

МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ “ПРОБЛЕМЫ ХИМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ И РЕПАРАЦИИ ПРИ РАДИАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ” (Дубна, 30–31 мая 2018 г.)

УДК [57+61]:615:616-03:539.1.047

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

© 2019 г. М. В. Филимонова\*, А. С. Филимонов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

\* E-mail: mari\_fil@mail.ru

Поступила в редакцию 30.07.2018 г.

Представлен краткий обзор современного состояния вопросов разработки и внедрения противолучевых лекарственных средств за рубежом и анализ проблем в этой области в отечественной фармакологии. Обзор подготовлен по материалам пленарного доклада, обсужденного в ходе Международной конференции “Проблемы химической защиты и репарации при радиационных воздействиях” (Дубна, 30–31 мая 2018 г.), одним из решений которой стало предложение о разработке новых методических рекомендаций по доклиническому исследованию противолучевых средств.

**Ключевые слова:** противолучевые лекарственные средства, разработка лекарственных препаратов, доклинические и клинические исследования

**DOI:** 10.1134/S0869803119020061

Реалии техногенных угроз и возрастающая нестабильность современного мира диктуют необходимость разработки и поддержания запасов новых эффективных противолучевых средств. И, на наш взгляд, в настоящее время эта область отечественной экспериментальной и клинической фармакологии нуждается в большем внимании и поддержке как со стороны разработчиков, так и со стороны регулирующих государственных структур.

В целом разработка новых противолучевых средств, так же как и лекарственных средств других классов, требует участия широкого круга высококвалифицированных специалистов и остается чрезвычайно длительным и дорогостоящим процессом. От начала химического и фармакологического скрининга действующего соединения до вывода его на фармацевтический рынок в виде готового лекарственного средства требуется от 6 до 12 лет. В финансовом выражении это составляло 0.5–1.2 млрд долларов в 1970–1980 гг. и в среднем 2.6 млрд долларов – сейчас [1, 2]. Причем необходимо учитывать, что современные требования к специфической активности и безопасности лекарственных средств весьма высоки: стадию клинических испытаний в настоящее время успешно проходит лишь около 0.1% соединений-кандидатов.

Но при разработке противолучевых средств во всех странах мира эта закономерность многократно отягощается проблемой невозможности, в

связи с морально-этическими аспектами, полных, прямых клинических испытаний таких препаратов. В том числе по этой причине, несмотря на то что задача разработки безопасных и эффективных средств профилактики и лечения острой лучевой болезни относится, согласно литературным источникам [3–6], к разряду приоритетных для правительства США, адекватное финансирование работ и значительные научные достижения в этой области Агентство США по контролю за продуктами и лекарствами (US FDA) на протяжении последних 60 лет в полной мере не утвердило ни одного средства борьбы с острым лучевым синдромом [7].

Отчасти сложившаяся картина в области разработки и внедрения радиозащитных препаратов, вероятно, обусловлена и практической недостижимостью реализации всех требований к “идеальному” противолучевому средству, которое должно:

- защищать, как при остром, так и при хроническом радиационном воздействии;
- быть приемлемым для перорального применения, с быстрым проникновением во все органы и ткани;
- не иметь значительных побочных эффектов, включая поведение;
- быть быстро применимым и недорогим;

– быть химически стабильным для возможности транспортировки и хранения в полевых условиях.

К сожалению, указанным комплексом свойств по эффективности, безопасности и простоте применения пока не обладает ни одно из существующих средств профилактики и лечения острой лучевой болезни.

Тем не менее, по данным литературы [8], в настоящее время в США в качестве противолучевых лечебно-профилактических средств на различных стадиях разработки находится около 40 химических соединений и биотехнологических препаратов, часть которых уже получили финансирование FDA на проведение клинических исследований. При этом проблемы проведения клинических исследований этих препаратов решаются различными путями с принятием индивидуальных подходов.

Так, широко известный в экспериментальной радиобиологии радиопротектор амифостин уже более 15 лет назад успешно прошел клинические испытания и полностью разрешен FDA для клинического применения в качестве средства профилактики осложнений радио- и химиотерапии опухолей, но лишь для профилактики ксеростомии у пациентов, получающих радиотерапию и/или химиотерапию при лечении рака головы и шеи [9]. Такая узкая область применения амифостина обусловлена низкой переносимостью его эффективных доз, несмотря на данные клинических исследований, свидетельствующие, что он выраженно снижает частоту и тяжесть острых лучевых повреждений, таких как острая лучевая ксеростомия, острый мукозит, эзофагит, пульмонит и энтероколит, и способен к профилактике ряда отдаленных лучевых осложнений, таких как эзофагальный фиброз и лучевой пневмофиброз [10, 11].

Для веществ, приемлемых в качестве радиопротекторов или радиомитигаторов, нередко разрабатываются и внедряются альтернативные методы “фармакологических индикаторов”, подтверждающие диапазоны эффективности и токсичности на животных моделях, утвержденных Правилами FDA Animal Efficacy Rule, и позволяющие экстраполировать параметры эффективности и безопасности на человека.

Так, противолучевая эффективность гранулоцитарного колониестимулирующего фактора G-CSF (Filgrastim, Neupogen) была исследована на четырех видах животных. В связи с отсутствием видовой специфичности в большинстве этих исследований был использован рекомбинантный G-CSF человека. И в апреле 2015 г. FDA приняло решение о допуске Neupogen для лечения пациентов с радиационно-индуцированной миелосупрессией [12].

Детальные исследования радиозащитного потенциала генистеина (ВЮ-300) при разных путях введения животным позволили этому препарату получить статус орфанного и разрешение на проведение клинических испытаний [8]. К настоящему времени проведена фаза I клинических исследований ВЮ-300 на здоровых добровольцах [14].

5-андростендиол (Neumune), который в исследованиях на животных разрабатывался в качестве радиопротектора и радиомитигатора [15, 16], также получил разрешение на проведение клинических исследований в качестве орфанного. Безопасность и переносимость 5-андростендиола были изучены на здоровых добровольцах в ходе первой фазы клинических исследований [17].

А для клинического изучения противолучевой эффективности агониста Toll-рецепторов CBLB502 (Entolimod) в ходе масштабных многоцентровых исследований, финансируемых государственными структурами США, были идентифицированы и доказаны фармакологические маркеры – G-CSF и IL-6. На основе этих биомаркеров в клинических исследованиях было показано соответствие противолучевой активности препарата у добровольцев и облученных животных. В настоящее время Entolimod получил лицензию FDA в качестве орфанного [18].

Таким образом, процесс создания новых средств радиационной защиты, необходимость наличия которых относится к важным приоритетам всех развитых стран, сопряжен со значительными финансовыми, временными и методическими сложностями. Поэтому разработка, доклинические и клинические испытания каждого препарата такого направления в настоящее время неизбежно требуют индивидуальных финансовых и организационных решений.

В Российской Федерации для разработки, доклинических и клинических исследований, производства и обращения лекарственных средств существуют действующие отраслевые стандарты, соответствующие международным стандартам GLP, GCP, GMP и т.д. В целом в нашей стране созданы и поддерживаются приемлемые условия как для воспроизводства дженериков, так и для разработки и испытаний референтных лекарственных препаратов.

В то же время приходится констатировать практически полное отсутствие в российской фармации последних десятилетий отечественных референтных лекарственных средств, в том числе и радиозащитных, что связано, по-видимому, с существенным смещением приоритетов.

Если доклинические исследования в виде ПНИЭР (прикладных научных исследований и экспериментальных работ) финансируются государством (с обязательным привлечением внебюд-

жетных средств), то фундаментальные и поисковые исследования в области разработки потенциальных лекарственных средств, механизмов их действия, маркеров фармакологической активности — финансируются крайне незначительно, либо на неприемлемых для исследователей условиях, что не позволяет планировать масштабные, долгосрочные, тем более, многоцентровые исследования.

Еще более удручающей является ситуация с клиническими исследованиями. В случае воспроизводства дженериков клинические исследования финансирует заинтересованная фармацевтическая компания, планирующая производство и его коммерциализацию на территории РФ. В создании отечественного референтного лекарственного препарата, теоретически, заинтересовано государство. Однако в настоящее время российские государственные структуры не участвуют в финансировании клинических исследований, но при этом в стране функционирует многоуровневая контрольно-разрешительная система регулирования в сфере доклинических и клинических исследований лекарственных средств.

В полной мере эти вопросы касаются разработки, доклинических и клинических исследований и противолучевых средств, которые должны представлять для государства особое значение. И в этой связи возможная причина сложившейся ситуации — в том числе и в современных приоритетах государственной политики в области биологической, химической и радиационной безопасности.

Так, в настоящее время в Российской Федерации действуют:

1. “Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу” (утверждены Указом Президента РФ 01.11.2013 № Пр-2573), которые включают “...мониторинг химических и биологических рисков”, “...осуществление комплекса мероприятий по нейтрализации химических и биологических угроз, предупреждению и минимизации рисков негативного воздействия химических и биологических факторов, повышению защищенности населения”.

2. Федеральная целевая программа “Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года” нацелена на комплексное обеспечение ядерной и радиационной безопасности в Российской Федерации путем решения первоочередных проблем ядерного наследия и создания объектов инфраструктуры по обращению с отработанным ядерным топливом и радиоактивными отходами, необходимыми для перевода объектов ядерного наследия в ядерно- и радиационно-безопасное состояние с их последующей ликвидацией.

3. Федеральный закон “О радиационной безопасности населения” от 09.01.1996 г. № 3-ФЗ, который определяет государственное нормирование и мероприятия по обеспечению радиационной безопасности населения. В статье 4 этого закона ясно очерчены все государственные мероприятия в области радиационной безопасности: “Проведение государственными органами комплекса мер правового, организационного, технического и медико-санитарного характера для соблюдения правил и нормативов в области радиационной безопасности”, “информирование и обучение населения”.

4. Российская научная комиссия по радиологической защите (РНКРЗ). В приказе РАМН от 1999 г. говорится о создании РНКРЗ “в целях научно-методического обеспечения комплексного решения проблем радиационной безопасности человека, формирования системы правовых, нормативных, социально-экономических и организационных мер в области радиационной безопасности и охраны здоровья населения”. При этом “решения и рекомендации, принимаемые Комиссией, носят рекомендательный характер, утверждаются председателем и направляются в Правительство, заинтересованные министерства и ведомства”, а заключения Комиссии касаются, в основном, “радиационно-эпидемиологических исследований и оценки рисков возникновения радиационно-индуцированных заболеваний”, хотя 20% членов РНКРЗ — потенциальные специалисты в области противолучевых фармакологических средств.

Таким образом, в действующих государственных законах, нормативных документах, Федеральных целевых программах, формирующих приоритеты развития нашей страны, никак не фигурируют мероприятия по обеспечению радиационной безопасности населения фармакологическими средствами противолучевой защиты, а также не выведены (в отличие от зарубежных законодательных актов) на уровень государственного приоритета задачи разработки эффективных и безопасных средств профилактики и лечения лучевых поражений.

Очевидно, что данное правовое упущение, по существу, блокирует развитие отечественной радиационной фармакологии, и это состояние требует принятия неотложных мер. Следует подчеркнуть, что одним из направлений Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации является “Противодействие технологическим, биогенным угрозам, терроризму и ... иным источникам опасности для общества, экономики и государства” [19], в котором эффективные и безопасные антидоты и средства радиационной защиты являются важным, неотъемлемым элементом.

В этой связи представляется целесообразным обратить внимание Президиума РАН, руководства Министерства науки и высшего образования РФ, Министерства здравоохранения РФ, Министерства обороны РФ, Федерального медико-биологического агентства, Российского фонда фундаментальных исследований на необходимость разработки четкой фармакологической, юридической и финансовой регламентации проведения поисковых исследований, доклинических и клинических испытаний средств радиационной защиты. При этом крайне важно рассмотреть и решить вопрос о финансировании клинических испытаний новых (референтных) отечественных лекарственных средств, в том числе средств радиационной защиты.

Проблемы разработки и внедрения отечественных противолучевых средств были обсуждены в ходе Международной конференции «Проблемы химической защиты и репарации при радиационных воздействиях» (Дубна, 30–31 мая 2018 г.), одним из решений которой стало предложение о разработке новых методических рекомендаций по доклиническому исследованию противолучевых средств, в качестве раздела Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов для их последующей регистрации в рамках Евразийского экономического союза. В новых методических рекомендациях планируется акцентировать необходимость выявления и обоснования фармакологических маркеров радиорезистентности организма/критического органа – индикаторов эффективности противолучевого средства в опытах на лабораторных животных и в клинических испытаниях. Для подготовки новых методических рекомендаций решением конференции утверждена рабочая группа.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. DiMasi J.A., Hanson R.W., Grabowski H.G. et al. The Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry // J. Health Econom. 1991. V. 10. № 2. P. 107–142.
2. DiMasi J.A., Grabowski H.G., Hansen R.W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs // J. Health Econom. 2016. V. 47. № 1. P. 20–33.
3. Waselenko J.K., MacVittie T.J., Blakely W.F. et al. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the strategic national stockpile radiation working group // Ann. Int. Med. 2004. V. 140. P. 1037–1051.
4. Pellmar T.C., Rockwell S. Priority list of research areas for radiological nuclear threat countermeasures // Radiat Res. 2005. V. 163. P. 115–123.
5. Bushberg J.T., Kroger L.A., Hartman M.B., et al. Nuclear/radiological terrorism: emergency department management of radiation casualties. // J. Emerg. Med. 2007. V. 32. P. 71–85.
6. Gronvall G.K., Trent D., Borio L. et al. The FDA animal efficacy rule and biodefense // Nat. Biotechnol. 2007. V. 25. P. 1084–1087.
7. Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L.P. et al. Radiation countermeasure agents: an update (2011-2014) // Expert Opin. Ther. Patents. 2014. V. 24. № 11. P. 1229–1235.
8. Singh V.K., Romaine P.L., Seed T.M. Medical countermeasures for radiation exposure and related injuries: characterization of medicines, FDA-approval status and inclusion into the strategic national stockpile // Health Phys. 2015. V. 108. P. 607–630.
9. Hensley M.L., Hagerty K.L., Kewalramani T. et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants // J. Clin. Oncol. 2009. V. 27. № 1. P. 127–145.
10. Yazbeck V.Y., Villaruz L., Haley M., Socinski M.A. Management of normal tissue toxicity associated with chemoradiation (primary skin, esophagus and lung) // Cancer J. 2013. V. 19. № 3. P. 231–237.
11. Devine A., Marignol L. Potential of amifostine for chemotherapy and radiotherapy-associated toxicity reduction in advanced NSCLC: Meta-analysis // Anticancer Res. 2016. V. 36. № 1. P. 5–12.
12. U.S. Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/EmergencyPreparedness/Counterterrorism/MedicalCountermeasures/AboutMCMi/ucm443245.htm>.
13. Landauer M.R., Seed T.M., Srinivasan V. et al. Inventor Isoflavones against radiation-induced mortality / U.S. Secretary Department of Health and Human Services Uniformed Services University of the Health Sciences. EP1767215. 2007.
14. Humanetics Pharmaceuticals. 2014. Available from: <http://www.humaneticscorp.com/> Last accessed 25 January 2014.
15. Whitnall M.H., Villa V., Seed T.M. et al. Molecular specificity of 5-androstenediol as a systemic radioprotectant in mice // Immunopharmacol. Immunotoxicol. 2005. V. 27. № 1. P. 15–32.
16. Loria R.M., Conrad D.H., Huff T. et al. Androstenediol and androstenediol. Protection against lethal radiation and restoration of immunity after radiation injury // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000. V. 917. P. 860–867.
17. Stickney D.R., Groothuis J.R., Ahlem C. et al. Preliminary clinical findings on NEUMUNE as a potential treatment for acute radiation syndrome // J. Radiol. Prot. 2010. V. 30. № 4. P. 687–698.
18. Krivokrysenko V.I., Shakhov A.N., Singh V.K. et al. Identification of granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 as candidate biomarkers of CBLB502 efficacy as a medical radiation countermeasure // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. V. 343. № 2. P. 497–508.
19. О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации: Указ Президента Российской Федерации от 01.12.2016 г. № 642 // <http://www.kremlin.ru/acts/bank/41449> Форма 4, пункт 4.2.1.

## Contemporary Problems and Perspectives of Development and Implementation of Domestic Radioprotective Drugs

M. V. Filimonova<sup>#</sup> and A. S. Filimonov

*A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia*

<sup>#</sup> *E-mail: mari\_fil@mail.ru*

A brief review of the current state of the issues of development and introduction of radioprotective drugs abroad and analysis of problems in this field in domestic pharmacology is presented. The review is based on the materials of the plenary report discussed during the International Conference of “Problems of Chemical Protection and Reparation in Radiation Impacts” (Dubna, May 30–31, 2018), one of the solutions of which was the proposal to develop new methodological recommendations on the preclinical study of radioprotective drugs.

**Keywords:** radioprotective drugs, drug development, preclinical and clinical studies