

Перепрофилирование лекарственных средств — модный тренд?

Все знают историю о том, как одно ЛС разрабатывали для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а в итоге зарегистрировали для лечения эректильной дисфункции. В последние 5–7 лет перепрофилирование, или перепозиционирование (по англ. *drug repositioning, repurposing, re-profiling, therapeutic switching*) ЛС набирает обороты. Новые показания ищут как для доступных генериков, одобренных для лечения других заболеваний, так и для оригинальных молекул, которые «застряли» на второй или третьей фазе клинических испытаний, не были зарегистрированы и пылятся в архивах фармкомпаний

ЗАЧЕМ СТАРЫМ ЛС НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ?

На разработку и испытания нового ЛС уходят многие годы, а стоимость этого процесса огромна и составляет на сегодня 2–2,5 млрд долларов США [1]. Значительная часть этой суммы — расходы на неудачи, разработку и тестирование молекул-кандидатов, которые не оправдали надежд разработчиков и не прошли всех тестов. Успешно миновать все фазы клинических испытаний и получить одобрение регуляторных органов удается примерно 5% кандидатов. Пользуясь исключительным правом производства и продажи оригинального ЛС, фармкомпания получают шанс компенсировать затраты и получить прибыль.

А что, если взять уже одобренные к применению ЛС и проверить, не сработает ли какое-нибудь из них по другим показаниям — не тем, что указаны в регистрационном досье? Если сработает, то это позволит разработчикам сэкономить и время, и деньги. Ведь одобренные ЛС уже прошли тесты на токсичность, их безопасность изучена и потому нет риска «провалиться» на начальном этапе испытаний, на котором отсеивается большинство кандидатов. Даже с учетом того, что вторая и третья фазы клинических исследований в случае перепрофилирования ЛС неизбежны и стоят дорого, это позволяет сэкономить сотни миллионов долларов.

Как исследователи решают, что и куда перепрофилировать? Например, они проводят опросы среди практикующих врачей, у которых всегда в запасе есть множество собственных наблюдений и мнений об эффектах ЛС, не описанных в инструкциях. Также они анализируют данные различных клинических исследований, в том числе ретроспективных, обсервационных и т.д.

Кроме того, при обнаружении новых потенциальных молекулярных мишеней для лечения тех или иных болезней ученые могут проводить скрининг — как компьютерный, так

и лабораторный — известных ЛС с целью определить возможные взаимодействия с указанными мишенями.

Не теряют бдительности и фармкомпания: отмечая какие-либо неожиданные эффекты своих оригинальных средств, они стараются извлечь из них пользу. Так случилось не только с силденафилом, который упоминался в начале статьи, но и, например, с миноксидилом. Он был зарегистрирован в 1979 г. как гипотензивный препарат, однако продемонстрировал неожиданный побочный эффект в виде роста волос. В итоге в 1988 г. FDA одобрило топическое применение миноксидила для лечения облысения.

ТАЛИДОМИД: НЕ ТОЛЬКО ТРАГЕДИЯ

Интересна история перепрофилирования печально известного талидомида. Его получили в Германии в 1954 г., и спустя четыре года он уже использовался в 46 странах как седативное и снотворное ЛС, в том числе у беременных. После обнаружения у талидомида тератогенных свойств его повсеместно запретили, однако буквально через пару лет в судьбе ЛС случился неожиданный поворот.

В 1964 г. в Иерусалиме смертельно больному пациенту, страдающему от тяжелых осложнений проказы (лепры) и уже много дней лишенному сна из-за боли, врач решил дать в качестве седативного и снотворного средства талидомид из больничных запасов. Доктор знал о том, что препарат запрещен, но больной был фактически безнадежен. После 20 ч сна пациент смог впервые сам встать на ноги, а после последующего приема талидомида его здоровье начало улучшаться. Результаты дальнейших исследований, проведенных в разных странах, подтвердили, что прием талидомида улучшает состояние 99% пациентов с проказой. В 1998 г. FDA одобрило талидомид в качестве ЛС для лечения проказы.

Но это еще не все. Когда появилась теория о том, что для остановки развития злокачественной опухоли в организме необходимо



**ОПЕРАТИВНІ, СВОЄЧАСНІ,
ДОСТОВІРНІ РІШЕННЯ БІЗНЕСУ**

**19 ЖОВТНЯ 2017
ГОТЕЛЬ HYATT REGENCY**

Иногда новые показания к использованию ЛС обнаруживают в процессе испытаний, а иногда — уже в ходе клинического применения.

Ропинирол — агонист дофаминовых рецепторов, изначально был одобрен как противопаркинсоническое средство. Позднее ЛС нашло применение в лечении синдрома беспокойных ног, а также сексуальных расстройств, связанных с приемом препаратов — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Габапентин — циклический аналог ГАМК, был разработан и зарегистрирован как противосудорожное средство (основное показание к применению —

эпилепсия). Позднее препарат стали широко использовать для лечения пациентов с нейропатической болью и тревожными расстройствами.

Плериксафор — селективный антагонист хемокинового рецептора CXCR4 — испытывали как препарат, препятствующий проникновению ВИЧ в клетку-мишень. По данному показанию плериксафор тестов не выдержал, однако оказался стимулятором лейкопоэза. В результате препарат был одобрен для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток с целью их сбора и последующей аутотрансплантации пациентам с лимфомой и множественной миеломой



нарушить ее кровоснабжение, начался поиск ЛС, подавляющих ангиогенез. Одним из кандидатов стал талидомид: считалось, что тератогенность препарата связана с его антиангиогенными свойствами. В тестах на животных талидомид значительно снижал ангиогенез, и на заре 2000-х годов в США начались клинические исследования его противоопухолевого действия. Первую фазу клинических испытаний не проводили, поскольку совсем недавно препарат прошел все тесты FDA как средство от проказы. В 2012 г. талидомид был одобрен в США для лечения больных с множественной миеломой. Расходы на его испытания составили менее 100 тыс. долларов США, что приблизительно в 20 раз меньше, чем обычно стоит создание нового онкопрепарата [2].

ЛЮБИМЕЦ ПРЕССЫ — МЕТФОРМИН

Метформин — сахароснижающее ЛС класса бигуанидов, наиболее часто выписываемый антидиабетический препарат в мире. В то же время метформин, судя по количеству научных и популярных публикаций, является рекордсменом по перепрофилированию. Пока, правда, ни одно из новых показаний к его применению не получило одобрения регуляторных органов.

Так, в нескольких исследованиях было установлено, что метформин может снижать риск развития рака вообще и рака поджелудочной железы в частности. В других исследованиях указывается, что у больных сахарным диабетом, применяющих метформин, меньше шансов заболеть раком по сравнению с пациентами, использующими другие сахароснижающие ЛС. У грызунов под влиянием препарата, правда, в высоких дозах, рост опухолей замедляется на 50%. Звучит многообещающе, но требует проведения полноценных клинических испытаний.

Также большой резонанс вызвали данные о том, что метформин увеличивает продолжительность жизни. У червей *Caenorhabditis elegans*, получавших метформин, она увеличивалась на 18–36%, у мышей — на 5%, у сверчков *Acheta domesticus* — на 38%. С людьми все сложнее: выводы исследования, согласно которым «пациенты, принимающие метформин, живут на 15% дольше здоровых людей», многие ученые раскритиковали за некорректность формулировок [3]. Свет на проблему, возможно, прольет готовящееся масштабное клиническое испытание «Метформин против старения» (Targeting Age with Metformin, TAME) — двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в котором примут участие 3000 человек в возрасте от 65 до 79 лет.

НЕ ВСЕ ТАК РАДУЖНО

Как уже говорилось, резкое удешевление клинических испытаний, а также доступность и низкая (в случае генериков) цена на рынке — огромные преимущества перепрофилированных ЛС, возможность снизить стоимость и, соответственно, повысить доступность лечения многих заболеваний, включая онкологические, сердечно-сосудистые, нейродегенеративные. Парадокс, однако, в том, что эти преимущества являются также и препятствиями: фармацевтическим компаниям невыгодно финансировать исследования веществ, которые нельзя запатентовать, а затем продавать по высокой цене.

Фармкомпания может вложить средства в перепрофилирование собственных оригинальных препаратов, которые находятся под патентной защитой и в случае одобрения — как было с силденафилом или миноксидилом, — могут принести хороший доход. Но инвестировать в поиск новых показаний для дешевых генериков, производимых на тысячах заводов во всем мире, коммерческим фирмам неинтересно.

Так, есть множество работ, посвященных противоопухолевым эффектам таких хорошо известных и широко применяемых ЛС, как диклофенак (НПВП), циметидин (антагонист H₂-рецепторов), мебендазол (антигельминтный препарат) и все тот же метформин [4]. Однако шансов дойти до официального одобрения в качестве противоопухолевых средств у этих ЛС немного.

В исследовательских лабораториях накоплено множество лабораторных и клинических данных о новых терапевтических эффектах известных ЛС. Однако без инвестиций в масштабные клинические испытания все это так и останется теорией. На сегодня главными источниками финансирования клинических исследований по перепрофилированию ЛС являются благотворительные фонды, собирающие частные пожертвования. Так, кстати, финансируется и упомянутое выше клиническое исследование «Метформин против старения»: необходимые 50 млн долларов США взялась собрать Американская федерация по изучению старения.

Подготовила Татьяна Ткаченко, канд. биол. наук

Литература

1. Scannell JW et al. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency // Nat Rev Drug Discov, 2012, 11:191–200.
2. US Thalomid label // FDA. January 2017 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020785s061lbl.pdf)
3. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets // The Biochemical Journal, 2015, 471 (3): 307–322.
4. Корман Д.Б. Перепрофилирование лекарств для онкологии // Практическая онкология, 2017, 18 (1): 139–158.