

РЕШЕНИЕ

Вторая конференция «Современная лекарственная токсикология: фундаментальные и прикладные аспекты» 13-15 июня 2017 (Томск)

В области доклинических исследований лекарственных средств продолжают фундаментальные и прикладные исследования, направленные на совершенствование оценки безопасности вновь синтезированных субстанций потенциальных лекарственных препаратов и их готовых лекарственных форм.

Представление результатов доклинического и клинического изучения новых лекарств является обязательным требованием Минздрава России. Этот процесс регламентируется нормативно-правовой и методической базой. Соблюдение норм проведения доклинических, токсикологических и фармакологических изысканий является основным условием получения качественных и достоверных результатов исследований новых кандидатов в лекарственные средства. Конечной целью доклинических токсикологических исследований является получение в экспериментах на животных данных, достаточных для обоснованного прогноза риска применения лекарства в клинических исследованиях.

Главенствующую позицию в доклинических исследованиях лекарственных средств занимает оценка безопасности, проводимая методами экспериментальной токсикологии лекарственных средств и направленная на выявление закономерностей возникновения и развития форм токсического процесса (патологического процесса), возникающих при взаимодействии лекарств с живыми системами *in vivo* и на этой основе обеспечивающая безопасность клинических исследований и дальнейшего применения лекарства. Обязательная программа доклинического изучения безопасности фармакологических веществ, действующая в России, принципиально совпадает с другими национальными и международными регламентирующими документами, такими как OECD GLP (Организация экономического сотрудничества и развития), EU (Европейский союз), FDA (Комиссия по пище и лекарствам, США), MHLW (Японское министерство здравоохранения) и др.

Вместе с тем, по данным ретроспективного анализа сопряженности между данными общетоксических доклинических и клинических исследований отмечается, что данные доклинических исследований соответствуют клиническим наблюдениям в 71 % случаев. Данные, полученные на грызунах, в меньшей степени (43 % совпадений) соответствуют клиническим наблюдениям, чем данные, полученные на не грызунах (63 % совпадений). В 94 % случаев данные, точно предсказывающие клинически значимые токсические эффекты, были получены в экспериментальных исследованиях продолжительностью не более 30 дней.

Проблема экстраполяции данных токсикологических экспериментов и межвидового переноса доз обусловлена генетическими межвидовыми и индивидуальными различиями в проявлении токсических эффектов у человека и животных, отсутствием адекватных приемов межвидового переноса доз. Эти и другие проблемы лекарственной токсикологии могут быть решены дальнейшим совершенствованием доклинической оценки безопасности фармакологических веществ, в том числе, путем осмысленной гармонизации с международными стандартами. Лишь всестороннее исследование общей токсичности новых ЛС, их репродуктивной токсичности, мутагенных свойств, иммунотоксичности и других возможных аспектов токсичности, развитие и внедрение современной методической базы в практическую деятельность лекарственного токсиколога может способствовать снижению возможных рисков применения кандидатов в лекарственные средства в клинической практике. Для этого требуется совершенствование и гармонизация с международными прави-

лами некоторых тестов и подходов к оценке токсичности, организация образовательной системы подготовки специалистов соответствующего профиля, системы аудиторированного GLP, приведение к международным стандартам производства и содержания лабораторных животных.

Проблема внедрения GLP обусловлена необходимостью существенных вложений в материальное обеспечение вивариев и клиник лабораторных животных.

Кроме того, на современном этапе внедрения GLP в России складывается парадоксальная ситуация когда, сложившиеся авторитетные научные коллективы, доказавшие профессиональную пригодность, не имеют сертификатов GLP по причине отсутствия средств на выполнение отдельных формальных требований или оплату этой услуги и не имеют внедренной системы менеджмента качества проведения доклинических исследований. Одним из направлений разрешения данного противоречия может быть объединение потенциала ведущих научных центров страны в рамках мультицентровых исследований лекарственных средств, что предусмотрено соответствующим ГОСТом.

Внедрение в практику доклинических исследований алгоритмизированных тестов оценки безопасности лекарственных средств не должно подменять и противоречить главному принципу лекарственной токсикологии – доклиническая оценка каждого лекарственного средства является самостоятельной научной задачей и не может быть сведена к рутинной экспертизе.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. Отстаивать основополагающие принципы разработки и внедрения новых фармакологических веществ, которые должны создаваться на общепринятых научных принципах и превосходить аналоги, существующие на рынке, по эффективности и безопасности. Просить МЗ РФ отразить эту позицию в соответствующих регламентирующих документах по доклиническим исследованиям.
2. Продолжить работу по совершенствованию методической базы токсикологических исследований, ходатайствовать перед МЗ РФ о создании постоянно действующей рабочей группы по совершенствованию и гармонизации системы доклинической оценки фармакологических веществ и воспроизведенных лекарственных средств. Основной обязанностью этой группы считать поддержание постоянного сайта, постоянно обновляющихся документов, регламентирующих проведение доклинических исследований безопасности фармакологических веществ.
3. Указать, что принципиальным фундаментальным отличием лекарственной токсикологии является необходимость регистрации и оценки токсических эффектов с учетом фармакологических характеристик исследуемого вещества. Регистрируемые показатели - совокупный результат токсических и фармакологических эффектов, следовательно, исследования по доклинической оценке безопасности лекарств не могут быть сведены к рутинной оценке токсичности исключительно в рамках стандартизированных исследований, их следует выполнять на основе научно-обоснованных подходов. Проведение, оценка и экспертиза результатов этих исследований должны осуществляться с учетом фармакологических эффектов тестируемых соединений, а каждое доклиническое исследование безопасности фармакологического вещества или лекарственного препарата следует рассматривать как самостоятельную научную работу.
4. Ходатайствовать перед МЗ РФ о создании системы подготовки специалистов в области лекарственной токсикологии в рамках действующих программ постдипломного образования. Ввести требования к научной квалификации сотрудников – руководителей и ответственных исполнителей исследований по доклини-

ческой оценке безопасности лекарственных средств. Определить периодичность повышения квалификации. Предусмотреть возможность проведения аттестации научной квалификации и оснащенности коллективов, выполняющих или планирующих выполнять исследования по доклинической оценке безопасности лекарств, с этой целью сформировать на базе МЗ РФ соответствующую комиссию из ведущих ученых токсикологов и фармакологов.

5. Проработать вопрос о создании в России ассоциации по обеспечению качества доклинических и клинических исследований.
6. Согласовать с Правлением Российского общества фармакологов формирование в рамках ближайшего съезда (май 2018) секционного заседания лекарственных токсикологов, на котором помимо научной программы обсудить организационные формы работы и поставить конкретные задачи перед объединением исследователей, работающих в области экспериментальной лекарственной токсикологии.
7. Рекомендовать расширить программу доклинической оценки безопасности лекарственных средств комплексом исследований, нацеленных на выявление или исключение аддиктивного потенциала новых психоактивных веществ.

Принято общим открытым голосованием участников конференции. Подготовлено редакционной комиссией в составе:

Врио директора ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»,
член-корреспондент РАН, профессор

Дурнев А.Д.

И.о. заместителя директора по научной работе
ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»,
зав. лабораторией фармакологической регуляции
состояний зависимости, д.б.н., профессор РАН

Колик Л.Г.

Заведующий лабораторией фармакологии
мутагенеза ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»,
к.б.н.

Жанатаев А.К.

Директор ФГБУН «Институт токсикологии Федерального
медико-биологического агентства»,
д.м.н.

Иванов М.Б.

Руководитель отдела обеспечения качества
ФГБУН «Институт токсикологии Федерального
медико-биологического агентства»,
в.н.с., к.м.н.

Зайцева М.А.

Директор НИИФиРМ имени Е.Д.Гольдберга Томского НИМЦ,
профессор, д.м.н.

Жданов В.В.

Руководитель отдела лекарственной токсикологии
НИИФиРМ имени Е.Д.Гольдберга Томского НИМЦ,
д.м.н.

Чурин А.А.