

Трансляционная медицина: новая надежда или коварный замысел фармацевтической промышленности?

Ашихмин Я.И.

ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва

Резюме. Обзор посвящён трансляционной медицине как новому интегративному подходу к созданию новых медицинских технологий. Освещены общие аспекты и механизмы реализации методологии трансляционной медицины в конкретных биомедицинских исследованиях.

Ключевые слова: трансляционная медицина, трансляционный подход, создание новых лекарственных препаратов, клинические исследования

Translational medicine: new hope or artful design of big pharma?

Ashikhmin Y.I.

FGBI «Medical and Rehabilitation Center» Ministry of Health RF, Moscow

Abstract. This review is devoted to translational medicine as novel integrative approach for novel treatment development. Basic aspects and mechanisms of implementation of translational medicine armamentarium in certain biomedical researches are addressed.

Keywords: translational medicine, translational research, from bench to bedside, drug development, clinical trials

Автор, ответственный за переписку:

Ашихмин Ярослав Игоревич — к.м.н., кардиолог, ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва; e-mail: ya.ashikhmin@gmail.com; сайт: <http://www.med-rf.ru>

Введение

Гениальные научные идеи, определявшие прорывы в развитии медицины в XVIII — XX вв., чаще всего рождались путём инсайта, то есть «озарения», либо как побочные или даже случайные находки.

Проводивший в 1929 г. самому себе катетеризацию правого предсердия Вернер Форсман не представлял, что через четверть века получит Нобелевскую премию фактически за открытие Эры интервенционной кардиологии. У Александра Флеминга не было цели «открыть» пенициллин. Выделение Акира Эндо в 1971 году первого статина около семи лет оставалось практически незамеченным крупной фармацевтической промышленностью.

Проследив пути к открытию в XX веке новых классов препаратов — от тромболитиков до химиотерапии, — можно увидеть, что учёными двигали, в первую очередь, тяга к новому знанию и желание помочь тяжёлым пациентам, а не финансовые интересы и необходимость выполнить спущенный руководством план исследований.

С точки зрения фармбизнеса как основного драйвера развития современной медицины, такой путь создания новых лекарств неэффективен ввиду непредсказуемости и сложности коммерциализации. Поэтому поиск новых лекарств сегодня организовано как стандартный бизнес-процесс, целью которого служит создание соединений, которые будут хорошо продаваться.

Постепенно общество «привыкало» смотреть на достижения в медицине через призму финансовых успехов фармацевтических компаний. Это, в свою очередь, привело к вовлечению академических учёных в «гонку» за грантами, побочным эффектом которой стала конъюнктурность биомедицинской науки. Вектор развития новейших направлений (например, персонализированного лечения) сегодня определяет не научная идея, а возможности коммерциализации и доступность методологии.

Ad maxima, именно производство не тех лекарств, которые реально необходимы человеческой популяции, а таких, которые будут пусть недолго, но хорошо продаваться, приведёт к закату эры блокбастеров, а в дальнейшем и к краху современной модели развития фармацевтической промышленности в целом.

Другим фактором, затрудняющим поиск принципиально новых методов лечения, служит пропасть между фундаментальной наукой и клинической практикой, которая становится всё глубже по мере прогресса в каждой из областей.

Что такое трансляционная медицина и как она «работает»?

Необходимость устранения барьеров в понимании для скорейшего внедрения достижений фундаментальных наук в клиническую практику определили рождение в начале 90-х годов XX века трансляционной медицины [11]. В настоящее время она представляет собой скорее мультидис-

циплинарную научную методологию (*трансляционный подход, трансляционные исследования*), нежели полноценную научную дисциплину. Но вполне вероятно, что в ближайшие десятилетия она преобразуется из эклектичного набора инструментов и подходов в полноценную науку.

Ключевой парадигмой трансляционной медицины служит устранение критических блоков в трансляции (переносе и реализации в новой среде научных концепций), основными из которых служат блок между фундаментальной наукой и клиническими исследованиями (*«bench to bedside»*, **блок T1**) и блок между клиническими исследованиями и внедрением того или иного метода лечения на уровне системы здравоохранения (*«clinical science to clinical practice»*, **блок T2**), см. рис. 1. Причём помимо прямой «трансляции» существует и обратная — например, применение данных, полученных в клинических исследованиях, при поиске новых мишеней.

Аналитический «ротатор» трансляционной медицины работает одновременно в четырёх плоскостях: фундаментальные исследования; доказательная медицина; биоэтика и возможности лоббирования; общественное здоровье и экономика здравоохранения.

Признаками трансляционного исследования служат:

- 1) работа «на стыке» нескольких областей знания, между которыми существует затрудняющий «трансляцию» блок;
- 2) обязательная формулировка научной гипотезы до начала каждого из этапов эксперимента или анализа с проверкой верности концепции после завершения очередного этапа;
- 3) оценка клинико-экономической, финансовой или медико-социальной целесообразности разработки.

Таким образом, от «научной методологии» в чистом виде трансляционная медицина отличается нацеленностью

на конкретный результат с прямым учётом финансового и рыночного факторов. Трансляционную медицину некорректно напрямую сравнивать с «*доказательной медициной*» — хотя первая и использует методологию доказательной медицины, но не ограничивается ей. *Трансляционный подход* очень активно используется при разработке *персонализированного (индивидуализированного) лечения*, поэтому они часто упоминаются в одном контексте. При этом «доказательное» индивидуализированное лечение (обычно основанное на достижениях фармакогеномики) следует отличать от *tailored medical care* (прим.: точного перевода этого «модного» термина — «точно подобранное лечение» — на русский язык в настоящее время нет, его можно определить, как эмпирически-индивидуализированное лечение в обход клинических рекомендаций), которое основывается, в первую очередь, на эмпирическом опыте и часто идёт вразрез с клиническими рекомендациями.

Наиболее распространёнными типами трансляционных исследований служат следующие [по 8, с изменениями]:

- 1) фундаментальные исследования биологических эффектов лекарственных препаратов, применяемых у людей;
- 2) исследования «биологии» болезни (патоморфологии, патобиохимии и т.д.) у заболевших людей для поиска новых методов лечения заболеваний (например, поиск мутаций в генах опухолевых клеток, которые могут служить мишенями для таргетных препаратов);
- 3) не-клинические (чаще всего — доклинические) исследования с целью внедрения того или иного метода лечения в клиническую практику или для определения принципов использования лечебного пособия (например, изучение противомикробного и противоопухолевого действия талидомида на биологических моделях в 90-е годы XX века);

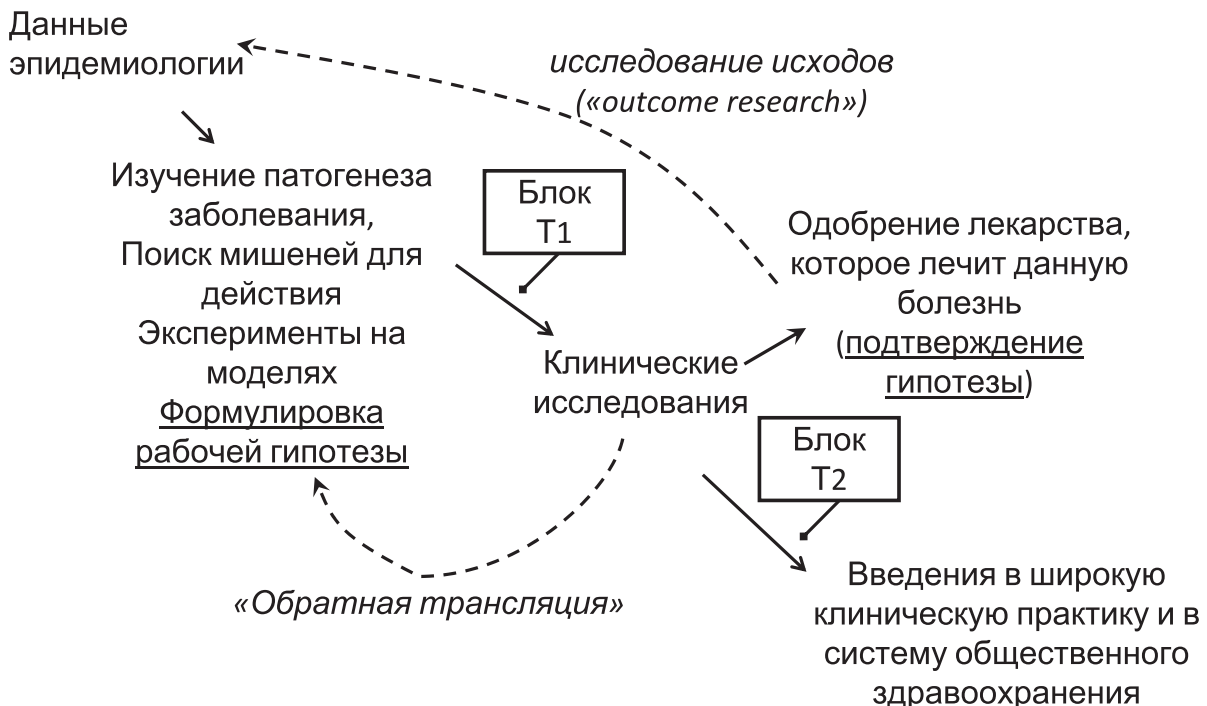


Рис. 1. Блоки трансляции в общем пути создания и включения в систему здравоохранения нового метода лечения

- 4) любые клинические исследования, инициированные на основании результатов работ, относящихся к пунктам 1-3, в том числе для оценки токсичности и/или эффективности;
- 5) интегративный анализ и исследования для преодоления блока T2 в рамках «*science-to-business marketing*» и при проведении клинико-экономических исследований с изучением исходов (*outcome research*). В качестве яркого примера можно привести массивную компанию по включению в рекомендации и ограничительные перечни препарата дронедарон, которая базировалась на данных клинических исследований. От заявки на регистрацию дронедарона в качестве нового лекарственного средства до одобрения FDA и включения в рекомендации прошло чуть больше четырёх лет. К сожалению, именно ввиду блока T1 серьёзные побочные эффекты у препарата были выявлены лишь в рамках исследований III фазы, что свело все усилия в преодолении блока T2 на нет [3].

Кроме того, термин «трансляционные исследования» применяется в узком смысле для обозначения правильно спланированного пути разработки метода лечения на различных стадиях клинических исследований. Путь трансляционного исследования нового персонализированного препарата показан схематично на рис. 2.

Отличительными особенностями трансляционного подхода служат его интегративность, с заблаговременным проведением исследований в смежных областях, проверка верности концепции по завершении каждого этапа, а также проведение нового раунда исследований

на биологических моделях при выявлении побочных или лечебных эффектов на ранних стадиях клинических испытаний.

Нужно подчеркнуть, что в настоящий момент под видом «трансляционных» публикуется всё больше исследований, которые на самом деле таковыми не являются. Например, в связи с тем, что концепция изучаемого клиницистами метода лечения пришла не из фундаментальной лаборатории, а родилась во время предыдущего клинического исследования и никогда не проверялась на биологических моделях. Также и большинство фундаментальных исследований, в которых изначально не сформулирована *рабочая гипотеза с указанием конкретной точки приложения результатов исследования в лечении болезни*, не могут считаться трансляционными.

Трансляционная медицина как страховка от «провала» в III фазе клинических исследований (КИ)

В последнее время всё чаще недостаточная эффективность или небезопасность лекарственных препаратов выясняется после завершения III фазы или на этапе постмаркетинговых исследованиях. Более 80% препаратов, клинические испытания которых уже начали проводиться, не выводятся на рынок в связи с токсичностью или недостаточной эффективностью, при этом 50% — в завершающей III фазе [5].

Для того, чтобы понять, что эти неудачи не случайны, и обычно не связаны с недостатком научного знания, нужно проследить путь создания лекарственного препарата.



Рис. 2. «Механизм» реализации трансляционного подхода к разработке персонализированной терапии (по [1])

Этафета *drug development* начинается с того, чтобы как можно быстрее и дешевле сделать молекулу с заданными свойствами и провести доклинический этап испытаний. При определении типа препарата возможности защиты интеллектуальной собственности и простота синтеза порой оказываются факторами более значимыми, нежели удобство при клиническом применении. Поэтому многие новейшие лекарства представляют из себя антитела, а не малые молекулы, которые обладают укороченным жизненным циклом, или клеточная терапия, которую практически невозможно защитить от копирования.

Ложноположительные отзывы коллег и решение не публиковать результаты неудачных экспериментов также являются распространённой практикой во всём мире.

Работающие с биологическими моделями учёные редко имеют полноценное представление о болезни, лекарство для лечения которой они исследуют. Например, при разработке новейшего класса противодиабетических препаратов-ингибиторов SGLT2, выводящих глюкозу с мочой, не было придано должного внимания повышенному риску развития мочевой инфекции у пациентов с сахарным диабетом, а также тому, что появление на фоне их применения глюкозы в моче способно напугать не только пациентов, но и часть лечащих врачей — даже после разъяснения механизма действия.

Несмотря на гигантские вложения фармбизнеса в собственные разработки, прорывные технологии всё чаще покупаются ими у независимых коллективов, обычно после прохождения I стадии. Определяющие дизайн ранних стадий специалисты («триалисты») зачастую напрямую финансово заинтересованы в успехе исследований, поэтому они нередко идут на массу ухищрений для того, чтобы затушевать недостатки препарата и высветлить положительные особенности. Обычно это реализуется через ужесточение критериев включения в исследование, дабы изначально отфильтровать пациентов с ожидаемыми побочными эффектами, в ущерб соответствию между исследуемой и реальной популяциями больных.

Эта цепочка рвётся в ходе III фазы, так как главными исследователями здесь, как правило, являются ведущие мировые эксперты, дорожащие репутацией и «не подстраивающие» протокол под плюсы и минусы конкретного препарата.

Немаловажно, что лица, участвующие в доклинических исследованиях и в проведении I фазы, в этой модели практически никогда не несут ответственности за результаты в III фазе. В дальнейшем, при решении вопроса о выводе препарата на рынок бизнес руководствуется тем, чтобы потенциальная финансовая выгода перекрывала риски, что далеко не всегда соотносится с профилем эффективности и безопасности.

Одной из лучших иллюстраций служит история с изучением ингибиторов СЕТР (трапибов), препаратов, резко повышающих уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП), которые гиганты фармацевтической промышленности прочили на замену статинам с перспективной стать блокбастерами. Трапибы показали многообещающие результаты при исследовании *in vitro* и на биологических моделях. Но в исследовании III фазы ILLUMINATE применение торце-

трапиба было сопряжено с ростом смертности на 25%. Производящая торцетрапиб компания Pfizer заявила о том, что рост смертности обусловлен повышением на фоне препарата артериального давления (АД). Это было сомнительным объяснением хотя бы потому, что прирост АД на фоне торцетрапиба примерно на 5 мм рт.ст. не должен был транслироваться в столь масштабное повышение риска [13]. А главное — были проигнорированы данные о важности липидного и белкового состава ЛВП и риске стимуляции образования дисфункциональных ЛВП при ингибировании СЕТР.

После провала торцетрапиба компания Хоффманн-Ля Рош, вместо того, чтобы вернуться к исследованию липидомики, приняла решение продолжить клинические исследования далцетрапиба (который не оказывал влияния на АД), с закономерным крахом в исследовании III фазы dal-OUTCOMES [10].

Интересно, что в настоящее время продолжается изучение ещё двух ингибиторов СЕТР — анацетрапиба и эвацетрапиба — пожалуй, самых бесперспективных кардиологических препаратов, что можно рассматривать как минимум, как неоправданную трату финансовых средств.

Включение в процесс разработки новых методов лечения медиаторной функции трансляционной медицины может предотвратить лавинную долю ошибок подобного рода. Эффективно работающий в двух направлениях «мост» между лабораторной и клинической частью («*from the bench to bedside*») не только помогает ускорить и упорядочить процесс разработки нового метода лечения, но также позволяет уже на самых ранних стадиях скорректировать план финансирования, либо осмысленно принять трудное решение о прекращении исследования.

При «формулировании потребности» в новых терапевтических модальностях помимо клиницистов и эпидемиологов в обсуждение должны включаться специалисты по доступу к рынку (market access).

На этапе выбора мишени биологи должны иметь полноценную информацию не только о патофизиологии и современных концепциях фармакотерапии, но и спектре сопутствующих заболеваний, внутренней картине болезни (психологии заболевших), а также альтернативных концепциях лечения, которые могут изначально быть значительно перспективнее.

На стадии разработки молекулы, клиницисты и инвестор должны иметь полное представление о плюсах и минусах выбранного типа и лекарственной формы препарата, а также особенностях защиты интеллектуальной собственности. В сложных ситуациях при «неудобном» пути введения возможно инициировать уже на ранней стадии небольшое маркетинговое исследование, результаты которого можно использовать в проведении клинко-экономического анализа.

Например, Pfizer, поглотившая компанию Esperion в 2008 году, остановила их ключевую разработку ApoA-1 Milano, обладавшую непревзойдёнными антиатеросклеротическими свойствами, в первую очередь ввиду того, что препарат требовал внутривенного введения и сложной технологии синтеза [7]. Вместо того, чтобы провести ряд исследований в области липидомики и протеомики ЛВП с целью усовершенствования модели, Pfizer сдела-

ла ставку на торцетрапиб, а сейчас по сути повторяет ошибку, продолжая исследования Apo-A1 миметиков без должного фундаментального обоснования их эффективности.

Глубокого обсуждения требует выбор биологических моделей для доклинических исследований. Мы видим, что очень часто выбираются не наиболее подходящие модели, а наиболее доступные. В худшем случае это приводит к созданию видоспецифических препаратов с полным отсутствием каких-либо перспектив для использования у людей.

При выборе моделей и серии экспериментов очень важны рекомендации вникших в фундаментальную часть задачи клиницистов. Например, о возможных патогенных эффектах активации AT_2 -рецепторов первыми заявили клиницисты, не отметившие кардиопротективного эффекта блокаторов AT_1 -рецепторов в ряде исследований [13]. Поэтому, чтобы избежать провала в III фазе разрабатываемых в настоящее время активаторов AT_2 -рецепторов, необходимо провести на биологических моделях тесты на апоптоз кардиомиоцитов и продукцию провоспалительных цитокинов RANTES [9], вероятно опосредующих их кардиопатогенный эффект.

При планировании дизайна ранних фаз клинических исследований нужно учитывать патобиохимию сопутствующих заболеваний, а также провести оценку сопоставимости исследуемой популяции реальной популяции пациентов, у которых препарат будет использоваться. Информация о селективном выборе пациентов в I и II фазе нередко оказывается сокрытой от инвестора. В этой связи при покупке или решении о продолжении исследования препарата, изученного в не полностью соответствующей популяции, до начала III фазы правильным решением может быть инициация нового раунда доклинических исследований или ещё одного исследования II фазы.

В качестве примера можно указать изучение потенциально проаритмогенного JVS-100 в лечении ишемической кардиомиопатии. Критерии включения в исследование II фазы довольно мягкие, кроме одного — у всех пациентов должен быть установлен функционирующий кардиовертер-дефибриллятор [6], который не даст проявиться потенциально фатальному побочному эффекту.

Литература

1. *FitzGerald G.* Anticipating change in drug development: the emerging era of translational medicine and therapeutics // *Nat Rev Drug Discov.* 2005 Oct;4(10):815-8.
2. <http://government.ru/docs/16428/>.
3. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm264059.htm>.
4. <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/06/06/what-the-fdas-avandia-decision-means-for-the-future/>.
5. <http://www.oecd.org/sti/biotech/35641467.pdf>.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01643590?term=STOP-HF&rank=2>.
7. https://en.wikipedia.org/wiki/ApoA-1_Milano.
8. *Mankoff S., Brander C., Ferrone S., Marincola F.* Lost in Translation: Obstacles to Translational Medicine. // *Journal of Translational Medicine* 2004, 2:14.
9. *Namsolleck P., Recarti C., Foulquier S.* AT2 Receptor and Tissue Injury: Therapeutic Implications. // *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16(2): 416.
10. *Schwartz G., Olsson A., Abi M. et al.* Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. // *N Engl J Med* 2012; 367:2089-2099.
11. *Seals D.* Translational physiology: from molecules to public health. // *J Physiol* 591.14 (2013) pp 3457—3469.
12. *Strauss M.* Angiotensin Receptor Blockers May Increase Risk of Myocardial Infarction. Unraveling the ARB-MI Paradox. // *Circulation.* 2006; 114: 838-854.
13. *Tall A., Yvan-Charvet L., Wang N.* The Failure of Torcetrapib. Was it the Molecule or the Mechanism? // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2007; 27: 257-260.

Трансляционная медицина: тёмная сторона

Недостаточное знание практикующими врачами патоморфологии и патобиохимии позволяет продолжать внедрение в клиническую практику небезопасных или малоэффективных препаратов, а незнание результатов клинических исследований обуславливает их дальнейшее изучение биологами. В качестве примера можно привести продолжение изучения и тиазолидиндионов, несмотря на практически полное отсутствие клинических преимуществ перед другими классами гипогликемических препаратов и серьёзные риски, связанные с их применением. Препарат росиглитазон, с которым связаны многочисленные скандалы на Западе [4], даже оказался включённым в последний пересмотр перечня ЖНВЛП от 4 января 2015 года [2] (прим. *препаратов росиглитазона нет ни в оптовом сегменте, ни в рознице — как его присутствие будут обеспечивать в перечне ЖНВЛП пока не понятно*).

Другим примером может служить массированная кампания по продвижению ранолозина, препарата для лечения «микрососудистой дисфункции миокарда», в России он зарегистрирован для лечения стабильной стенокардии. С учётом размеров рынка и облегчения симптомов стенокардии на фоне его применения, исследователи и маркетологи предпочитают закрыть глаза на отсутствие эпидемиологических данных, прогноза таких пациентов и даже недоступности инструментальных методов выявления микрососудистой дисфункции. Благодаря особому менталитету существует риск, что российские пациенты будут предпочитать принимать ранолозин вместо терапии с более высоким уровнем доказательности и коронарной реваскуляризации.

Выводы

Трансляционная медицина даёт инструменты, которые можно использовать как с благими целями, так и для достижения финансового результата в ущерб этическим принципам. При правильном подходе внедрение трансляционного подхода может значительно сократить издержки производителей и обеспечить общество именно теми лекарственными препаратами, которые необходимы и экономически эффективны. При развитии трансляционной медицины как образовательного и научного направления, необходимо привлекать специалистов с опытом успешного проведения исследований III фазы.