**ФАРМАКОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКИЕ БИОТЕХНОЛОГИИ**

Бум финансирования биотеха и фармацевтики продолжается. Только за одну первую половину 2019 года в эти области вложено больше денег, чем за весь 2013 год. FDA зарегистрировала 43 новых лекарственных препарата, установив новый рекорд. Больше всего внимания привлекает область иммунотерапии

### АНТИТЕЛА ПРОТИВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Впервые зарегистрированы для применения у пациентов препараты против белка PCSK9, которые снижают холестерол и тем самым способствуют снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний — инфарктов и инсультов.

PCSK9 связывается с рецепторами липопротеинов низкой плотности на поверхности клеток, что приводит к попаданию рецепторов внутрь клеток и их деградации. В результате липопротеины низкой плотности (LDL) в комплексе с холестеролом (LDL-C) остаются циркулировать в крови. Как было показано ранее, именно их повышенный уровень ассоциирован с повышением частоты сердечно-сосудистых заболеваний. Антитела против PCSK9 связывают этот белок, и рецепторы остаются на поверхности клеток, что снижает уровень LDL-C в крови.

Однако прежде чем препараты нового класса будут широко рекомендованы к применению для профилактики инфарктов и инсультов, предстоит доказать их влияние на эти события в ходе длительных наблюдений, которые будут закончены не ранее 2022 года. До тех пор они, скорее всего, будут предписаны только больным с редкой наследственной гиперхолестеринемией, которые не отвечают на терапию статинами.

Тем не менее между фармацевтическими гигантами Amgen и Sanofi разгорелась битва за доминирование на этом поле: обе компании почти одновременно закончили исследования, которые показали значимое снижение LDL-C при приёме новых препаратов одновременно со статинами или эзетимибом (препарат, снижающий холестерол и уменьшающий риск сердечно-сосудистых заболеваний). Препарат Repatha(evolocumab компании Amgen) получил регистрацию в Европе в июле и в конце августа — в США, а Praluent(alirocumab компании Sanofi) — пока только в США (регистрация в Европе ожидается в этом году). По предположению аналитиков, новые препараты будут очень дорогими, $14 000—$16 000 в год, что уже вызвало волну возмущения со стороны врачей, пациентов и страховых компаний.

Третий гигант, Pfizer, догоняет двух лидеров со своим антителом «бокоцизумаб» (bococizumab), которое находится в последней, третьей, фазе клинического исследования перед регистрацией. Высокая конкуренция в этой области позволит плательщикам торговаться относительно цены, как это произошло в случае с лекарствами против гепатита C, зарегистрированными в прошлом году.

### ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНОТИПИРОВАНИЕ

Усилия по расшифровке полных геномов и попыткам их применения для диагностики и терапии набирают обороты. Обама попросил конгресс выделить $215 млн в рамках программы Precision Medicine Initiative на секвенирование (то есть определение последовательности) геномов миллиона американцев для последующего использования этих данных в биомедицинских исследованиях. Однако скептики говорят, что, несмотря на некоторые успехи, достигнутые в онкологии и лечении наследственных заболеваний, основанная на геномных данных персонализированная медицина — пока не панацея. Получение новых геномных данных порождает больше вопросов, чем ответов, так как медицинские проблемы и биологические процессы, лежащие в их основе, далеки от линейных механистических моделей. Например, компания deCODE отсеквенировала геномы 2636 исландцев и обнаружила новые мутации, повышающие риск болезни Альцгеймера3. Однако что дальше делать с этими данными — пока неизвестно, так как лекарств, предотвращающих или лечащих болезнь Альцгеймера, всё равно нет, и в ближайшем будущем, вероятно, не будет.

Секвенирование всего генома позволяет получить информацию как о последовательностях всех генов, так и о некодирующей ДНК

Компания *Calico*, профинансированная *Google*, договорилась с базой данных генетических сведений *Ancestry.com* о доступе к последовательностям ДНК, хранящимся в базе, с целью поиска корреляций между последовательностью генов и долголетием. Это один из шагов, которые, по мнению исследователей, когда-то приведут к созданию препаратов, замедляющих старение.

Компания *23andMe* ставит себе более реалистичные задачи. Она получила одобрение от FDA (Администрации по пищевым продуктам и лекарствам США) на продажу генетического теста для редкой болезни — синдрома Блума — и заключила договор с *Pfizer* о создании базы данных, которая свяжет медицинские записи больных системной красной волчанкой с их геномными данными.

Другие крупные компании, такие как *Biogen*, *Roche* и *Amgen*, также запустили проекты по геномному секвенированию в попытках улучшить процесс открытия и разработки лекарств. Это направление стало особенно модным после того, как стоимость секвенирования одного генома упала ниже $1000 (тогда как на расшифровку первого генома ушло около $3 млрд).

### БУМ ИММУНООНКОЛОГИИ ПРОДОЛЖАЕТСЯ

Иммуноонкология продолжает оставаться самым горячим источником новостей в области терапии рака. В июне прошла ежегодная конференция Американского общества клинической онкологии ASCO, на которой были опубликованы новые данные комбинированной терапии метастатической меланомы. Комбинация антительных препаратов Opdivo (nivolumab) и Yervoy (ipilimumab, оба Bristol-Myers Squibb, BMS) превзошла по эффективности каждое из лекарств по отдельности. Препараты действуют на рецепторы клеток опухоли и иммунной системы, которые подавляют иммунный ответ против опухоли. Opdivo и Yervoy блокируют различные механизмы этого процесса, и иммунная система эффективно борется с опухолью. В исследовании на 945 пациентах комбинация привела к снижению размеров опухоли у 58%, тогда как для Opdivo этот показатель составил 44%, а для Yervoy — 19%. Этот беспрецедентный успех, скорее всего, приведёт к одобрению комбинации в 2015 году и началу её применения у пациентов. Однако довольно высокий уровень побочных эффектов и высокая цена могут ограничить применение новой терапии.

Исследования Opdivo по раку лёгкого и карциноме почки были остановлены раньше срока, так как препарат уже показал свою эффективность. Opdivo получил одобрение по раку легкого от FDA в марте, обогнав своего конкурента Keytruda (pembrolizumab компании Merck & Co.) с таким же механизмом действия и установив рекорд FDA по скорости одобрения нового препарата (данные были получены агентством в декабре 2014 года). Оба препарата сейчас проходят тестирование в десятках исследований на тысячах пациентов.

### НОВЕЙШИЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ

В феврале 2015 года Европейское медицинское агентство впервые зарегистрировало терапию стволовыми клетками. Терапия направлена на восстановление зрения после травм и ожогов глаз. При серьёзных повреждениях роговица теряет способность восстанавливаться самостоятельно, поэтому учёные разработали методику сбора оставшихся клеток, способных к регенерации, и получения из них заплатки для лечения дефекта. Разработка Holoclar, на которую ушло более 20 лет, осуществлена учёными университета Модены и компанией Holostem Terapie Avanzate и профинансирована крупной итальянской компанией Chiesi Farmaceutici.

Стволовые клетки, которые позволяют роговице здорового глаза регенерировать, находятся в уголке глаза между роговицей и конъюнктивой — так называемом лимбе. При сильных повреждениях роговица не регенерирует, и глаз затягивается непрозрачным белым слоем клеток конъюнктивы. Если у пациента осталось хотя бы немного стволовых клеток, их по технологии Holostem можно отобрать, вырастить нечто вроде контактной линзы и пересадить в поражённый глаз. Отторжение маловероятно, так как используются собственные клетки пациента. В клиническом исследовании на пациентах, у которых до этого в среднем в течение 18 лет наблюдалась потеря зрения, у 51 пациента из 104 наблюдалось его улучшение.

В конце августа бельгийская компания TiGenix сообщила об успехе клинического исследования фазы III у пациентов с болезнью Крона — хроническим аутоиммунным заболеванием кишечника. Исследование проводилось на 212 пациентах, которые не отвечали на терапию противовоспалительными антителами. В этой наиболее тяжёлой популяции пациентов к 24 неделе удалось достичь ремиссии в 49,5% случаев, тогда как в плацебо-группе — в 34,3%. Для лечения использовались стволовые клетки жировой ткани других людей (так называемые аллогенные адипозные стволовые клетки). Это первый серьёзный успех терапии аллогенными стволовыми клетками, открывающий компании путь к регистрации в Европе и США. В 2017 году компания планирует начать продажи своего продукта, который может быть показан более чем 100 000 пациентов ежегодно.

Компания bluebird bio сообщила о своём первом успехе в области генной терапии серповидноклеточной анемии — наследственного заболевания, при котором мутация гемоглобина приводит к тому, что красные клетки крови приобретают форму серпа и не могут нормально переносить кислород. В июне компания сообщила, что 13-летний мальчик, которому ранее постоянно требовались переливания крови, уже три месяца обходится без переливаний и уровень нормального гемоглобина у него дошёл до 45%. Хотя к результатам, полученным на одном пациенте, принято относиться с осторожностью, в данном случае оптимизм оправдан, так как серповидноклеточная анемия не может пройти сама. В исследовании находится ещё 7 пациентов, данные по которым станут доступны позднее. Bluebird bio также сообщила, что два пациента с другим нарушением синтеза гемоглобина — бета-талассемией — обходятся без переливаний крови уже 16 месяцев.

### ВАКЦИНА ОТ ЭБОЛЫ

Компания Merck & Co., Inc. (NYSE: MRK) опубликовала промежуточные результаты фазы III клинических исследований вакцины против вируса Эболы rVSV-ZEBOV, которые показали стопроцентную эффективность препарата. Вакцина была разработана компанией NewLink Genetics ещё в 2010 году, но клинические исследования начались только в октябре 2014 года после вспышки Эболы в Западной Африке.

В 2015 году после демонстрации безопасности вакцины начались исследования фазы III в Сьерра-Леоне, Либерии и Гвинее у здоровых людей, контактировавших с больными Эболой. Вакцину уже получили более 9000 добровольцев, и никто из тех, кто получил её сразу, не заболел, тогда как в контрольной группе, где люди получали её через три недели после контакта с больным (инкубационный период вируса составляет 10 дней), заболевших было 16. Первая часть исследования была проведена фантастически быстро совместными усилиями многих организаций — всего лишь с апреля по июль 2015 г. Исследование будет продолжаться, все новые участники будут получать вакцину немедленно. Другое исследование похожей вакцины на 28 000 пациентах, судя по всему, будет остановлено, так как пик эпидемии Эболы прошёл и пациентов всё труднее набирать в исследование.

Исследования лекарств против инфекции вирусом Эболы оказались не столь успешны: компания Tekmira Pharmaceuticals остановила исследование своего препарата TKM-Ebola, основанного на принципе РНК-интерференции, так как, по предварительным результатам, эффективность оказалась недостаточной. Продолжается исследование коктейля из трёх антител ZMapp компании Mapp Biopharmaceutical против белков вируса Эбола, но результаты пока не опубликованы.

### 21ST CENTURY CURES ACT

В США активно обсуждается проект закона о лекарствах XXI века, который в случае его принятия может сильно повлиять на весь процесс разработки, регистрации и применения лекарств. Законопроект на 300 страницах касается как бесспорных моментов, например, увеличения финансирования системы Национальных институтов здоровья на $1,75 млрд в год, так и ряда очень сомнительных пунктов, вызвавших резкую критику общественности. Например, проект предлагает упростить процедуру регистрации лекарств в агентстве FDA, снизив требования к качеству, количеству и длительности клинических исследований. Предлагается больше полагаться на научные предпосылки, доклинические данные (на животных, клеточных культурах и в пробирке) и моделирование. Это делается с целью ускорить доступ пациентов к новым лекарствам, особенно в тех областях, где ощущается острая нехватка эффективных и безопасных препаратов (например, в разработке антибиотиков против резистентных бактерий), однако специалисты опасаются, что такие шаги могут привести к появлению на рынке недостаточно изученных средств терапии. Известны примеры того, как побочные эффекты становились известны только после проведения масштабных качественных исследований. Например, только тщательно изучив и обобщив многолетние данные по применению нестероидных противовоспалительных средств, агентство FDA потребовало указывать во вкладыше, что они способствуют повышению риска инсультов и инфарктов, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями. К таким препаратам относятся популярные у нас диклофенак, ибупрофен (Нурофен) и мелоксикам (Мовалис).

Ещё одно предлагаемое нововведение касается орфанных препаратов (для лечения редких заболеваний) и препаратов, удовлетворяющих высокую потребность в лекарствах. Сейчас орфанные препараты пользуются семилетним периодом рыночной эксклюзивности после одобрения, а новые биологические препараты — 12-летним. Этот срок, в течение которого другие производители не могут выпускать дженерики препарата, планируется увеличить до 15 лет для большинства категорий высоковостребованных препаратов, что, конечно, очень понравится фармацевтическим компаниям, так как позволит в течение всего периода эксклюзивности не снижать цены на лекарство. Такие меры стимулируют разработку новых препаратов, но и повысят нагрузку на бюджет и карманы пациентов.

Другое довольно странное предложение заключается в необязательности информировать пациента об участии в клиническом исследовании, если такое участие предполагает «не более чем минимальный риск». Нигде при этом не указывается, что такое «минимальный риск», кто и как будет определять уровень риска. При этом надо понимать, что клинические исследования — это не попытка вылечить пациента, а научный эксперимент, и включение пациента в такой эксперимент без его ведома, выглядит как нарушение базовых прав человека.

### ПЛОХИЕ НОВОСТИ ДЛЯ ПРОТИВНИКОВ ВАКЦИНАЦИИ И ПОБОРНИКОВ ГОМЕОПАТИИ

Помимо упомянутой выше вакцины против вируса Эболы, очередной раз доказавшей в контролируемом эксперименте обоснованность и возможность эффективной вакцинации, очередной удар по антивакцинаторам нанесли новости о вакцине против папилломавируса. Исследование, опубликованное в июне, показало, что вакцинация Gardasil 9 (Merck & Co.), которая защищает от 9 штаммов вируса папилломы человека и предотвращает несколько видов рака, эффективна и хорошо переносится. В исследовании приняли участие 3066 мальчиков и девочек в возрасте 9—15 лет. Более чем у 99% через 4 недели выработались антитела против всех 9 штаммов вируса, которые сохранялись на протяжении всех 2,5 лет исследования. Ранее уже было показано, что вакцина защищает от раков и предраков шейки матки (предотвращая до 90% случаев рака шейки матки), вульвы, вагины, ануса, пениса, ротоглотки, а также от генитальных бородавок и кондилом, вызванных ВПЧ. Подсчитано, что при поголовном применении в США вакцина способна снизить заболеваемость раком шейки матки на 23 000 случаев в год. Вакцина хорошо переносится — среди побочных явлений, в основном, болезненные ощущения, покраснение, припухлость в месте инъекции. Единственное возможное серьёзное осложнение — аллергическая реакция на компоненты вакцины, которое встречается реже, чем один на миллион, и не представляет опасности для жизни, если вакцинация проводится под контролем врача.

Другая отрадная новость связана с планами FDA по введению более жёстких норм регулирования гомеопатических препаратов. Их рынок в США составляет $2,9 млрд, и их разработка не подлежит такому же строгому контролю, как в случае обычных лекарств. На встрече с FDA в апреле член Гомеопатического общества США заявил, что в этой области соблюдаются высокие стандарты качества и менять ничего не следует. Критики возражают, что продажа гомеопатических препаратов на одних полках с лекарствами вводит в заблуждение потребителей, которые могут не знать, что эти продукты, в отличие от лекарств, не проходят проверку FDA на соответствие характеристикам, чистоту, эффективность, качество и стабильность. В 1988 году FDA выпустило руководство, в соответствии с которым компания может продавать гомеопатические продукты без проверки их эффективности и безопасности и, в отличие от биологически активных добавок, может указывать на вкладыше, что препарат лечит некоторые заболевания, например, растяжение связок, простуду или аллергии. Однако в 2000-х годах агентство начало самостоятельно следить за качеством и безопасностью таких продуктов, выпустив уже более 40 предупреждений о превышении допустимых концентраций некоторых веществ (например, цинка или алкалоидов) в гомеопатических препаратах.

Однако самое большое опасение вызывает использование гомеопатии в тяжёлых случаях вместо реально действующего лекарства. Врачи жалуются, что некоторых пациентов так и не удаётся переубедить, и просят помощи у FDA. Пока неясно, какие именно изменения будут внесены в законодательство США, но, как минимум, на вкладышах будет необходимо указывать реальную массу действующего вещества в миллиграммах, а не количество ритуальных разведений.

### ЛЕКАРСТВО ОТ ДВОЙНОГО ПОДБОРОДКА

FDA одобрило инъекционное лекарство Kybella (компания Kythera) для лечения двойного подбородка. Препарат представляет собой синтетическую дезоксихолевую кислоту (одна из желчных кислот), разрушающую жир под подбородком, практически не затрагивая окружающие ткани. Ранее единственным способом справиться с этим недугом, который мучает 68% американцев, была липосакция стоимостью $2700—5100 в США. Правда, у препарата в клинических исследованиях в 4% случаев проявился неприятный побочный эффект, способный снизить его привлекательность, — повреждение лицевого нерва.

### ЖЕНСКАЯ «ВИАГРА»

Внешние эксперты FDA вынесли положительное решение по поводу лекарства Addyi (флибансерин, flibanserin) компании Sprout Pharmaceuticals против сниженного полового влечения у женщин. В отличие от виагры, препарат действует не на сосуды гениталий, а на головной мозг (являясь агонистом серотониновых рецепторов), и требует нескольких недель ежедневного приёма. Согласно комментарию агентства, эффект лекарства минимален, но значим для некоторых пациенток. В среднем количество удовлетворительных половых актов повышалось на 0,5—1 в месяц (при начальном уровне 2—3 в месяц). Однако лекарство обладает серьёзными побочными эффектами в виде обмороков, травм из-за обмороков и снижения кровяного давления, особенно при одновременном приёме с алкоголем. Поэтому в случае если лекарство будет одобрено, потребуются мероприятия по сбору дополнительной информации о соотношении польза/риск. Например, в случае потери сознания за рулём последствия могут быть самые трагичные.

Агентство вынесло положительное решение только с третьего раза, после нескольких месяцев лоббирования со стороны компании-производителя и феминистских активисток, которые обвиняли FDA в сексизме за то, что виагра и другие средства для мужчин одобрены давно, а для женщин до сих пор нет ничего подобного. FDA отвергло это обвинение, однако 18 августа всё-таки одобрила лекарство, снабдив его вкладыш «чёрным прямоугольником» — предупреждением о тяжёлых побочных эффектах.

### ПЕРВОЕ ЛЕКАРСТВО, СОЗДАННОЕ НА 3D-ПРИНТЕРЕ

Лекарство Spritam (levetiracetam) компании Aprecia Pharmaceuticals для лечения эпилептических припадков было одобрено в быстрорастворимой форме, напечатанной на 3D-принтере. Ранее одобрение получали медицинские устройства, созданные таким образом, но лекарство для перорального (через рот) приёма регистрируется впервые. Преимущество такой формы в том, что пористая структура препарата позволяет растворить даже большие дозы — до 1000 мг — в глотке воды. Из-за того что многие пациенты, особенно пожилые, испытывают трудности с глотанием, они пропускали приём лекарств, что приводило к повышению частоты припадков. Компания намерена выпустить такие версии и для других лекарств, предназначенных для лечения центральной нервной системы.

### FDA ЗАРЕГИСТРИРОВАН ПЕРВЫЙ БИОАНАЛОГ

Проблема разработки, регистрации и применения биоаналогичных (биоподобных) препаратов (biosimilars, биосимиляров) — то есть, как правило, белковых лекарств, повторяющих имеющиеся на рынке препараты — стоит на повестке дня с тех пор, как стали подходить сроки окончания патентов на оригинальные препараты. Выпуск воспроизведённого препарата выгоден производителю, так как такая разработка означает гораздо меньший риск, чем исследование нового препарата, а цена на биоаналоги составляет 50—70% от оригинала. Снижение цены и наличие на рынке нескольких конкурентных препаратов выгодно также плательщикам и пациентам. Проигрывает только разработчик оригинального препарата, который всеми силами (патенты, законодательство, суды) пытается отсрочить выход конкурентов на рынок.

Для малых молекул (простых химических веществ) разработка аналогов значительно проще, чем для белков: при совпадении с оригиналом ряда физико-химических характеристик и близости поведения молекулы-копии и оригинального препарата в организме животных и человека получается качественный дженерик. Разработка же биоаналогичных препаратов наталкивается на значительные трудности, так как белки производятся в живых организмах (клетках) и нет никакой гарантии, что молекула получится достаточно похожей на оригинал. Тем не менее, в Европе, России, Индии и других странах уже зарегистрирован ряд биоаналогов, и США в этом смысле отставали: с одной стороны, не хватало чётких критериев и руководств для разработки таких препаратов, с другой — противодействие производителей оригинальных препаратов на территории самого крупного рынка наиболее сильно.

В 2015 году FDA впервые зарегистрировала биоаналогичный препарат компании Sandoz (подразделение Novartis International AG) — Zarxio, аналог препарата Neupogen (филграстим, Amgen) по тем же показаниям, что и препарат-оригинал, — для пациентов, получающих миелосупрессивную терапию, пациентов с острым миелолейкозом на химиотерапии, переносящих трансплантацию костного мозга, пациентов с тяжёлой нейтропенией. Регистрация биосимиляра в США стала возможной благодаря принятому в 2010 г. Biologics Price Competition and Innovation Act, подписанному Обамой в рамках Affordable Care Act. Акт предусматривает разработку лекарств по укороченному пути и позволяет использовать в досье часть данных о безопасности и эффективности оригинального продукта. Zarxio был зарегистрирован ранее в 2009 г. в Европе, в 2011 в России, в 2014 в Японии. Amgen пыталась заблокировать продажи конкурента в США, подав в суд в октябре 2014 г. за нарушение патента, однако в июне 2015 было вынесено решение, разрешающее продажи.

### ТЯЖЁЛЫЙ ПСОРИАЗ

FDA одобрила препарат secukinumab (Cosentyx, Novartis International AG) для подкожного лечения умеренного и тяжёлого бляшечного псориаза — первый препарат с таким механизмом действия. Лекарство представляет собой антитело, связывающее интерлейкин-17А (IL-17A) — белок, который является одним из посредников воспаления при бляшечном псориазе. Бляшечный псориаз — наиболее распространённая форма псориаза, при которой у пациентов наблюдается утолщение и покраснение кожи с образованием чешуйчатых серебристо-белых бляшек.

Псориаз не заразен, он имеет аутоиммунную природу, то есть в результате каких-то нарушений (этот вопрос до конца не изучен), иммунная система начинает атаковать клетки кожи. Одним из этапов этого процесса является появление специальной популяции Т-лимфоцитов, Th17, которое регулируется IL-17A. Cosentyx связывается с IL-17A и препятствует активации рецептора на поверхности Th17.
Эффективность препарата была установлена в исследовании на 2403 пациентах. На 12 неделю улучшения по шкале PASI 75 наступили у 77,1% пациентов в группе 300 мг Cosentyx, у 44,0% в группе этанерцепта (зарегистрированный ранее биологический препарат для лечения тяжёлого псориаза) и только у 4,9% в группе плацебо. Продажи препарата оцениваются в 1,6 млрд долларов в 2020.

Cosentyx ранее был зарегистрирован в конце 2014 в Японии для лечения псориатического артрита. А в ноябре 2015 г. были опубликованы данные по анкилозирующему спондилиту (болезнь Бехтерева, артрит, затрагивающий суставы позвоночника): под действием Cosentyx наблюдалось устойчивое снижение поражений позвоночника на протяжении 2 лет. Из побочных эффектов отмечается повышение частоты инфекций верхних дыхательных путей.

Появление такого, относительного безопасного и эффективного препарата для лечения тяжёлых пациентов с аутоиммунным заболеванием — несомненный успех в этой области, закрывающий существенную долю неудовлетворённых потребностей в терапии тяжёлого псориаза.

Менее радужная судьба у конкурента с аналогичным механизмом действия, brodalumab, находившегося в клиническом исследовании фазы 3. Компания Amgen, сославшись на то, что препарат усиливает суицидальные мысли у пациентов (два таких случая были и в исследовании Cosentyx), отказалась от сотрудничества с AstraZeneca plc, после чего та продала препарат компании Valeant Pharmaceuticals International, фактически, похоронив его.

### ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Рассеянный склероз — ещё одно аутоиммунное заболевание, поражающее головной мозг. При нём иммунная система атакует миелин, из которого состоит «изоляция» нервных отростков — аксонов.

Ремиттирующий-рецидивирующий рассеянный склероз, для которого характерны попеременные периоды улучшения и ухудшения состояния, научились более-менее лечить, хотя бы снижая количество приступов. А вот лекарств, замедляющих развитие прогрессирующих форм рассеянного склероза, до сих пор нет.

Но в 2015 г. впервые получены положительные результаты в фазе 3 исследования по первично-прогрессирующему рассеянному склерозу: антитело ocrelizumab компаний Genentech и Biogen Idec, являющихся субсидиарами компании Hoffmann-La Roche в исследовании на 732 пациентах снизило риск прогрессии в течение 12 недель на 24%, а к 24 неделе — на 25% по сравнению со стандартной терапией. Также улучшились функциональные тесты, и снизилась степень повреждения мозга по результатам МРТ. Это выдающийся результат, так как любой препарат с доказанной эффективностью будет крайне востребован.

Препарат связывается с белком CD20 на поверхности предшественников В-лимфоцитов, после чего иммунная система уничтожает их. Таким образом снижается выработка антител против миелина, и его разрушение замедляется. Препарат с подобным механизмом действия ритуксимаб (Мабтера, Mabthera) давно используется для лечения В-клеточных лимфом. Правда, снижение выработки антител понижает сопротивляемость к инфекциям, но в случае таких тяжёлых заболеваний, как лимфомы или рассеянный склероз, польза, как правило, превышает риск.

Компания Spark Therapeutics, разработчик генной терапии для лечения пигментного ретинита, объявила о положительных результатах фазы 3 на 29 пациентах. Пигментный ретинит — это группа заболеваний, приводящих в конечном итоге к гибели фоточувствительных клеток сетчатки и постепенной потере зрения. У части пациентов с пигментным ретинитом найдены мутации в гене белка RPE65, который участвует в метаболических процессах фоторецептора. Учёные из Spark Therapeutics создали генетическую конструкцию для экспрессии нормального RPE65 и доставляют её в сетчатку пациентов с помощью вектора (средства доставки генов) на основе аденоассоциированного вируса.

Чувствительность к свету улучшилась на 1,9 люкс в активной группе против 0,2 люкс в контроле. Наиболее интересен вопрос: как долго будет сохраняться эффект от терапии. Если компании удастся зарегистрировать свой продукт (который получил статус breakthrough от FDA) и показать длительный эффект, это даст ей возможность установить на него цену порядка $1 млн, как это сделала компания uniQure в Европе со своим продуктом Glybera (Alipogene tiparvovec) для лечения редкого расстройства метаболизма.

#### МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ IIIB

uniQure — лидер в создании препаратов генной терапии — сообщила о результатах исследования на 4 детях с синдромом Санфилиппо B (мукополисахаридоз IIIB). Мукополисахаридозы — группа генетических заболеваний, вызванных дефектом или отсутствием фермента, отвечающего за метаболизм полисахаридов в митохондриях. Для двух синдромов (Гурлер и Хантера) существуют дорогостоящие ферментные препараты, введение которых замедляет развитие заболеваний. Однако при синдроме Санфилиппо B (отсутствует фермент N-Ацетил-α-глюкозаминидаза) в основном поражается головной мозг и дети без лечения редко доживают до 20 лет. Предыдущие попытки введения недостающего фермента в кровь не помогали, так как фермент не преодолевает гематоэнцефалический барьер (не позволяющий проникать крупным молекулам в мозг из кровотока).

Единственная интрацеребральная (в мозг) инъекция адено-ассоциированного вируса, несущего ген N-Ацетил-α-глюкозаминидазы, привела к экспрессии фермента на уровне 17% в течение года. В перспективе это позволит остановить прогрессию заболевания и, предположительно, увеличить срок жизни детей. Компания планирует регистрационное исследование по этой болезни, а также дальнейшую разработку средств генной терапии гемофилии B, болезни Паркинсона и сердечно-сосудистых заболеваний.

#### ПРОВАЛЫ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Однако развитие генной терапии идёт тернистым путём. К длинной истории провалов в этой области из-за неэффективности или небезопасности добавился ещё один: провалилось исследование фазы 2b компании Celladon Corporation по геннотерапевтическому подходу к лечению сердечной недостаточности. Терапия заключалась в интракоронарном (в сердце) введении вектора на основе аденоассоциированного вируса, несущего ген АТФазы SERCA2a. Исследование не достигло никаких конечных точек, заключавшихся в превосходстве над стандартной терапией по частоте госпитализаций, связанных с острой недостаточностью.

Компанию Bluebird Bio, которая до сих пор сообщала только об успехах своей генной терапии в области генетических заболеваний крови — серповидноклеточной анемии и бета-талассемии, постигла первая неудача. В ноябре компания сообщила, что, хотя 6 пациентов с бета-талассемией обходятся без переливаний крови уже 6—18 месяцев, трём другим терапия не помогла. Акции компании, которые вообще-то стоят баснословно дорого, упали на 20%, а всего с мая компания подешевела в 3 раза и сейчас стоит «всего» 2,1 млрд долларов США.

### МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА

Препарат eteplirsen (производитель — Sarepta Therapeutics) показал хорошие результаты по безопасности в открытом продолжении исследования фазы IIb у больных с мышечной дистрофией Дюшенна.

Мышечная дистрофия вызывается мутациями в гене DMD, кодирующим белок дистрофин. Мутации приводят к дефициту белка. Дистрофин выполняет структурную роль и служит для соединения цитоскелета мышечных клеток с внеклеточным матриксом. Его ген длиной 2,5 млн оснований является самым большим в человеческом геноме. Потеря дистрофина приводит к тяжёлой патологии и деградации мышц. Клинические симптомы проявляются примерно с двухлетнего возраста. В первую очередь мышечная дистрофия затрагивает нижние конечности, больные теряют способность самостоятельно передвигаться к 10—12 годам. Продолжительность жизни ранее составляла около 20 лет, но с развитием средств терапии (в основном применение кортикостероидов) она продлевается до 30 лет.

Опубликованные ранее результаты по эффективности этеплирсена показали, что препарат увеличивает расстояние, проходимое за 6 минут (стандартный тест состояния больного), в среднем на 151 м по сравнению с историческим контролем, а потеря способности передвигаться происходит на 16,7% реже. Препарат представляет собой новое средство терапии — exon-skipping RNA (сплайсированная РНКс пропуском экзонов), которое заставляет рибосому «проскочить» дефектный участок мРНК дистрофина и обеспечивает синтез укороченного, но работоспособного белка. Препарат помогает примерно 13% больных, у которых болезнь обусловлена именно этим генетическим дефектом. Sarepta подала заявку на регистрацию препарата в FDA, рассмотрение намечено на январь 2016.