

Библиография

1. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q et al. *Am J Hum Genet* 2017;101:5-22.
2. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. *Nature* 2014;511:421-7.
3. Breen G, Li Q, Roth BL et al. *Nat Neurosci* 2016;19:1392-6.
4. Maier RM, Visscher PM, Robinson MR et al. *Psychol Med* (in press).
5. Network and Pathway Analysis Subgroup of Psychiatric Genomics Consortium. *Nat Neurosci* 2015;18:199-209.
6. Pickrell JK, Berisa T, Liu JZ et al. *Nat Genet* 2016;48:709-17.
7. Gage SH, Jones HJ, Burgess S et al. *Psychol Med* 2017;47:971-80.
8. Nivard MG, Gage SH, Hottenga JJ et al. *Schizophr Bull* 2017;43:1197-207.
9. Cannon TD, Yu C, Addington J et al. *Am J Psychiatry* 2016;173:980-8
10. Chatterjee N, Shi J, Garcia-Closas M. *Nat Rev Genet* 2016;17:392-406.

DOI:10.1002/wps.20480

Перспективы и проблемы перепрофилирования психотерапии

Термин «перепрофилирование» в буквальном смысле означает изменение задачи или характера использования лекарства. Некоторые исследователи предлагают подвиды перепрофилирования, включающие в себя «переформулирование», т. е. разработку другой лекарственной формы препарата, и «перепозиционирование», т. е. идентификацию новых способов использования уже известного лекарства¹. Можно сказать, что только перепозиционирование близко связано с термином «перепрофилирование». Поэтому в данной статье акцент будет сделан только на новом позиционировании как форме перепрофилирования.

Перепрофилирование лекарств рассматривается как способ раскрытия новых возможностей «старых молекул» и поиск нового терапевтического применения, в особенности в психиатрии, как области с высоким риском неудач. Считается, что это рентабельная стратегия со сниженным риском²: уже доказанные ранее безопасность и хорошая переносимость вещества уменьшает риск осложнений при дальнейших разработках.

Важность перепрофилирования недавно была признана Европейской комиссией, которая сформировала Экспертную группу по безопасности и своевременному доступу к лекарствам (STAMP). STAMP нацелена на то, чтобы оценить важность всестороннего изучения различных возможностей одной молекулы при более высоких темпах проведения исследований, сниженных издержках и рисках для фармацевтических компаний³.

Представлен обзор современного состояния и масштаба перепрофилирования препаратов, применяемых для лечения заболеваний ЦНС⁴. Авторы обзора рассмотрели широкий набор лекарственных веществ с первоначальными и целевыми показаниями и определили тип стратегии перепрофилирования (перепозиционирования, переформулирования или того и другого). В их исследовании было выявлено 118 средств, которые были перепрофилированы 203 раза, из них 80 средств были перепрофилированы один раз, 16 средств – два раза и 22 средства – три раза или больше⁴.

Среди средств, которые были перепрофилированы несколько раз, более двух третей (68%) относятся к сфере ЦНС, половина новых показаний (102 случая) получили одобрение³. В большинстве случаев было проведено перепозиционирование (171 случай), только в 16 случаях было проведено переформулирование и в 16 случаях – одновременно перепозиционирование и переформулирование⁴. В числе новых терапевтических назначений чаще всего встречалась болезнь Альцгеймера (22 случая), после нее идут зависимость от психоактивных веществ (алкоголь, опиоиды, табак), биполярное расстройство, депрессия, ней-

ропатия/невралгия, рассеянный склероз и шизофрения с 10 или более случаями для каждой болезни⁴.

Образцовым примером перепрофилирования лекарства в психиатрии является вальпроевая кислота/вальпроат⁵. Антikonвульсантные свойства 2-пропил-пентановой кислоты (вальпроевой кислоты) были открыты в 1967 г., и это лекарство вскоре нашло широкое применение для лечения эпилепсии, в основном в виде вальпроата натрия. Позднее у вальпроевой кислоты и вальпроата натрия было обнаружено антимианкальное и профилактическое действие при биполярном расстройстве, после чего Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило в 1995 г. использование дивалпрокса (эквивалентная комбинация вальпроевой кислоты и вальпроата натрия) для этих новых показаний⁵.

Существует три основных подхода к перепрофилированию/перепозиционированию лекарств.

Первый подход – это открытие, сделанное в процессе лечения, когда врач наблюдает/открывает при определенном состоянии больного положительное действие вещества, одобренного для использования при другом состоянии. Классический пример – это бупропион для прекращения курения. Бупропион был изначально одобрен FDA в 1980-х годах для лечения депрессии. L. Ferry, в то время возглавлявшая отделение превентивной медицины в Больнице ветеранов Лома-Линды, с коллегами опробовала это лекарство на маленькой группе курильщиков и получила впечатляющий результат – почти половина курильщиков смогла прекратить курение на срок не меньше года. Это привело к серии положительных плацебо-контролируемых исследований и к одобрению в 1997 г. использования бупропиона для прекращения курения⁶.

Второй подход предполагает использование знаний о потенциальных преимуществах конкретных фармакологических воздействий при определенных состояниях и выявление веществ, изначально разработанных для лечения других состояний, но оказывающих похожее фармакологическое воздействие. Ярким примером является атомoksetин. Это вещество, ингибитор обратного захвата норэпинефрина, было разработано для лечения депрессии и затем отвергнуто, несмотря на хорошую переносимость. T. Spencer, J. Biederman с коллегами из Массачусетской больницы общего профиля – группа ученых, показавшая эффективность дезипрамина, трициклического антидепрессанта со свойствами ингибитора обратного захвата норэпинефрина, при синдроме дефицита внимания⁷ – обратились к производителю атомoksetина для того, чтобы протестировать его для лечения этого состояния, и тестирование показало его эффективность⁸. Затем атомoksetин

был одобрен FDA в декабре 2002 г. для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Третий подход к перепрофилированию препаратов связан с преимуществами, которые дает понимание нейробиологии и генетики психических расстройств. Идентификация конкретных нейрональных путей, ассоциированных с определенными генетическими полиморфизмами, может способствовать применению одобренных веществ, направленных на эти молекулярные цели. Как другой вариант, идентификация подтипов, ассоциированных с конкретными биомаркерами, может способствовать использованию веществ, направленных на конкретную нейробиологическую цель. Пример такого подхода – разработка противовоспалительных веществ для лечения подтипа большого депрессивного расстройства, ассоциированного с хроническим воспалением. Иллюстрацией этому служит недавняя публикация об антидепрессивных свойствах иксекизумаба, одобренного в 2016 г. FDA для лечения псориаза умеренной или тяжелой формы у взрослых пациентов – кандидатов на систематическую терапию или фототерапию⁹.

Одним из вопросов, связанных с перепрофилированием старых молекул, может быть относительно короткий срок патентной защиты, после того как лекарство получает одобрение для новых показаний. Некоторые фармацевтические компании добавляют в структуру лекарства дейтерий вместо водорода. Дейтерированные формы старых веществ могут иметь более длительный срок патентной защиты. Первый пример использования такого подхода – это одобрение в августе 2017 г. деутетрабеназина для лечения тардивной дискинезии у взрослых, девять лет спустя после того как FDA одобрило тетрабеназин для лечения хореи, вызванной болезнью Гентингтона.

В свете новых и постоянно увеличивающихся достижений в области понимания нейронауки психических расстройств перепрофилирование лекарств, видимо, открывает

еще большие перспективы в будущем. Если безопасность и переносимость вещества уже установлены, риски при дальнейшей разработке уменьшаются, поэтому можно использовать более рентабельный дизайн исследований¹⁰, с выборками меньшего размера и меньшими затратами при клинической разработке.

Maurizio Fava

Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Перевод: Филиппов Д.С. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (Москва)

(World Psychiatry 2018;17(1):28-29)

Библиография

1. Murteira S, Ghezaiel Z, Karray S et al. J Mark Access Health Policy 2013;1:21131.
2. Hemphill CS, Sampat BN. J Health Econ 2012;31:327-39.
3. Commission Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for Patients. Repurposing of established medicines/active substances. <http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp>
4. Caban A, Pisarczyk K, Kopacz K et al. J Mark Access Health Policy 2017;5:1299833.
5. Lemperiere T. Encephale 2001;27:365-72.
6. Ferry L, Johnston JA. Int J Clin Pract 2003;57:224-30.
7. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1989;28:777-84.
8. Spencer T, Biederman J, Heiligenstein J et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001;11:251-65.
9. Griffiths CEM, Fava M, Miller AH et al. Psychother Psychosom 2017;86:260-7.
10. Baer L, Ivanova A. Clin Investig 2013;3:832-3.

DOI:10.1002/wps.20481