

здоровоохранение практика

Щепотка жизни

Даже сейчас смертность от гриппа во всем мире остается очень высокой. Если вспомнить крупнейшие в прошлом эпидемии гриппа на Земле, становится понятным, почему многие поколения фармацевтов считали своим долгом создание лекарства от гриппа. И лишь в конце XX столетия появилось лекарство на базе действующего вещества осельтамивир, которое смогло эффективно противостоять постоянно мутирующему вирусу гриппа. Щепотка этого порошка до сих пор стоит в несколько раз дороже золота.

— открытие —

Идентификация вируса

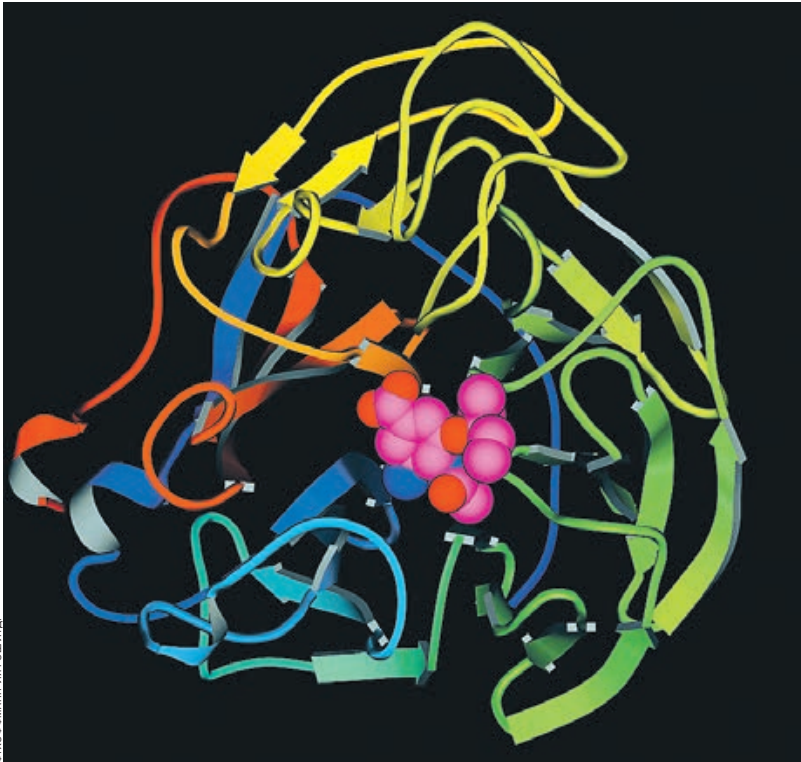
14 октября 1992 года американский исследователь Норберт Бишофбергер принял участие в ежегодной Междисциплинарной конференции по антимикробным препаратам и химиотерапии в Лос-Анджелесе. Являясь руководителем отдела исследований и разработок маленькой биотехнологической компании Gilead, расположенной в Фостер-Сити, Калифорния, он был в постоянном поиске идей для новых проектов.

В перерыве между докладами он прогуливался в фойе, где разные исследовательские группы разместили свои стенды с результатами еще не опубликованных исследований. Среди множества отчетов его внимание привлек стенд с результатами опытов на животных. Ученые из Университета Монаш в Парквилле (Австралия) обнаружили молекулу, способную останавливать размножение вируса гриппа у мышей. Британский фармацевтический гигант компания Glaxo намеревалась доработать это вещество и выпустить его на рынок под маркой GG 167. Норберт Бишофбергер был впечатлен результатами австралийцев, но была какая-то деталь в том отчете австралийских ученых, которая до времени ускользала от американца, и это не давало ему покоя.

Норберт Бишофбергер хорошо представлял себе, насколько огромный потенциал рынка действенного препарата от гриппа. Только в США, Японии и странах Западной Европы ежегодно гриппом заболевает около 100 млн человек. При этом каждые 20 лет в мире вспыхивает новая особо опасная форма гриппа.

Трудной задачей была идентификация именно вируса гриппа, симптомы которого очень схожи с симптомами простуды. Ведь именно по этой причине во многих случаях препараты, которые люди принимали при повышенной температуре, насморке, общей ломоте, были вовсе не противогриппозные. Различные порошки, капли, таблетки только снимали проявления гриппа или присоединившейся вторичной инфекции. Но это не были средства, действующие на сам вирус. И поскольку у всех этих состояний симптомы схожие и часто они развиваются одновременно, даже для врачей представляет трудность отличить грипп от простуды, воспаления верхних дыхательных путей и бронхита.

Но попытки ученых найти эффективное средство от гриппа оставались безуспешными: они просто не знали, как воздействовать на очень



изменчивый вирус. Дело в том, что иммунная система человека борется с проникшими в организм вирусами и микробами с помощью специальных клеток, разрушающих их. При первом контакте с микроорганизмом на их образование требуется время, однако при повторных атаках того же самого возбудителя человек становится невосприимчивым к нему, так как организм уже «знает» этого чужака и имеет информацию, необходимую для выработки соответствующих иммунных клеток. Но с вирусом гриппа это не работало: поверхность вируса гриппа год от году мутировала, и иммунная система человека просто не могла распознать изменившийся вирус. Для фармакологов-исследователей это оказалось самой трудной проблемой.

В 1983 году австралийские ученые смогли создать пространственную модель одной из молекул вируса гриппа — нейраминидазы. Они проследили, что год от года поверхность молекулы меняется, но остается один неизменный участок — глубокая щель на поверхности молекулы, в которой как раз и проходило растворение сиаловой кислоты. Что и было частью процесса размножения вируса. Этот участок и оказался ахиллесовой пятой вируса.

Молекула, которую нашли австралийские ученые, как раз способна была закрывать эту щель и тем самым препятствовать дальнейшему размножению вируса. Эта молекула и была в составе того препарата, которые австралийцы испыты-

вали на мышах, а результаты представили на конференции.

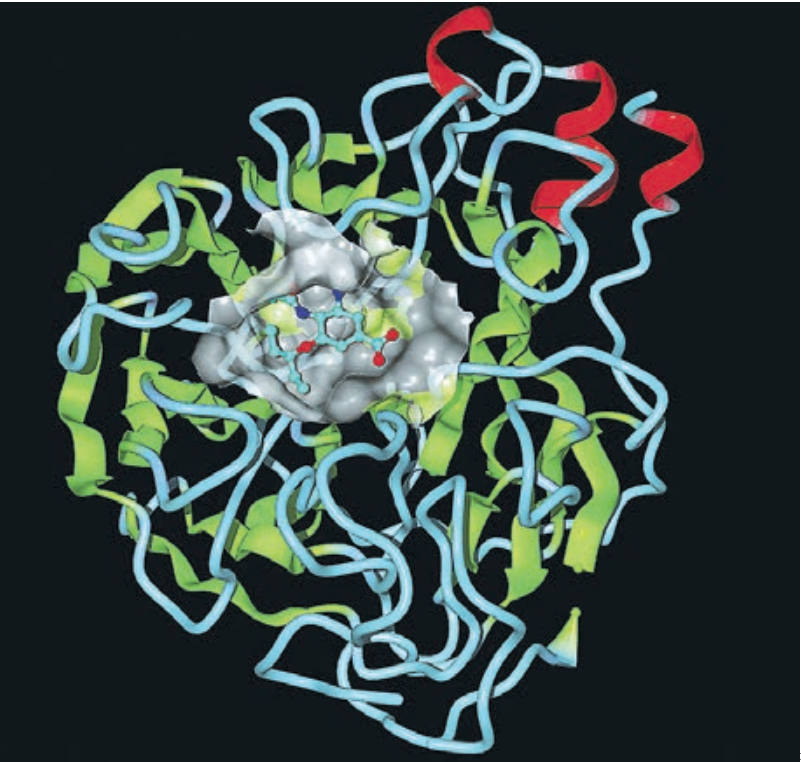
В итоге Норберт Бишофбергер, еще раз вернувшись к опытам австралийских фармацевтов, пришел к выводу, что молекула GG 167 может стать первым действенным противогриппозным средством. И наконец-то он осознал, что же не давало ему покоя: так как структура молекулы GG 167 не позволяла ей проникать из желудка мыши в кровоток, лекарство не могло быть эффективным, если принимать его через рот. Его нужно было вводить ингаляционно. Норберта Бишофбергера это не устраивало: если предоставить пациенту выбор между препаратами, которые нужно или глотать, или вдыхать, люди выберут первое. Он решил, что это и должно стать его целью — создать то, что можно было бы проглотить. Так, спустя небольшой промежуток времени после конференции в штаб-квартире компании Gilead в Фостер-Сити в Калифорнии собралась группа из десяти ученых, которые начали работу по созданию противогриппозного препарата.

Чтобы такая молекула смогла стать лекарством, она должна удовлетворять целому ряду требований: иметь достаточную силу действия, но при этом помещаться в маленькой таблетке, быть избирательной, чтобы блокировать только нейраминидазу вируса и не влиять на другие молекулы со схожей структурой, не распадаться в организме слишком быстро, быть безопасной.

После того как программисты создали модель наиболее подходящей молекулы, химики в лаборатории приступили к ее синтезу. Таким образом, было протестировано более 600 веществ. Лишь 50 из них было решено тестировать на животных. К концу 1995 года на свет появилась молекула, состоящая из 44 атомов, которая удовлетворяла всем требованиям. Ее назвали GS 4071.

Вначале был хорек

После трех лет испытаний на мышах и хорьках молекула начала работать так, как от нее требовалось. Это была усовершенствованная, по сути, новая молекула, которой дали название GS 4104. Несомненно, для больных гриппом мышей и хорьков это была отличная новость. Но ни один ученый не мог поручиться, как поведет себя противогриппозная молекула в организме человека. Затраты на создание нового препарата от начала разработки вещества до выпуска его на рынок оценивались фармацевтической компанией Gilead в сумму от 0,5 млрд до 1 млрд швейцарских франков. При этом около двух третей затрат обычно складывается на клинические испытания нового препарата на людях. Для дальнейших работ с веществом GS 4104 требовалось серьезное финансирование. Компания Gilead требовалась финансовый партнер.



В 1996 году Gilead приступила к переговорам по лицензионному соглашению на GS 4104 с несколькими крупнейшими компаниями, в числе которых была группа компаний «Рош» со штаб-квартирой в Базеле. Согласно новой корпоративной стратегии, цели «Рош» были достаточно амбициозными — в течение ближайших десяти лет занять лидирующие позиции на рынке противогриппозных препаратов.

Предлагаемый для инвестиций противогриппозный препарат соответствовал этой стратегии как нельзя лучше. Спустя девять месяцев после начала переговоров, 30 сентября 1996 года, компании «Рош» и Gilead Sciences объявили о заключении соглашения: «Рош» получала лицензию на производство GS 4104, а Gilead — немедленный платеж в размере \$10 млн, гарантию получения \$40 млн после достижения промежуточных результатов, а также гарантию получения некоторой доли прибыли в случае успеха.

К этому времени основной конкурент в гонке за право стать первым в борьбе против гриппа компания Glaxo Wellcome уже приступила к исследованиям своего препарата GG 167 на людях. И если «Рош» хотела догнать конкурента, ей было необходимо в самые кратчайшие сроки произвести достаточное количество GS 4104 и начать свои исследования. Достаточно легко появившись на бумаге, вещество GS 4104 было чрезвычайно сложно в производстве. Процесс получения из вещества готового продукта включал 12 этапов.

Вопросы цены и сложности процесса на том этапе были не важны. Главным была скорость его получения. Проблема была в том, что для клинических исследований GS 4104 требовался килограмм вещества, а для выхода на рынок — тонны. Химики Gilead в качестве сырья использовали хинную кислоту, получаемую в качестве побочного продукта при извлечении хинина из коры хинного дерева. Однако стало ясно, что во всем мире не наберется столько хинной кислоты, чтобы наладить производство достаточного количества GS 4104. Но и это еще не все. Хинное дерево произрастало в Центральной Африке, реги-

она, отличающегося политической нестабильностью, что в любой момент могло привести к перебоям в поставках. В этих условиях ученым-фармацевтам удалось разработать новый метод производства вещества с использованием шикимовой кислоты. И хотя номинальная цена шикимовой кислоты была значительно выше, новое сырье по своему действию было эффективнее. Кроме того, процесс превращения сырья в готовый продукт GS 4104 проходил всего в 11, а не в 12 стадий. К тому же оказалось, что необходимые количества шикимовой кислоты могут по самым благоприятным условиям поставляться из Китая. Впоследствии для ее производства возможно было использовать генетически модифицированные бактерии. Таким образом, снималась проблема зависимости от поставщиков.

В ноябре 1996 года компания «Рош» начала подготовку к проведению клинических исследований GS 4104. На хорьках и мышах вещество работало. Следующим объектом экспериментов должен был стать человек. Обычно все три фазы исследований на людях занимают семь лет. Однако учитывая, что компания Glaxo Wellcome значительно опережала «Рош» и уже закончила II фазу клинических исследований, руководство «Рош» пошло на решительный шаг и запланировало внедрение GS 4104 на 2000 год. И так, на клинические исследования и получение разрешения на выход на рынок, которое обычно занимает около 12 месяцев, оставалось три года.

Ученым-исследователям удалось справиться и с этой задачей. В июне 1998 года были собраны и проанализированы все данные по исследованиям на людях. Препарат показал реальную эффективность: у пациентов, получавших GS 4104, болезнь отступала в течение 36 часов после начала — на полтора дня раньше, чем у пациентов, получавших плацебо (хотя эффект плацебо также никто не отрицал). Так, все требования Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) были выполнены. И в мае 1999 года компания «Рош» подала заявку в FDA на получение лицензии на противогриппозный препарат GS 4104.

КАК УМИРАЛИ ОТ ГРИППА

Испанский грипп, или испанка, был самой крупной пандемией гриппа за всю историю. В 1918–1919 годах всего за 18 месяцев во всем мире от испанки умерло приблизительно 50–100 млн человек (2,7–5,3% населения Земли). Было заражено около 550 млн человек, или 29,5% населения планеты. Эпидемия началась в последние месяцы Первой мировой войны и быстро затмила это крупнейшее кровопролитие по масштабу жертв. В основном болезнь проходила без каких-либо симптомов, некоторые зараженные умирали на следующий день после заражения.

Азиатский грипп (1957–1958 годы — грипп H2N2). Погибли 70 тыс. человек. Первые потери от азиатского гриппа были зарегистрированы на Дальнем Востоке, после чего пандемия продолжилась шестые по всему миру и в итоге добралась до США, где и погибло наибольшее число людей. Общая цифра смертей составляла 1–2 млн человек.

Гонконгский грипп (1968–1969 годы) был вызван другим вирусом гриппа и был средней тяжести. Этот грипп появился в Гонконге. От него пострадали в основном пожилые люди в возрастной группе около 70 лет. Всего более 34 тыс. смертей в США и около 700 тыс. во всем мире.

ДИАГНОЗ ОТ СТРАХА

— Какой лекарственный препарат вы вывели на рынок в последнее время?

— В 2012 году мы вывели препарат с международным наименованием терифлуномид — иммуномодулятор с противовоспалительными свойствами для лечения рассеянного склероза. Пациент должен принимать одну таблетку в сутки. Применение терифлуномида на территории США дало хорошие результаты. Во второй половине 2013 года мы ждем одобрения в США и Европе для еще одного препарата — алемтузумаб, который лечит рецидивирующие формы рассеянного склероза.

— Какую работу необходимо провести, прежде чем препарат может быть назначен пациентам?

— Например, исследования терифлуномида проводились при участии 5 тыс. пациентов в 36 странах. Некоторые пациенты в рамках исследований получали лечение препаратом на протяжении десяти лет.

— Можно ли выделить какие-то закономерности в распространении орфанных заболеваний? Возможно, какими-то из них страдают люди определенного пола, национальности или проживающие в определенном климате?

— Никаких закономерностей не существует. Некоторые заболевания настолько мало распространены, что их очень сложно изучать — 10, 20 пациентов по всему миру. И это вызов для нас. Genzyme Corporation, США, одна из ведущих биотехноло-

гических компаний в мире. Была основана в 1981 году. Одно из основных направлений деятельности Genzyme — разработка и производство лекарственных препаратов для заместительной терапии редких генетических заболеваний. Заместительная терапия препаратами Genzyme помогает изменить качество жизни пациентов с лизозомными болезнями накопления — болезнью Гоше, мукополисахаридозом первого типа, болезнями Фабри и Помпе, отодвигая необратимые изменения в органах-мишенях. Кроме того, современные биотехнологические платформы применяются для разработки и лечения сердечно-сосудистой системы и нейродегенеративных заболеваний. В 2011 году Genzyme присоединилась к группе компаний Sanofi.

Беседовала Ольга Цыбульская

Слева: нейраминидаза вируса гриппа. Справа показано, как противогриппозный препарат блокирует нейраминидазу и предотвращает размножение вируса гриппа (фото сделаны в технике рентгеновской кристаллографии)

Родовые признаки

У лекарственного препарата обычно бывает два названия: родовое (непатентованное), происходящее от названия действующего вещества, и торговое (фирменное), под которым продукт выходит на рынок. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в качестве непатентованного названия GS 4104 утвердила осельтамивир. В качестве же торгового названия в 1999 году в компании «Рош» остановились на тамифлю (Tamiflu).

В сентябре 1999 года, как раз перед наступлением сезона гриппа, тамифлю получил разрешение на применение в Швейцарии. Четыре недели спустя была получена лицензия в США. Почти 7 лет прошло с тех пор, как Норберт Бишофбергер из компании Gilead Sciences начал создание препарата против гриппа — достаточно короткий срок, учитывая, что обычно такой процесс занимает 10 до 15 лет. Как и полагал Норберт Бишофбергер, потребность в новом препарате была колоссальной. Только за время сезона гриппа, с декабря 1999 года по март 2000 года, продажи тамифлю составили 100 млн швейцарских франков.

Если говорить о главном конкуренте компании «Рош», то Glaxo Wellcome также вывела свой препарат на рынок. Однако ингаляционный препарат реленза компании Glaxo Wellcome пользуется меньшим спросом. В первом же сезоне гриппа тамифлю занял 70% рынка. Люди, как оказалось, действительно предпочитают глотать таблетки, а не пользоваться ингаляторами. Норберт Бишофбергер оказался прав.

С тех пор тамифлю продолжает лидировать на рынке противогриппозных препаратов. С момента его регистрации в 1999 году по настоящее время было пролечено около 95 млн пациентов, в том числе порядка 30 млн детей, для которых вирус особенно опасен. А годовой объем продаж препарата перевалил за \$1 млрд. Эта цифра не включает в себя стоимость 10,65 млн упаковок тамифлю, которые начиная с 2006 года компания «Рош» (F. Hoffman-La Roche) безвозмездно передала ВОЗ для отправки препарата в нуждающиеся страны (по усмотрению ВОЗ).

Но при этом произведенных объемов лекарства при полной нагрузке мощностей в США и Швейцарии (именно в этих странах сосредоточено его производство) хватало для лечения пациентов не всегда. Когда в 2009 году стало ясно, что развивается пандемия гриппа A/H1N1 и далеко не все нуждающиеся получают лекарство от этого вируса, компания «Рош» безвозмездно передала лицензию на производство дженерики тамифлю нескольким производителям в Китае, Индии и еще некоторых развивающихся стран.

На российский рынок тамифлю официально поступает из Швейцарии. В России же, по правам, представленным компанией-производителем «Рош» в 2011 году, происходит его финальная (упаковочная) стадия производства.

Патент на производство тамифлю у европейских производителей истекает в 2016 году, у американских — в 2017 году. В компании «Рош» не комментируют дальнейшие планы производителей дженериков. Но вполне вероятно, что многие страны, и Россия в том числе, запустят свое собственное производство осельтамивира. Неизвестно, как будут называться эти препараты в разных странах, но, как считают в компании «Рош», в обозримом будущем в фармацевтике вряд ли появится что-то новое и более эффективное, чем осельтамивир.

Константин Анохин

ИНФАРКТ В 55 ЛЕТ?

ЧТО ГОВОРЯТ НЕМЕЦКИЕ КАРДИОЛОГИ...

Главный врач клиники кардиологии и ангиологии Университетского кардиологического центра Фрайбург - Бад-Кройцинген профессор, д.м.н. **Кристоф Бода**

По данным Всемирной организации здравоохранения, наиболее распространенной причиной смерти сегодня являются сердечнососудистые заболевания. В России эта проблема крайне актуальна. «К счастью, в последнее время забота о своем здоровье все больше становится правилом хорошего тона», — говорит профессор, д.м.н. Кристоф Бода — главный врач Университетского кардиологического центра Фрайбург - Бад-Кройцинген (Германия). — С каждым годом к нам на профилактические обследования приезжает все больше пациентов из России. Радует тот факт, что пациенты теперь скорее стремятся предупредить заболевание, а не ждут, когда появятся серьезные симптомы».

Немецкие кардиологи рекомендуют проводить такие обследования каждому, кто достиг 50-летнего возраста минимум один раз в 2 года. Особенно это касается пациентов, входящих в группу риска: лишний вес, высокое артериальное давление, повышенный уровень холестерина, наследственная предрасположенность, курильщики со стажем, малоподвижный образ жизни...

Университетский кардиологический центр Фрайбург - Бад-Кройцинген — самый крупный в Германии и ежегодно принимает сотни россиян на обследование и лечение. Семьи российских бизнесменов регулярно приезжают на так называемые обследования «Check-up», сочетая необходимые медицинские процедуры с отдыхом в знаменитом Шварцвальде.

Как проходит кардиологическое обследование?

Обследование начинается с беседы с профессором-кардиологом, составления анамнеза и проведения общего осмотра, включая измерение артериального давления. Затем осуществляется ряд ультразвуковых исследований, например ультразвуковое периферическое доплеровское исследование сосудов, УЗИ артерий, снабжающих головной мозг, венной артерии, а также аорты. Для того чтобы исключить структурные проблемы сердца, проводят специальную электрокардиограмму.

Показания исследований в норме? Тогда можно назначать электрокардиограмму с нагрузкой, которая проверяет допустимую для пациента нагрузку и реакцию сердца на стресс. Эхокардиография может указать на нарушение кровоснабжения органа и заболевание коронарных сосудов. Данные этих исследований дополняют измерения различных лабораторных показателей.

При обнаружении отклонения от нормы или при наличии особых факторов риска в диагностике задействуют магнитно-резонансная томография (МРТ) или так называемая компьютерная томография (КТ) сердца. Необходимо отметить, что благодаря использованию таких томографов новейшего поколения значительно реже прибегают к инвазивной коронароангиографии.

С помощью последовательного применения всех существующих на данный момент диагностических и терапевтических методов можно выявить любые заболевания сердца, коронарных сосудов, миокарда, сердечных клапанов, расположенных по соседству крупных сосудов и органов, а также причины аритмии.

Почему же едут на обследование именно в Германию?

Причин много: новейшее оборудование, уверенность в минимальных дозах облучения при прохождении, например, компьютерной томографии, а самое главное - это доверие к врачу и системному подходу при последующем лечении! Преимущество такого Университетского кардиологического центра в том, что здесь сразу же можно пройти лечение: будь это минимально-инвазивное обследование с установлением различных стентов, замена клапана через катетер(!), абляция при аритмии, обширная операция шунтирования или даже пересадка сердца.

Целенаправленная профилактика с использованием современной техники, основанная на новейших научно-технических исследованиях, помогает найти слабые места Вашего сердца и избежать неожиданностей.

Помните, инвестиции в собственное здоровье окупаются!

Университетский кардиологический центр Фрайбург - Бад-Кройцинген является крупнейшим в Германии и номером 1 по рейтингу немецкого журнала ФОКУС. Штат его сотрудников составляет 1500 человек. Здесь обслуживается более 22000 пациентов в год.

Университетская клиника г. Фрайбурга
Телефон (по-русски): +49 761 270 84710
www.ims.uniklinik-freiburg.de info-ims@uniklinik-freiburg.de

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Реклама