Статистика — это прекрасный инструмент, но не следует полагаться только на нее, когда речь идет о здоровье и жизни людей. Во избежание манипуляций с данными принято утверждать методику проведения эксперимента и статистические подходы к обработке данных еще до начала тестирования новых препаратов. И, как обычно, хочется надеяться на ответственность и порядочность всех участников исследований.

На сегодня получение и производство новых молекул — дорогой, длительный, хлопотный и небезопасный процесс. Остается только восхищаться теми, кто все же становится на нелегкий путь поиска, тестирования и производства новых молекул. А ведь они нужны всем, и прежде всего — пациентам.

Татьяна Кривомаз, д-р техн. наук, канд. биол. наук
Список литературы находится в редакции