

3

Тематическое приложение к газете **Коммерсантъ**

Здравоохранение

Вторник 30 июля 2019 №133 (6613 с момента возобновления издания)

spb.kommersant.ru

16 Фармацевтические компании наращивают долю в наполнении бюджетов страны

16 Резистентные к антибиотикам бактерии начали активную экспансию

Цветные тематические страницы №13–16 являются составной частью газеты «Коммерсантъ». Зарегистрировано в Роскомнадзоре ПИ № ФС 77-64424 31 декабря 2015 года. Распространяются только в составе газеты. Подписчики получают цветные тематические страницы: «Дом», «Телеком», «Банк», «Страхование», «Лизинг», «Стиль» и другие.

В медицине известен не один случай, когда молекулы разрабатывались для лечения одного заболевания, а применение получили совершенно в других нозологиях, либо фармацевты ненамеренно создавали препарат двойного, а то и тройного назначения. Таких изобретений в разы меньше, чем тех, что произошли «прицельно», зато многие из них дали жизнь новым группам лекарств и даже сформировали новые ниши на рынке.

Одно лечит другое

— функционал —

Самым известным из таких неожиданных открытий является препарат силденафил, выпускаемый под торговой маркой «Виагра». Как известно, он создавался для лечения гипертонии, но оказался слабо эффективен, зато обладал интересным побочным эффектом, который специалисты компании-разработчика заметили и коммерциализировали. До «Виагры» препараты для лечения эректильной дисфункции хоть и существовали, но были очень небезопасны и сложны в использовании.

Бывает, что и уже известный препарат, обладая некими побочными свойствами, проявившимися в процессе применения, получал дополнительные предназначения, не теряя первоначального. Директор по развитию RNC Pharma Николай Беспалов к примеру таких открытий относит ацетилсалициловую кислоту (аспирин): препарат для снятия боли и жара, как оказалось, обладает антиагрегантными свойствами и в несколько уменьшенной дозировке применяется для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний («Аспирин Кардио», «Карди-АСК»). «Плакой антидот для лечения отравлений тяжелыми металлами, как димеркаптопропансульфонат натрия (уни-тиол) стал использоваться как препарат для профилактики и лечения похмельного синдрома. А препарат левамизол („Декарис“) синтезировался в качестве противогельминтного средства, однако потом были обнаружены иммуномодулирующие свойства данного препарата, и он стал использоваться по двум показаниям», — перечисляет господин Беспалов. «Виагра», кстати, после многих лет успешно использования для лечения эректильной дисфункции вновь вернулась к применению по



Кардинальная смена области применения молекулы — редкий случай. Ученые прекрасно понимают взаимосвязь между возможными показаниями, и расширение круга действия препарата входит в их обычную практику

исходному назначению — сейчас препарат используется для лечения легочной гипертензии («Ревацио»).

Из грязи в князи
Интересна история появления ботокса, нашедшего широкое применение в современной косметологии. От одного из сильнейших токсинов этот белок ботулотоксин, вырабатываемый бактериями Clostridium botulinum, перешел в разряд средств косметологии.

Впервые симптомы отравления ботулотоксином были описаны еще в 1820 году немецким врачом Юстином Кернером (1786–1862). Так как за-

болевание выявлялось после употребления колбасы, инфицированной C. botulinum, вырабатываемый им токсин получил соответствующее название — ботулинический, или колбасный, яд (лат. botulus — «колбаса»), а отравление — ботулизм. Идентифицировать же саму бактерию в 1895 году удалось бельгийскому доктору Эмилю ван Эрменгему (1851–1932). Лишь в 1950-х годах ученые открыли, что это вещество способно быть еще и лекарством. Тогда в ходе исследований удалось доказать, что введение очищенного и разбавленного токсина в гиперактивную мышцу приводит к полному ее расслаблению, а значит, может использоваться в терапевтических целях.

Первым врачом, применившим результаты клинических исследований ботулотоксина на практике, стал офтальмолог из Сан-Франциско Алан Скотт. После успешных опы-

тов на обезьянах в 1978 году доктор получил официальное одобрение FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США) на проведение исследований на людях. Новый препарат испытали на себе его пациенты, страдающие косоглазием и блефароспазмом. Успех Алана Скотта воодушевил ученых на дальнейшее изучение терапевтических свойств ботулотоксина и его применение в других областях. Американская фармацевтическая компания Allergan, увидев в этом большие перспективы, купила права на токсин. Так появился «Ботокс» — первый коммерческий медицинский препарат на основе ботулотоксина.

В декабре 1989 года FDA официально разрешило применение «Ботокса» для лечения ряда заболеваний, связанных с непроизвольными

сокращениями мышц. И в этом же году был впервые зафиксирован косметический эффект препарата. А произошло это почти случайно. Одна из женщин, проходивших лечение блефароспазма, указала своему офтальмологу Джейн Каррузерс на то, что инъекции «Ботокса» волшебным образом разгладили ее межбровные морщины. По прошествии полного терапевтического курса доктор и сама заметила, что лицо пациентки стало выглядеть моложе. Своим наблюдением Джейн поделилась с мужем Алайстером, руководителем отделения дерматологии в одном из канадских университетов. А он, в свою очередь, решил развернуть полномасштабное исследование для изучения возможности использования препарата в косметологических целях. В 1990 году супруги Каррузерс опубликовали первые положительные ре-

зультаты, доказывающие эффект «Ботокса» при коррекции морщин. Весть о чудесном «побочном эффекте» нового препарата быстро разлетелась по миру, и к нашим дням токсин snискал огромную популярность.

Тем не менее ботулотоксин сегодня успешно применяется не только в косметологии, но и в других областях медицины. Так, в октябре 2010 года FDA одобрило применение препарата «Ботокс» для лечения хронической мигрени.

Легенды и мифы
Судьба препаратов «двойного назначения» с точки зрения экономического эффекта весьма различна, отмечает Николай Беспалов. Однако в большинстве случаев разработчики находят способ коммерциализации новых показаний. «Иногда это позволяет не только создать препарат-блокбастер, но и фактически сформировать новую нишу, как это сделала компания Pfizer с „Виагрой“. Иногда — активизировать продажи препарата, который, казалось бы, уже никаких перспектив не имеет и постепенно уходит с рынка („Аспирин-Кардио“). Но подобных прорывов может и не происходить», — констатирует эксперт.

Тимофей Неманкин, заместитель генерального директора по разработкам и исследованиям ООО «Нанолек», говорит, что множественность показаний — широко распространенное для лекарственных средств явление. В редких случаях, например в терапии орфанных заболеваний, препарат может иметь всего одно или два показания к применению. «Большинство лекарственных препаратов создается с целью воздействия на определенные системы организма, органы, ткани, клетки, молекулярные механизмы. Для того чтобы выяснить, хорошо ли работа-

ет тот или иной препарат при определенных показаниях, сам по себе или в комбинации с другими средствами терапии, проводятся доклинические и клинические исследования», — комментирует он. — Чем глубже у ученых понимание механизмов действия лекарственного средства, тем шире их список. Если препарат воздействует на целый круг систем, органов, тканей, список его показаний для применения можно будет расширять очень долго. Связь между этими показаниями не всегда очевидна обывателю. В таком случае некоторые люди думают, что это чистая случайность и в некоторой степени даже волшебство».

Поиск со смыслом
Господин Неманкин отмечает, что, как правило, новые области применения связаны с социально значимыми заболеваниями, для которых отсутствуют или малодоступны в силу высокой стоимости специфические средства лечения. «Людям такие варианты применения дают надежду и возможность воспользоваться эффективным препаратом. А изобретателю-производителю расширение показаний позволяет увеличить продажи лекарственного средства и получить дополнительные средства на разработку новых», — рассуждает эксперт. В любом случае, поиск новых путей применения тех или иных препаратов идет на благо и медицинской науке, и, в конечном счете, пациентов. В том числе поскольку расширяет понимание механизмов действия тех или иных препаратов, а иногда и способствует созданию на основе известных молекул новых соединений, которые уже сознательно синтезируются для проверки тех или иных свойств.

Анастасия Цыбина

Автономия по существу

— импортозамещение —

Отечественные компании производят около 15% необходимых активных фармацевтических субстанций, что едва покрывает их собственные нужды. Разработка действующих веществ внутри страны — это не только вопрос национальной безопасности в условиях перебоев импортных поставок, но и возможность выхода на внешние рынки через трансфер технологий за рубеж. При этом кратное увеличение экспорта российских лекарственных средств — задача, сформулированная правительством в новой программе «Фарма-2030».

Объем импорта в РФ субстанций в 2018 году составил около 14,2 млн кг. В стоимостном выражении это \$1,3 млрд, или 82 млрд рублей (по текущему курсу доллара США). «Положительная динамика поставок в тоннаже, которая наблюдалась последние годы, в прошлом году прервалась. В страну было ввезено на 7% меньше субстанций в натуральном выражении, чем в 2017-м», — говорят данные аналитической компании DSM Group. Однако пока в большей мере производимые на территории страны лекарства делаются из импортной субстанции. Отечественные компании производят только около 15% необходимых объемов, что едва покрывает их собственные нужды, добавляют в DSM Group.

По оценке президента АО «Активный компонент» Александра Семенова, соотношение иностранных

и российских поставщиков активных фармацевтических субстанций (АФС) для производства препаратов на территории РФ составляет 90 к 10 в пользу зарубежных компаний. Генеральный директор ООО «Балтфарма» Захар Голант считает, что доля российских производителей на рынке объемом 92 млрд рублей (для сравнения, объем всего российского фармрынка оценивается в 1,5 трлн рублей) еще меньше — около 8%. «Есть очень ограниченный перечень производителей субстанций, в частности, „Бион“, „Активный компонент“, „Полисинтез“, СКБ „Технолог“, — рассказывает господин Голант. — Есть ряд дистрибуторов, которые завозят АФС из Китая, Индии, Европы и США. В основном производители готовых лекарственных форм самостоятельно проводят выбор, осуществляют аудит производителя субстанций и производят закупку напрямую».

По данным DSM Group, в прошлом году в Россию завезли свыше 770 различных наименований АФС. Тройка лидеров в стоимостном выражении: инсулин (12%), периндоприл (8%), тамсулозин (4,4%). По тоннажу больше всего завозится парацетамол (15%), ацетилсалициловой кислоты (15%) и метформина (15%). Петербургские компании, такие как «Биокад», «Вертекс», «Герофарм» и «Протекс», получают субстанции в основном из Китая и Индии, подтверждает генеральный директор DSM Group Сергей Шуляк.

По оценке коммерческого директора ООО «НТФФ „Полисан“

Дмитрия Борисова, в Индии и Китае производится 80% всех субстанций в мире, еще 20% — это европейские и локальные поставщики. Для компании десяток АФС изготавливает ее белгородская «дочка» — ООО «Полисинтез». Около 85% объемов выпуска приобретает сам «Полисан», еще 15% отпускается на открытый рынок.

И спрос на нем огромен. По словам Александра Семенова, востребованы все действующие вещества (более пятидесяти), изготавливаемые «Активным компонентом». Предприятие площадью 3,5 тыс. кв. м загружено на 100%, добавляет он, а ежегодный объем выпуска достигает 60 тонн. Среди заказчиков — «Фармстандарт», «Хемофарм» и «Нижфарм», входящие в фармацевтический холдинг Stada, а также «Акрихин», «Вертекс», «Северная звезда», «Озон» и другие. «В мае Минпромторг подтвердил компании статус локального производителя для 19 АФС. Локализованные субстанции будут использоваться при изготовлении антигипертензивных, противорисковых, противопаркинсонических, нестероидных противовоспалительных, антипсихотических средств. При этом 12 из 19 субстанций — для жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (всего в 2019 году перечень ЖНВЛП, утвержденный премьер-министром Дмитрием Медведевым, включает 735 лекарственных препаратов без учета вакцин. — „Ъ“). В том числе азитромицин, карведилол, кларитромицин,

левофлоксацин, лозартан калия, периндоприла эрбумин, пирибедил, рисперидон, из которых будут изготавливать „Хемомицин“, „Бактикап“, „Парнавел“, „Лавомакс“, „Амиксин“, „Флуконазол“ и другие», — рассказывает господин Семенов.

Преференции на глубине
В прошлом году российские производители испытали дефицит поставок фармацевтических компонентов в связи с сокращением производства данной продукции в Китае и приоритетом китайских поставок в США и Европу, а уже по остаточному принципу — в Россию. По этой причине в очередной раз встал вопрос национальной безопасности в сфере здравоохранения — и правительство РФ разработало меру поддержки отечественных компаний, готовых заниматься локализацией технологии и освоением производства субстанций, в виде предоставления преференций в размере 25% в случае производства готовых лекарственных форм из перечня ЖНВЛП из отечественной АФС. Эти препараты являются предметом государственных закупок.

«Преференции в 25% практически по всем видам готовой продукции является очень существенной и во многих случаях будет определять исход торгов», — отмечает Захар Голант. — Но производители готовых форм не в состоянии самостоятельно производить субстанции, для этого нужно создавать



Перечень производителей субстанций в стране очень ограничен, но даже для них спроса исключительно на отечественном рынке будет мало

полностью новую производственную инфраструктуру». Для реализации этой задачи необходимы несколько локальных заводов, специализирующихся именно на производстве АФС, считает он.

Сама компания «Балтфарма» (инвестор — строительная группа «Балтстрой») возводит завод по выпуску субстанций в формате контрактного производства и в июне в связи с возросшим спросом на продукцию со стороны потенциальных заказчиков увеличила его параметры (в частности, инвестиции — с 795 млн до 2,1 млрд рублей) и производственные мощности. «До конца года мы должны

получить разрешение на строительство. Сразу после этого начнем строительные работы», — планирует Захар Голант. Более 40% производственных мощностей будущего предприятия, по его словам, уже закрыто предварительными соглашениями, и непрерывно ведутся переговоры о новых заказах. «Потенциально все современные заводы готовых лекарственных средств могут быть нашими партнерами, а их за последние годы введено в эксплуатацию больше пятидесяти», — напоминает генеральный директор «Балтфармы». При работе предприятия на предельных мощностях оно сможет занять около 15% рынка АФС в стоимостном объеме, рассчитывает он. Коммерческий выпуск продукции стартует в четвертом квартале 2022 года.