



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВ ПРИ ОБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ (взгляд клинического фармаколога)

кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова

Подготовили:

**к.мед.н, доцент Галаева Я.Ю.,
к.мед.н., доцент Коньшева Н.В.,
к.мед.н., доцент Сидоренко И.А.**

ИСТОРИЯ биологически активных препаратов/добавок

- История БАДов началась в первой половине XX-го века. В 1920 году американский химик Карл Ренборг начал работу над созданием биологически активного препарата, в состав которого входили водяной перец, люцерна и петрушка. Через несколько лет он уже получил высокий доход от продажи своего изобретения и организовал собственную фирму.
- Американская мода на здоровый образ жизни сделала БАДы невероятно популярными, и у правительства не было рычагов для регулирования их продажи: БАДы было бессмысленно патентовать, ведь они не были лекарствами и не нуждались в предварительной проверке. США справились с проблемой принятием закона, в соответствии с которым активная добавка может продаваться до первой жалобы потребителя. В некоторых европейских странах были запрещены определенные компоненты БАДов или добавки стали продаваться только по рецепту.

ЧТО ТАКОЕ биологически активные добавки?

- Сам термин биологически активная добавка (БАД) ввел в широкое использование академик РАМН Виктор Александрович Тутельян в конце девяностых годов XX века.
- **Биологически активные добавки к пище - продукты, предназначенные для обогащения рациона отдельными пищевыми или биологически активными веществами;**
- **Нутрицевтики - для коррекции химического состава пищи человека (дополнительные источники нутриентов: белка, аминокислот, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ, пищевых волокон);**
- **Парафармацевтики - для профилактики, вспомогательной терапии и поддержки в физиологических границах функциональной активности органов и систем**

ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БАДов

- Впервые регулирование этого рынка появилось в США, в 1994 году здесь был принят Закон о здоровье и образовании в области диетических добавок (DSHEA), который ввел юридическое понятие **Dietary Supplement** с достаточно громоздким определением. На производителей наложили более строгие обязанности по соблюдению безопасности, также были разработаны регламенты для информирования пациентов о действии продуктов и недопущения предоставления ложной информации.


ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БАДов в РФ

- В 1997 году появился приказ Министерства Здравоохранения РФ №117 «О порядке экспертизы и гигиенической сертификации биологически активных добавок к пище» и Постановление главного государственного врача №21 «О государственной регистрации биологически активных добавок к пище», которые закрепили в законодательстве определение БАД и порядок их вывода на рынок. В 1999 году были приняты методические указания МУК 2.3.2.721-98 «Пищевые продукты и пищевые добавки»
- В 2000 году был принят ФЗ №29 “О качестве и безопасности пищевых продуктов”, который вводил дополнительные требования по безопасности и условиям производства. Сегодня рынок регулируется по правилам ЕАЭС, которые в том числе устанавливают и порядок регистрации. Производители обязаны подать досье, пройти через экспертизу, исследования безопасности, а кроме того, действовать согласно правилам оборота. В первую очередь категорически запрещено распространять информацию о лечебных свойствах таких продуктов.
- Реформирование нормативно-правовой базы продолжается до сих пор, в частности, с 1 сентября 2025 года ограничено распространение информации о незарегистрированных БАД и о торговле ими. В то же время, медицинские работники получают право назначать пациентам официально зарегистрированные продукты.

ПАРАФАРМАЦЕВТИКИ-ФИТОПРЕПАРАТЫ

- Достаточно данных об эффективности **экстракта тимьяна** в терапии бронхообструктивного синдрома.
- Эти данные подкреплены результатами зарубежных и отечественных исследований, а также широким использованием на фармацевтическом рынке экстракта тимьяна в составе фитокомпозиций. Это обусловлено тем, что в состав данного растения входят: **эфирные масла** (карвакрол и тимол), способствующие эвакуации мокроты, удалению слизи из легких, **флавоноиды**, обладающие бронхолитическим эффектом, и **тимол**, который помимо муколитического эффекта обладает и антисептическими свойствами.

ПАРАФАРМАЦЕВТИКИ-ФИТОПРЕПАРАТЫ



АНТИСЕПТИЧЕСКИЙ
(фенолы)

АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЙ
(флавоноиды)

АНТИОКСИДАНТНЫЙ
(флавоноиды, фенолы)

ПРОТИВОКАШЛЕВОЙ
(флавоноиды, фенолы)

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ
(фенолы)

МУКОЛИТИЧЕСКИЙ
(флавоноиды, фенолы)

Рис. 1. Фармакологические эффекты компонентов Тимьяна ползучего (чабреца) (20)



ПРОТИВОВИРУСНЫЙ
(кофейная и хлорогеновая кислоты)

АНТИДИАРЕЙНЫЙ
(танины, алкалоиды, флавоноиды)

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИЙ
(флавоноиды, фенолы)

ПРОТИВОЯЗВЕННЫЙ
СПАЗМОЛИТИЧЕСКИЙ
(полисахариды, иридоиды)

ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ
(флавоноиды, иридоиды)

АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЙ
(флавоноиды)

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ
(полисахариды)

АНТИОКСИДАНТНЫЙ
(флавоноиды, фенолы)

Рис. 2. Фармакологические эффекты компонентов Подорожника большого (25)

ФИТОПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

- Удачными являются комбинации 2-х и более растительных препаратов, которые имеют однонаправленное действие. Наиболее эффективными является комбинация **корня первоцвета** (содержит сапонины и фенольные гликозиды примеверин) с **тимьяном** и **плющом**. Эти компоненты имеют разные фармакологические свойства.
- В комбинации работают синергично, обеспечивая эффекты:
- **Отхаркивающий**
- **Бронхоспазмолитический**
- **Секретолитический**
- **Противовоспалительный**

ДААННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Другая эффективная фитокомбинация – **экстракт тимьяна и листьев плюща** (сироп). В листьях плюща содержатся **витамин Е, каротин, таниновая и олеиновая кислоты, хедерин**. Препараты из листьев растения обладают вяжущим и антисептическим свойствами.
- В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании участвовали 363 пациента с острым бронхитом. Больные принимали комбинированный сироп тимьяна с листьями плюща (Бронхипрет, n=182) или плацебо-сироп (n=179). В результате было показано, что уменьшение приступов кашля с 7 по 9-й дни отмечено у 68,7% пациентов на фоне терапии тимьян + листья плюща по сравнению с 47,6% в группе плацебо ($p < 0,0001$).
- [Kemmerich B. Evaluation of the effectiveness and tolerability of the finished combination of dry herbal extracts of thyme and primrose root in adults with acute bronchitis and productive cough. RMJ [RMZh]. 2009;19:1234-1240]

ДАННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Фундаментальное многоцентровое когортное исследование по изучению сравнительной эффективности и безопасности **Бронхипрета** (в форме таблеток, капель и сиропа) в сравнении с эталонными синтетическими отхаркивающими средствами (амброксол и ацетилцистеин). Число участников этого исследования составило более 7 тыс. человек с продуктивным кашлем, требующим лечения, в т. ч. 1490 детей. В соответствии с полученными данными, Бронхипрет продемонстрировал более высокую эффективность при лечении взрослых с острым неосложненным либо обострением хронического бронхита (по таким критериям, как аускультативная картина, частота кашля ночью и днем, болезненность и качество кашля, количество и вязкость мокроты). Заслуживает внимания и тот факт, что побочные эффекты (преимущественно со стороны пищеварительного тракта) при применении Бронхипрета отмечали существенно реже по сравнению с синтетическими муколитиками
- [Кеммерих Б., Эберхардт Р., Штаммер Х. Эффективность и переносимость комбинации травы тимьяна и плюща в виде жидкого экстракта против плацебо у пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем. Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. РМЖ. 2008;20(16):1333-1340]

ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Растительные экстракты входят в состав сиропов, таблеток от кашля и являются составляющими грудных сборов.
- Сироп, содержащий экстракты тимьяна и подорожника (например, **Эвкабал**[®]) – эффективное симптоматическое средство в лечении кашля различного генеза, при воспалительных заболеваниях дыхательных путей (острый и хронический ларингит, фарингит, трахеит, бронхит, бронхиолит и др.),
- При раздражении дыхательных путей, вызванном физическими, химическими факторами (в т. ч. кашель при пассивном курении), профессиональном ларингите и др. Растительные препараты возможно применять в качестве дополнительной терапии при обострении хронического бронхита с бронхообструктивным компонентом.

[Kim V., Criner G.J. The chronic bronchitis phenotype in chronic obstructive pulmonary disease: features and implications // Curr Opin Pulm Med. 2015. Vol. 21(2). P.133–141]

ОСОБЕННОСТИ ФИТОПРЕПАРАТОВ

- Важным условием фитопрепаратов, содержащих всего по 2 растительных компонента, являются их хорошая переносимость, незначительное количество побочных эффектов, и, в отличие от других растительных препаратов (эхинацея, зверобой, лимонник и др.), отсутствие фармакокинетических межлекарственных взаимодействий с лекарственными препаратами, что позволяет их безопасно включать в схему лечения бронхолегочных заболеваний. Эти эффекты позволяют безопасно использовать эти фитопрепараты и у пациентов крайних возрастных групп (дети и пожилые) и, особенно, у пациентов с коморбидностью, принимающих достаточно большое количество лекарств.

ОСОБЕННОСТИ ФИТОПРЕПАРАТОВ

Залогом успеха при использовании растительных препаратов является качество сырья и технологии его переработки, поэтому при выборе фитопрепаратов следует уделять особое внимание стране и компании-производителю лекарственного средства. Современные фармацевтические технологии позволяют выпускать комбинированные фитопрепараты высокого качества, содержащие дозированное количество действующего вещества, что обеспечивает высокий профиль безопасности и эффективность лечения.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ - ПЕПТИДЫ

- В настоящее время все больше заменяют широко используемые в течение долгих лет лекарственные формы. Растущий спрос на пептидные препараты объясняется их высоким сродством к живым организмам и бóльшую избирательность к биологическим мишеням. Для удовлетворения этого спроса используется безальтернативный для быстрого и масштабного синтеза метод с применением твердого полимерного носителя (твердофазный синтез). Данные работы по усовершенствованию твердофазного синтеза проводятся не только с целью оптимизации самого химического процесса, а прежде всего для доведения процесса до его соответствия экологическим стандартам, диктуемым современными концепциями зеленой химии.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ - ПЕПТИДЫ

- В основе фармакокинетики пептидов лежат важнейшие клеточные функции, включающие в себя рост клеток, репликацию дезоксирибонуклеиновой кислоты. Они регулируются мультипротеиновыми комплексами, что позволяет легче выявлять терапевтические агенты, **избирательно нацеленные на специфические для какого-либо заболевания молекулярные механизмы**, так как пептиды с большей эффективностью и селективностью связываются с большой белковой мишенью, не вызывая сильных побочных эффектов и высокого потенциала токсичности в сравнении с малыми молекулами того же действия.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ - ПЕПТИДЫ

- Пептиды являются селективными сигнальными молекулами, которые связываются со специфическими поверхностными рецепторами клеток, такими как **G-белок-связанные рецепторы (GPCR)** или **ионными каналами**, запуская тем самым внутриклеточные реакции.
- Природные пептиды часто не подходят для использования в качестве терапевтических средств, так как они имеют ряд недостатков:
 - химическую и физическую нестабильность,
 - короткий период полураспада в циркулирующей плазме крови.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ - ПЕПТИДЫ

- Недостатки могут быть успешно устранены с помощью технологий создания многофункциональных и проникающих в клетку пептидов, а также конъюгатов пептидных лекарственных молекул.
- Пептиды представляют собой оптимальную основу для разработки новых терапевтических средств, т.к. имеют хороший фармакологический профиль:
- **безопасность, хорошая переносимость и эффективность**
- **получение пептидов связано с более низкой сложностью производства по сравнению с биофармацевтическими препаратами на основе белков**
- **более низкие расходы на производство.**

Биологически-активные пептиды

- Среди новых технологий в этой области - многофункциональные пептиды, имеющие более одного фармакологического действия, например, двойной или даже тройной агонизм.
- Применение данных препаратов дает возможность осуществления более **индивидуализированного** подхода к лечению пациентов.
- Современные многофункциональные пептиды, находятся в стадии разработки, включая **антимикробные** пептидные препараты, которые имеют дополнительные биологические функции, такие как **иммуностимуляция** .

Пептидные препараты в лечении бронхообструкции

ТАКСОРЕСТ

- Содержит пептиды слизистой оболочки бронхов и легких молодых животных.
- Выделенные пептиды обладают избирательным действием на клетки слизистой оболочки бронхов, нормализуют метаболизм в них, повышают их функциональную активность.
- При клиническом изучении установлена эффективность препарата для восстановления функциональной активности бронхов при ее нарушениях различного генеза, в том числе при воздействии экстремальных факторов внешней среды, после перенесенных острых и хронических заболеваний дыхательной системы инфекционного и неинфекционного генеза, включая хронический бронхит и бронхит курильщиков, при бронхиальной астме, а также при старении для поддержания функции дыхательной системы.

Пептидный препарат ГАЛАВИТ

- Нормализует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность NK-клеток. При этом, восстанавливая пониженную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, препарат повышает резистентность организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций.
- Кроме того, Галавит нормализует антителообразование, повышает функциональную активность (аффинитет) антител, опосредованно регулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН- α , ИФН- γ) клетками-продуцентами.

Пептидный препарат ГАЛАВИТ

- При воспалительных заболеваниях (острый и хронический бронхит) препарат обратимо на 6-8 часов **ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов** уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации организма.

Пептидный препарат ГАЛАВИТ

- Снижает выработку гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, тем самым **снижая уровень оксидативного стресса** и защищая ткани и органы от разрушительного воздействия радикалов. Нормализация избыточно повышенной функциональной активности фагоцитарных клеток приводит к восстановлению их регулирующей функции
- Форма выпуска – таблетки для подъязычного приема
- Выводится почками. Период полувыведения 30 минут
- Режим дозирования: по 1 таблетке 4 раза в сутки
- Основные фармакологические эффекты наблюдаются в течение 72 часов. Курс – до 15 дней.

Пептидный препарат БРОНХОГЕН

- Пептидный комплекс А-19, (наполнители: микрокристаллическая целлюлоза, сахар свекловичный, лактоза, крахмал, твин-80) в виде капсул
- Улучшают функциональное состояние бронхо-легочной системы.
- Для профилактики бронхолегочных заболеваний, особенно у курильщиков и пожилых людей.
- Повышает эффективность комплексного лечения острого и хронического бронхита, хронического бронхита с астматическим компонентом и бронхита курильщика.

Пептидный препарат БРОНХОГЕН

-Результаты клинических исследований показали, что пептиды, входящие в состав Бронхогена, способствуют снижению частоты приступов кашля, устранению явлений бронхоспазма и уменьшению количества отделяемой мокроты.

-Рекомендуется взрослым по 1–2 капсулы 1–2 раза в день во время еды. Курс приема не менее 20 дней. Целесообразно проводить повторный курс через 4–6 месяцев.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- В настоящее время большинство пептидных лекарств вводят парентеральным путем, тем не менее, разрабатываются альтернативные формы введения, включая пероральный, интраназальный, и трансдермальный пути, в соответствии с развитием технологий. Одним из примеров альтернативных путей введения пептидов является трансбуккальный - в которых используются **гликонаночастицы золота**.
- Другие разрабатываемые системы могут обеспечить пероральную доставку пептидов, непосредственно экспрессируемых в **желудочно-кишечном тракте**.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Использование альтернативных форм введения может также обеспечить более широкое использование пептидной терапии при других состояниях, таких как воспаление, где местное введение пептидов может стать эффективным методом лечения
- Одной из важных проблем применения лекарственных средств на основе пептидов является плохая способность нативных пептидов переходить через клеточную мембрану, для воздействия на внутриклеточную мишень, что ранее ограничивало их терапевтическое применение.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В последние годы были изобретены «проникающие в клетку пептиды», использование которых повышает вероятность связывания пептидов с их внутриклеточными мишенями, так как при применении обычных лекарственных средств только часть пептидного препарата достигает цели.

К новым пептидным технологиям также можно отнести конъюгирование пептидов, например, с небольшими молекулами, **олигорибонуклеотидами** или **антителами** предоставляющее возможность для разработки новых пептидных терапевтических средств с улучшенной эффективностью и безопасностью. Например, в онкологии этот подход вызвал большой интерес, в результате чего более 20 пептидных конъюгатов проходят клинические испытания.

ВЫВОДЫ

- Дальнейшая разработка пептидных препаратов будет основываться на встречающихся в природе пептидах с применением традиционных пептидных технологий для улучшения их слабых мест, таких как их химические и физические свойства, а также короткий период полураспада.
- Также ожидается, что новые пептидные технологии, в том числе многофункциональные пептиды, пептиды, проникающие в клетки, и конъюгаты пептидных лекарственных средств, помогут расширить сферу применения пептидов в качестве терапевтических средств.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

