

<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-43-50>

COVID-19: не вакциной единой

Виктор Гандель, к.фарм.н., чл.-корр. Международной академии интеграции науки и бизнеса (МАИНБ), Москва, Россия

Новая коронавирусная инфекция, объявленная ВОЗ пандемией COVID-19, поставила задачу поиска средств с целью купирования вызова, брошенного цивилизации в лице нового коронавируса SARS-Cov-2.

Дизайн лекарственных препаратов, обладающих противовирусной активностью в отношении нового коронавируса, привел к созданию нескольких препаратов-кандидатов.

Одним из первых, по которому состоялось решение о возможности применения как фармакотерапевтического средства, стал ремдесивир, разработанный американской компанией Gilead Sciences Inc.

Первоначально препарат был создан в 2009 г. для лечения других вирусных заболеваний, но ожидаемой активности не проявил. Последующие доработка и оценка фармакологической активности осуществлялись с привлечением государственных инвестиций при участии и под контролем Минобороны и некоторых университетских лабораторий США.

Клинические испытания, проведенные в разных странах, продемонстрировали перспективность применения ремдесивира для лечения больных с COVID-19, что, однако, не впечатлило ВОЗ, не рекомендовавшую его как средство фармакотерапии при новой коронавирусной инфекции.

Минздрав РФ после экспертного анализа включил ремдесивир, наряду с другими препаратами, в список средств, которые могут быть использованы при лечении COVID-19.

Исследование особенностей и обстоятельств появления ремдесивира на фармацевтическом рынке позволяет приблизиться к ответу на принципиальный вопрос XXI в.: SARS-Cov-2 – это «дизайн» природы или результат целенаправленной антропогенной активности.

Ключевые слова: пандемия, коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, Большая Фарма, ремдесивир, фармакотерапия

COVID-19: not by vaccine alone

Victor Gandel, Cand. Sci. (Pharm.), Corr. Member of The International Akademy for Integration of Sciencen and Business (IAISB), Moscow, Russia

A novel coronavirus infection declared by WHO a COVID-19 pandemic has set the task of raising funds to address the challenge posed by the novel coronavirus SARS-Cov-2 against civilization.

The design of drugs with antiviral activity against the novel coronavirus has resulted in the development of several drug candidates.

Remdesivir developed by the American company Gilead Sciences Inc. has become one of the first drug, upon which the decision on using it as a pharmacotherapeutic agent was reached.

Initially, the drug was created in 2009 for the treatment of other viral diseases but did not show the expected activity. The further development and assessment of pharmacological activity was carried out with the encouragement of public investment in conjunction with and under guidance of the USA Department of Defence and some university laboratories.

The findings of clinical trials conducted in different countries have shown the future-oriented outlook for remdesivir for the treatment of patients with COVID-19, which, however, left WHO underwhelmed, as a result it did not recommend the drug as a pharmacotherapy for novel coronavirus infection.

After an expert analysis, the Ministry of Health of the Russian Federation included remdesivir in the list of drugs that can be used in the treatment of COVID-19 along with other drugs.

The study of the features and circumstances of the launch of remdesivir to the pharmaceutical market allows us to come ever closer to the answer to the fundamental question of the 21st century: SARS-Cov-2 is a design of nature or the result of purposeful anthropogenic activity.

Keywords: pandemic, coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, Big Pharma, remdesivir, pharmacotherapy

Не имея времени на то, чтобы изобретать лечение с нуля, исследователи выбирают, какие из существующих лекарств могли бы облегчить течение заболевания.

Майкл Вальдхольц (Michael Waldholz) – журналист, лауреат Пулитцеровской премии за освещение проблемы СПИДа

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 поставила перед медико-фармацевтическим сообществом задачу формирования стратегии эпидемиологического (пандемического) риск-менеджмента с целью формирования и реализации

конкурентных преимуществ современных систем здравоохранения и государственного управления в процессе купирования вызова, брошенного цивилизации в лице коронавируса SARS-Cov-2. Возможности новой фармацевтической

реальности, возникшей в ответ на запрос общества обеспечить защиту от известных и новых патологий, позволяют сегодня оперативно выстроить барьер инфекционной атаке, отразить ее и обратить вспять с целью подавлении в зародыше

развития событий, представляющих цивилизационную опасность мировому порядку, жизни и здоровью граждан.

Инструмент известен – оптимум интерференции тестирования и вакцинации, с одной стороны, и применения фармакотерапевтического пособия – с другой. Отдельная тема – воспитание надлежащего санитарно-эпидемиологического поведения населения в условиях антикоронавирусных действий и мероприятия властей с целью создания взаимного доверия и достижения благоприятного результата на выходе.

Исследование дизайна лекарственных препаратов, обладающих противовирусной активностью в отношении нового коронавируса, позволяет глубже понять и оценить механизм их фармакотерапевтической активности, перспективы назначения и применения, дальнейшие возможности R&D в этом направлении, а также приблизиться к ответу на вопрос о происхождении вируса – естественного или рукотворного.

Коронавирусное наступление на цивилизацию продолжается и набирает силу: SARS-CoV-2 с начала пандемии заразились почти 170 млн человек, свыше 3,5 млн скончались, выздоровели около 152 млн пациентов. Примерно 20 млн человек продолжают преодолевать те или иные осложнения и другие негативные последствия перенесенного заболевания.

В соответствии с гипотезой, что COVID-19 – это надолго, Большая Фарма сосредоточила материальные финансовые, информационные и интеллектуальные ресурсы на поиск адекватного фармакотерапевтического ответа на очевидный вызов в лице пандемии.

С этой целью в апреле 2020 г. по инициативе ВОЗ и ее партнеров стартовал поиск перспективных лекарственных средств, получивший название «Солидарность» (Solidarity) – одно из крупнейших международных клинических исследований препаратов против COVID-19, осуществляемое

с участием почти 12 тыс. пациентов в 500 больницах более 30 стран.

В отличие от вакцин, которые «учат» организм вырабатывать антитела против вируса и стимулировать клеточный иммунитет, что требует времени на формирование действенного ответа, терапия лекарственными препаратами позволяет начинать противостояние заражению практически немедленно.

Потребность в лекарственном пособии обусловлена тем, что для образования планетарного популяционного иммунитета еще далеко, а вакцинация, как и уже перенесенное заболевание, нуждаются в дополнительном инструменте защиты от нового коронавируса в случаях, когда иммунная защита не срабатывает и пациент попадает в больницу. Недавняя публикация в журнале Lancet предупреждает, что пожилые люди старше 65 лет имеют больше шансов заразиться коронавирусом повторно в результате «иммунного старения», и такое заболевание будет протекать тяжелее [1].

Поскольку демографическое старение набирает силу в результате его резкого ускорения с 2010 г., приведшего к возрастанию доли пожилых до 10% в популяционной массе, вакцинация не может гарантировать безусловную защиту этих примерно 790 млн человек от заражения. С учетом прогнозируемого роста численности старшего поколения к 2050 г. возраст каждого четвертого жителя только Европы и Северной Америки составит 65 лет и старше: широчайшее поле для «работы» коронавируса.

Глава Роспотребнадзора Анна Попова полагает: «10% населения земного шара или 10% в любом городе и населенном пункте – среднее такое число людей не реагируют на вакцинацию не только сегодняшними вакцинами, но это касается практически всех вакцин. Здесь главное, чтобы общая часть населения в стране была защищена» [2].

Созвучно ей заявление директора центра им. Н.Ф. Гамалеи, разработавшего вакцину «Спутник V»,

Александра Гинцбурга: «Не менее 20% граждан, переболевших COVID-19, не вырабатывают защитные антитела к коронавирусу» [3].

Это означает, что примерно 1,5 млрд человек сегодня и минимум 3,5 млрд человек завтра будут нуждаться в медикаментозной защите при заражении новым коронавирусом.

Отсюда масштабный поиск надлежащего фармакотерапевтического пособия как дополнения или альтернативы вакцинации: список актуальных лекарственных препаратов-кандидатов, в отношении которых зафиксирован тот или иной опыт применения или потенциал при COVID-19, насчитывает десятки наименований: противовирусные, противомаларийные, антибиотики, стероиды, многочисленные биологические препараты.

Их изучение началось практически одновременно с разработкой вакцин, нередко одними и теми же или смежными группами ученых и медико-фармацевтических школ, доказавшими на деле свою профессиональную компетентность.

Центр им. Н.Ф. Гамалеи разработал стандартный образец штамма коронавируса SARS-CoV-2, сообщила пресс-служба Минздрава. Это поможет в диагностике и исследовании эффективности лекарств для лечения вируса. Образец утвержден Росстандартом, а Государственная служба стандартных справочных данных внесла его в свою базу.

Сегодня врачебное сообщество руководствуется 11-й версией временных методических рекомендаций МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), где из средств фармакотерапии указаны ремдесивир, фавипиравир, умифеновир, иммуноглобулин человека и интерферон-альфа.

Имеющиеся сведения о результатах терапии пока не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, поэтому применение указанных препаратов допустимо по решению врачебной комиссии в установленном

порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения.

Рассмотрим историю создания и фармакотерапевтические характеристики одного из них.

РЕМДЕСЕВИР (МНН). GILEAD SCIENCES INC.

Судьба этого препарата противоречива и заслуживает особого внимания, поскольку изучение истории его создания позволяет приблизиться к ответу на вопрос о происхождении SARS-CoV-2.

Ремдесивир (GS-5734) был разработан компанией Gilead Sciences Inc. как результат сотрудничества с Национальным институтом здоровья США (НИИ), Университетом Северной Каролины, Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), Военно-медицинским НИИ инфекционных болезней армии США (USAMRIID) в Форте Детрик и Национальным военно-медицинским центром им. Уолтера Рида (WRNMMC) Минобороны США в Силвер-Спринг, штат Мэриленд. Компания Gilead Sciences основана в 1987 г. 29-летним выпускником-отличником Вашингтонского университета, Гарвардской школы бизнеса и университета Джонса Хопкинса доктором Майклом Риорданом (Michael L. Riordan) под названием Oligogen, вскоре сменившим его на Gilead в честь известных целебных свойств древнего бальзама из Галаада (историческая область Древнего Израиля на восточном берегу реки Иордан), ставшего в исторические времена нарицательным названием лекарств вообще (Галаадский бальзам мастикового дерева – фисташки мастичной, *Pistacia lentiscus*).

Основным терапевтическим направлением компании стало изыскание и производство противовирусных препаратов, поскольку эта область фармакологии особенно интересовала Риордана после того, как во время работы по стипендии фонда Генри Люса в Минздраве Филиппин он заболел неизлечимым вирусным заболеванием – лихорадкой денге,

которая на протяжении всех последних лет постоянно подтачивает его силы.

Из-за проблем со здоровьем Риордан в 1997 г. передал оперативное управление компанией своему вице-президенту по исследованиям и разработкам Джону Мартину (John Martin), ранее работавшему директором отдела противовирусной химии в Bristol-Myers Squibb (BMS). В 1999 г. Gilead приступил к расширению сферы деятельности, приобретая одну за другой компании, занимающиеся производством лекарств от легочных заболеваний.

С марта 2018 г. компанией руководит Дэниел О'Дэй (Daniel O'Day), возглавлявший до этого швейцарскую фармацевтическую группу Roche Holding. Цель его приглашения – оживление продаж, снизившихся после успешного выхода на рынок продуктов конкурента Gilead – Regeneron Pharmaceuticals – комплекса трех человеческих моноклональных антител под торговым наименованием Инмазеп (Inmazeb), более эффективного при лечении лихорадки Эбола.

Сегодня номенклатура выпускаемых компанией продуктов насчитывает 14 позиций, включая такие «бренды-блокбастеры», как Трувада (тенофовир + эмтрицитабин, Truvada), Совальди (софосбувир, Sovaldi), Харвони (Гарвони, софосбувир + ледипасвир, Harvoni). Эти препараты принесли компании мировую известность, авторитет и десятки миллиардов долларов. Компоненты Трувады, например, способны изменить генетический материал вируса иммунодефицита человека до того, как он соединится с генетическим кодом инфицированной клетки, предупреждая, таким образом, развитие болезни.

Совальди и Харвони – признанные средства лечения хронической формы гепатита С генотипа 1, не требующие комбинации с рибавирином (множество неблагоприятных эффектов) и интерфероном. Они упрощают схему лечения болезни и дают больным возможность

выбирать подходящий курс терапии. Не следует забывать, что, по оценкам ВОЗ, в мире около 350 млн человек болеют тем или иным видом вирусного гепатита.

Рыночная капитализация Gilead сегодня – 87 млрд долл. (свой бизнес Риордан начинал с 2 млн долл. венчурных инвестиций своих друзей), в компании занято 5 тыс. сотрудников по всему свету. Ее штаб-квартира располагается в Фостер Сити (Калифорния), компания имеет свои представительства и современные производства в других штатах, а также в Европе и Австралии.

Ремдесивир является этиотропным противовирусным препаратом, ингибирующим РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса. Представляет собой монофосфорамидное нуклеозидное пролекарство, *in vivo* метаболизирующееся в фармакологически активную форму – соединение GS-441524 (имеется в «библиотеке» субстанций компании в форме индивидуального химического соединения), в значительной степени ингибирует NSP12-полимеразу SARS-CoV-2.

Синтез и тестирование молекулы, скорее всего, были осуществлены в лаборатории категории P4 (наивысший уровень биобезопасности BSL-4) в Форте Детрик – единственной такого уровня безопасности в системе Минобороны США.

Первоначально препарат был создан в 2009 г. для лечения гепатита С и респираторно-синцитиального вируса (RSV), но ожидаемой активности не проявил. Его пытались применить для борьбы с лихорадкой Эбола, однако вспышки заболевания быстро затухали, не оставляя времени для доказательного клинического эксперимента. Последующие доработка и оценка фармакологической активности осуществлялись с привлечением госинвестиций в размере не менее 70 млн долл. при участии и под контролем Минобороны и некоторых университетских лабораторий США. Куратором разработки Джон Мартин,

присоединившийся к Gilead в 1990 г. в качестве вице-президента по R&D. Доктор Мартин получил степень бакалавра в области химической инженерии в университете Пердью (Purdue University), степень MBA в области маркетинга в университете Голден Гейт в Сан-Франциско (Golden Gate University) и докторскую степень в области органической химии в университете Чикаго; входит в попечительский совет двух последних университетов.

В результате ремдесивир приобрел свою нынешнюю химическую структуру (класс нуклеотидных аналогов), прошел испытания, подтвердившие его безопасность для человека, хотя и не без побочных эффектов, как у любого лекарства.

Поскольку компания владела формулой препарата и технологией производства, она решила проверить его эффективность в отношении других вирусов. Опыты на сохранных культурах клеток и лабораторных животных показали, что ремдесивир активен против коронавируса атипичной пневмонии SARS-CoV («старший» родственник сегодняшнего коронавируса), зарегистрированной в ноябре 2002 г. в южно-китайской провинции Гуандун. При проведении доклиники было установлено, что ремдесивир способен уменьшать повреждение легких у обезьян, зараженных данным коронавирусом. Исследования на людях провести не удалось, поскольку на тот момент лечить было некого.

Не будучи востребованным, ремдесивир оказался на полке «библиотеки» противовирусных препаратов компании под аббревиатурой GS (Gilead Sciences) и порядковым номером скрининга биологически активных соединений 5734.

«Багаж» этой научно-экспериментальной библиотеки был известен исследователям, работавшим с ретровирусами, в частности с комплиментарной ДНК, синтезируемой на матрице зрелой мРНК в реакции с обратной транскриптазой в качестве катализатора, опубликовавшим

в 2003 г. в трудах АН США (PNAS) статью на эту тему [4].

Среди коллектива авторов указаны Марк Денисон (Mark Denison), вирусолог и эксперт по коронавирусам, руководитель отделения детских инфекционных болезней медицинского центра Университета Вандербильта в Нашвилле (Теннесси, США), а также Ральф Барик (Ralph Baric, сербская фамилия Барич), доктор философии, профессор эпидемиологии, микробиологии и иммунологии Университета Северной Каролины в Чапел-Хилле (США). Оба известны работами по изучению репликации коронавируса и внесению изменений в их геном, что позволяет заподозрить указанных ученых в создании вирусов искусственного происхождения.

В 2013 г. Денисон и Барик определили уязвимое место, характерное для исследованных ими коронавирусов, – трансмембранный белок, необходимый для репликации. Эксперименты показали, что, если инактивировать этот белок, коронавирусу, скорее всего, не удастся вызвать заражение.

Четыре года исследований привели авторов в библиотеку GS, где в ее коллекции обнаружилось соединение, которое воздействовало именно на данный белок. Им и оказался ремдесивир, блокировавший процесс репликации у нескольких генетических вариантов (штаммов) коронавируса.

До появления SARS-CoV-2 ремдесивир не был зарегистрирован для клинического применения. Но с начала вспышки COVID-19 ряд экспертов, отталкиваясь от экспериментов Денисона и Барика, предположили, что именно он имеет наибольшие шансы показать положительный результат в краткосрочной перспективе. К этому времени уже было известно, что ремдесивир обладает активностью *in vitro* против филовирусов, пневмовирусов, парамиксовирусов и коронавирусов.

Юридической фирме Минца Левина было поручено подать заявки на патенты ремдесивира в бюро

США по патентам и товарным знакам (USPTO). 9 апреля 2019 г. ведомство зарегистрировало на имя Gilead два патента на ремдесивир под торговым названием Веклури (Veklury): один на филовирусы, второй – на аренавирусы и коронавирусы.

Патенты Gilead на ремдесивир действуют в РФ до 2035 г.

Здесь следует сделать небольшое отступление.

Институт вирусологии китайского города Ухань 21 января 2020 г. также подал патентную заявку на использование ремдесивира для борьбы с коронавирусом. Из ее описания вытекало, что ремдесивир помогает бороться с инфекцией, если применить его вместе с препаратом от малярии хлорохином.

У уханьского института не исключено возникновение проблем с авторскими правами, отмечала тогда китайская South Morning China Post, поскольку этот препарат принадлежит компании Gilead. Однако у китайских исследователей есть шанс получить патент, избежав судебных разбирательств, если будет доказана эффективность ремдесивера в борьбе с коронавирусом в комбинации с другим средством, сообщила газета со ссылкой на юриста гонконгской компании Hogan Lovells Эндрю Кобдена.

«Так как оба эти препарата отдельно использовались для лечения больных и показали свою эффективность в борьбе с вирусными заболеваниями, мы предполагаем, что необходимо также оценить их совместное воздействие на человеческий организм для противодействия коронавирусу нового типа», – цитирует газета коллаборативное исследование Института вирусологии Уханя и Пекинского института фармакологии и токсикологии. Новое техническое решение (совместное применение известных ранее веществ) было акцептировано патентным ведомством – Управлением по патентам Государственного совета КНР.

Принимая заявку, КНР преследовала цель сохранить фармакологический «ключ» к терапии опасной

инфекции в своих руках, памятью о численности собственного населения, стоимости лечения, антикитайской позиции администрации Трампа в то время и политики КПК в области суверенизации достижений страны в интересах ее народа.

Кроме того, власти КНР опирались на заявленные намерения Gilead заключить соглашения с ведущими мировыми химическими и фармацевтическими производственными компаниями о возможности по добровольным лицензиям производить ремдесивир для Европы, Азии и развивающихся стран как минимум до 2022 г. [5, 6].

Приходится констатировать, что на сотрудничество Китая и США в области вирусологии, успешно развивавшееся с 2015 г., с приходом администрации Трампа наложили свой отпечаток элементы политики, не преодоленные и сегодня.

В январе 2020 г. FDA, рассматривая представленные Денисоном и Бариком экспериментальные данные, сочло их убедительными и разрешило «экстренно» применять ремдесивир для помощи пациентам с подтвержденным COVID-19, находящимся в критическом состоянии.

Практически одновременно два испытания ремдесивира были начаты в столичном медицинском университете Пекина, крупнейшем лечебном учреждении Китая, зарегистрированные как рандомизированное четырехкратное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы III с целью определения безопасности и эффективности ремдесивира у пациентов с легкой и умеренной степенью инфекции SARS-CoV-2.

В конце марта Gilead, со своей стороны, инициировал два рандомизированных открытых многоцентровых клинических исследования фазы III для ремдесивира под брендом Veklury в рамках программы SIMPLE в странах с высокой распространенностью COVID-19 – примерно в 50 государствах, среди которых оказались Канада, Япония,

Республика Корея, Индия, Израиль, Великобритания и Россия.

Еще одним организатором клинических (фазы II) стал Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID) США, который совместно с Gilead опубликовал 29 апреля 2020 г. общий отчет, показавший, что лечение препаратом привело к клинически значимым улучшениям по сравнению с плацебо у госпитализированных пациентов с COVID-19. Отчет демонстрирует, что «...ремдесивир оказывает однозначный существенный позитивный эффект, ускоряя выздоровление», – заявил руководитель института, главный инфекционист США Энтони Фаучи.

1 мая 2020 г., на следующий день после публикации отчета, FDA выдало Gilead в упрощенном порядке разрешение для экстренного использования ремдесивира при лечении COVID-19 в США. ЕМА выдала аналогичное разрешение на применение ремдесивира 3 июля.

Период клинических испытаний и экстренного применения ремдесивира сопровождался рядом проблем, инспирированных как непосредственностью самих испытателей, так и в ряде случаев необъяснимой позицией ВОЗ.

«Противовирусный препарат ремдесивир, который рассматривается как возможное средство для лечения болезни, вызываемой коронавирусом нового типа, провалил клинические испытания», писала в конце апреля 2020 г. британская газета Financial Times со ссылкой на черновик отчета об исследовании, на короткое время появившегося на сайте ВОЗ.

Проведенные в Китае клинические испытания ремдесивира, отмечалось в этом меморандуме ВОЗ, показали, что он не улучшает состояния заболевшего, не уменьшает содержания патогенных вирусов в его крови и обладает выраженными неблагоприятными эффектами, вынуждая прекращать прием.

Вскоре ВОЗ сообщила, что китайское исследование, находящееся

на стадии экспертной оценки, было опубликовано по ошибке. «Черновой документ был предоставлен авторами [исследования] ВОЗ, он был случайно размещен на нашем сайте и был удален, как только эту ошибку заметили», – отмечается в сообщении организации.

В Gilead обратили внимание на некорректные условия проведения клинических испытаний в Китае. «Важно то, что по причине досрочного прекращения исследования из-за низкого числа добровольцев оно не имело достаточного масштаба, чтобы позволить сделать статистически значимые выводы», – приводится в статье заявление компании.

Организаторы клинических испытаний в США на завершающем этапе неожиданно прекратили их сами. Об этом объявил проводивший эксперимент американский Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID). Оказалось, что испытания прекращены не по причине их провала, а как раз наоборот. Эксперимент свернули, не дожидаясь окончательных результатов, чтобы не допустить лишних жертв среди пациентов из контрольной группы, принимавших плацебо, на фоне стремительного роста заболевших в стране, сообщили в сотрудничавшем с NIAID Gilead.

Буквально через пару дней американский регулятор, дабы не вызывать сомнений в эффективности препарата, санкционировал использование ремдесивира для лечения COVID-19 в экстренном порядке – до прохождения обязательной сертификации.

23 октября 2020 г. FDA одобрило препарат ремдесивир для медицинского применения на всей территории США. Тем не менее ВОЗ продолжала настаивать на своей позиции о непригодности препарата, выпустив 20 ноября 2020 г. релиз, в котором не рекомендовала применять ремдесивир, а также гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир и интерферон бета-1а

у госпитализированных пациентов, поскольку не получено доказательств того, что они улучшают показатели выживаемости и другие результаты их лечения [7].

Трудно заподозрить эту уважаемую международную организацию в предвзятости, но многие поступавшие сведения о клинических испытаниях и результатах экстренного применения ремдесивира негативную оценку препарата не подтверждали.

Так, например, еще 2 июля 2020 г. главный научный сотрудник ВОЗ Сумия Сваминатан (Soumya Swaminathan) во время трансляция брифинга в Twitter ВОЗ сообщила, что «...в ходе тестирования противовирусных препаратов обнадеживающие результаты против COVID-19 показал пока лишь ремдесивир. Заразившиеся, получавшие его, выздоравливали через 11 дней по сравнению с 15 днями у тех, кто не принимал лекарство», – констатировала Сваминатан. В то же время она отметила, что ремдесивир проявил себя лишь в снижении случаев госпитализации, но не смертности от коронавируса [8].

Ведущие немецкие инфекционисты – профессор Кельнской университетской клиники Герд Феткенхойер (Gerd Fätkenheuer) и его коллега – главврач отделения инфекционных болезней и тропической медицины мюнхенской клиники Швабинг Клеменс Вендтнер (Clemens Wendtner), осуществлявшие руководство клиническими исследованиями в Германии, также выразили уверенность в успешном применении ремдесивира для лечения больных с COVID-19, особенно после того, как стало известно, что препараты лопинавир, ритонавир, гидроксихлорохин и интерферон-1а не отвечают надеждам клиницистов [9, 10, 11].

Интересно, что в опубликованном в это же время руководстве по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19, изданном Первой академической клиникой университетской школы медицины провинции Чжэцзян

и переведенном на русский язык МИА «Россия сегодня» и РФПИ, ремдесивир не упоминается вообще [12]. Что касается Минздрава России, его позиция в этой ситуации оказалась взвешенной и прагматичной.

РЕМДЕСИВИР – РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ

В медико-фармацевтическом профессиональном сообществе нашей страны название ремдесивира официально появилось в версии 4 временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 27.03.20 г., где в разделе 4.1 «Этиотропное лечение» указано, что «среди препаратов, которые находятся на стадии клинических испытаний у пациентов с COVID-19, можно отметить также умифеновир, ремдесивир, фавипиравир».

Представленные в документе рекомендации в значительной мере основывались на данных, опубликованных специалистами ВОЗ, китайского, американского и европейского центров по контролю над заболеваемостью в материалах по лечению и профилактике инфекций. Методические рекомендации предназначены для руководителей медицинских организаций и их структурных подразделений, врачей общей практики, терапевтов, инфекционистов, педиатров, акушеров-гинекологов, врачей-реаниматологов отделений интенсивной терапии инфекционных стационаров, врачей скорой медицинской помощи, а также иных специалистов, работающих в сфере организации оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19. Добавлю: и фармацевтических работников учебной, научно-производственной и дистрибуторско-аптечной сфер.

Рекомендации носят временный характер и постоянно обновляются. Исходя из реальной ситуации с COVID-19 в стране, Минздрав России 14 октября 2020 г. зарегистрировал два противовирусных препарата ремдесивира: американской

компании Gilead Sciences Inc. под брендом Виклури и группы российских компаний «Фармасинтез» под торговым названием Ремдеформ. Оба продукта представляют собой лиофилизат 100 мг флакон №1 для приготовления концентрата с последующим получением раствора для инфузий, включены в перечень ЖНВЛП.

Организация производства отечественного ремдесивир – Ремдеформа стала новацией в истории российской промышленной фармации. В соответствии со ст. 1360 Гражданского кодекса РФ (ГК РФ), «использование изобретения, полезной модели или промышленного образца в интересах национальной безопасности» правительство имеет право в случае крайней необходимости, связанной с обеспечением обороны и безопасности государства, охраной жизни и здоровья граждан, разрешить использование изобретения, полезной модели или промышленного образца без согласия патентообладателя с уведомлением его об этом в кратчайший срок и с выплатой ему соразмерной компенсации.

С учетом указанных интересов было принято решение о так называемом принудительном лицензировании: правительство РФ впервые применило указанную статью ГК РФ, издав распоряжение №3718-р, предоставляющее российской компании «Фармасинтез» эксклюзивное право на использование в течение 1 года изобретений, охраняемых патентом американской компании Gilead Sciences Inc. и ее аффилированного лица, без согласия правообладателей.

Gilead назвала решение о принудительном лицензировании ремдесивира «контрпродуктивным», отправив в Верховный суд РФ иск к правительству РФ об оспаривании распоряжения, предоставляющего «Фармасинтезу» принудительную лицензию на ремдесивир. Gilead обосновала свой иск тем, что в распоряжении правительства неточная информация о патентах, неверен

подход к определению цены на дженерик, а, судя по ограниченному спросу, срочной потребности в принудительной лицензии не было [13]. 27 мая 2021 г. Верховный суд России отклонил иск американской компании к российскому правительству. Принудительное лицензирование предусмотрено международными соглашениями в патентной сфере Парижской конвенцией об охране интеллектуальной собственности, а также соглашением о торговых аспектах прав интеллектуальной собственности (ТРИПС), принятым в 1994 г. в ходе уругвайского раунда Генерального соглашения по тарифам и торговле (ГАТТ) в рамках Всемирной торговой организации (ВТО). Серьезные репутационные риски и негативные инвестиционные последствия для нашей страны и не только в области фармацевтического бизнеса тем не менее сохраняются.

Ранее, в марте 2020 г., министр здравоохранения РФ Михаил Мурашко провел совещание с руководителями ведущих научных учреждений и фармацевтических компаний, посвященное вопросам борьбы с коронавирусной инфекцией, где призвал ученых и представителей индустрии ускорить процесс разработки, клинических испытаний и начала производства перспективных препаратов для профилактики и лечения коронавирусной инфекции, а также препаратов для лечения осложнений, вызываемых COVID-19. Министр отметил, что национальное законодательство в части доступа на рынок новых лекарственных препаратов может быть пересмотрено. Министр, по-видимому, имел в виду предполагаемые изменения в «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств медицинского применения», утвержденные Советом Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) в 2016 г., предусматривающие введение режима так называемых фасттреков, позволяющего на 3–5 лет быстрее выводить на рынок инновационные препараты. Это стимулирует новые

разработки и в горизонте пяти лет дает возможность существенно увеличить долю отечественных препаратов.

В октябре 2020 г. журнал The New England Journal of Medicine опубликовал результаты тестирования ремдесивира на 1 062 пациентах, которое показало, что в группе принимавших препарат пациенты в среднем выздоравливали раньше контрольной группы, принимавшей плацебо: за 10 дней против 15 [13]. Полученные, таким образом, данные, а также материалы, поступавшие в ВОЗ, свидетельствовали о том, что ремдесивир сокращает на 20–25% время нахождения пациента на госпитальной койке. И хотя ВОЗ упорно не рекомендует препарат для использования в клинической практике, это обстоятельство от лечащих врачей не ускользнуло.

В этот период (конец декабря 2020 г.) в нашей стране ежедневно заболело почти 30 тыс. человек, умирало более 500, в больницы ежедневно поступало свыше 10 тыс. больных, что привело к серьезному нарушению стандартного режима их работы: большинство больничных коек было занято ковидными пациентами, высокого уровня достигло внутрибольничное заражение. В общей сложности в тот момент более 1,1 млн человек получали медицинскую помощь на амбулаторном и стационарном этапе: из них на первом – 80%.

Заболевшие фиксировались во всех 85 регионах страны, возникла угроза того, что больницы могут «захлебнуться» ковидными больными. 26 декабря 2020 г. поименный список погибших во время пандемии COVID-19 врачей, медсестер, санитарок, лаборантов и других медицинских работников приблизился к 1 тыс. человек [14].

Проблема вакцин и вакцинации была далека от своего разрешения, масштабная прививочная компания «Спутником V» только-только началась. Перед руководством стоял вопрос: профессионально оценить ситуацию с позиций риск/польза

с учетом того, что однозначно одобренных для терапии COVID-19 препаратов не существует и сегодня (за исключением дексаметазона), а положительных результатов вакцинации предстояло еще ожидать. Исходя из необходимости сохранить население страны и ее экономику, где гражданин является и производителем, и потребителем, не допустить скатывания в неуправляемую и непредсказуемую ситуацию, было принято рациональное и прагматичное решение воспроизвести на территории страны препарат, способный по меньшей мере снизить нагрузку на стационары, ситуация в которых вызывала серьезные опасения.

Одним из аргументов этого решения стало обязательство «Фармасинтеза» обеспечить более низкую цену Ремдеформа по сравнению с оригинальным препаратом. Компания зарегистрировала в Минздраве предельную отпускную цену на Ремдеформ на уровне 7,4 тыс. (без НДС), в то время как Gilead определила стоимость Веклури для развитых стран на уровне 390 долл. за флакон (29,5 тыс. руб. по актуальному курсу), для частных страховых компаний в США – 520 долл. (39,3 тыс. руб.).

Откровенно говоря, производственная площадка группы компаний «Фармасинтез» сегодня практически не отличается от таковой Gilead, а с вводом в действие предприятия «БратскХимСинтез» по созданию субстанций с подключением к R&D универсальной венчурно-инновационной платформы «Долина Менделеева» проблема формирования современной региональной научно-производственной фармацевтической экосистемы может быть признана состоявшейся, в чем немалая заслуга русского индуса Викрама Пуния – главы группы компаний.

Запуск завода «БратскХимСинтез» (второй очереди) состоялся 20 ноября 2020 г. Старт этому немаловажному событию в области промышленной фармации дал президент России Владимир Путин по видео-конференц-связи.

«Мощности, которые сегодня вводятся в эксплуатацию, позволят нарастить выпуск качественных, эффективных лекарств, которые в т.ч. применяются для лечения коронавирусной инфекции, туберкулеза, сахарного диабета, гепатита, других серьезных заболеваний. Эти препараты нужны людям, и нужны буквально каждый день», – заявил Владимир Путин [14].

Наконец, мы «...можем уже производить современные субстанции для производства противовирусных препаратов для лечения коронавирусной инфекции: фавипиравира, ремдесивири, лопинавири, ритонавири, а также противомикробных препаратов: линезолида, левофлоксацина, моксифлоксацина», – сообщил на открытии завода Викрам Пунья [15].

В результате научно-исследовательской и организационной работы, выполненной командой г-на Пунья по программе импортозамещения, удалось создать производство полного фармацевтического цикла, обеспечивающего непрерывные и независимые поставки необходимого для фармакотерапии новой коронавирусной инфекции препарата.

По совокупности достижений в сфере фармацевтических инноваций и импортозамещения Викрам Пунья 21 марта 2021 г. объявлен победителем престижной премии «Russian Business Guide. Люди года» в номинации «Руководитель года». Входящее в группу «Р-Фарм» R&D-подразделение «Технология лекарств» 25 сентября 2020 г. также подало досье на регистрацию ремдесивири.

Сегодня врачебное сообщество нашей страны, в соответствии с политикой временных методических рекомендаций МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, располагает линейкой препаратов отечественного производства для борьбы с пандемией, имеет опыт их назначения, а главное – уверенность в возможности преодолеть заболевание, создав соответствующие протоколы лечения и сделав надлежащие клинические выводы. С учетом наличия первоклассных и разнообразных вакцин российское здравоохранение приобрело доступные инструменты борьбы с COVID-19: дело – за реализацией достигнутого в фармакотерапевтической практике отечественно-



ИСТОЧНИКИ

- Hansen C.H., Michlmayr D., Gubbels S.M., Mølbak K., Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet*. 2021;397(10280):1204–1212. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00575-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00575-4).
- <https://tass.ru/obschestvo/10929771>.
- <https://tass.ru/obschestvo/10956921>.
- Yount B., Curtis K.M., Fritz E. A., Hensley L.E., Jahrling P.B., Prentice E. et. al. Reverse genetics with a full-length infectious cDNA of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *PNAS*. 2003;100(22):12995–13000. <https://doi.org/10.1073/pnas.1735582100>.
- Eric Ng. Who owns the coronavirus cure? China's move to patent Gilead's experimental drug for the novel virus could lead to legal wrangle. *South China Morning Post*. Published: 8:00 am, 6 Feb, 2020. Updated: 6:00pm, 14 Feb, 2020.
- Gilead Sciences Statement on Expanding Global Supply of Investigational Antiviral Remdesivir, Foster City, Calif., May 5, 2020. Available at: <https://gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-remdesivir-global-supply>.
- WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients, 20 November 2020. Available at: <https://who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-COVID-19-patients>.
- <https://twitter.com/WHO/status/1278715975106355202?s=20>.
- Fätkenheuer G., lundgren J., Compassionate Use of Remdesivir in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e101. <https://doi.org/10.1056/nejmc2015312>.
- Corona-Patienten bleiben mindestens drei Monate immune. *Der Spiegel Wissenschaft*. 30.04.2020.
- Wendtner C. Wir haben hier nur noch schwere Fälle. *Zeite Online*, 25. März 2020.
- Лян Т. (ред.). *Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19*. Первая академическая клиника Университетской школы медицины провинции Чжэнцян; 2020. 96 с. Режим доступа: https://ria.ru/ips/op/COVID_19_Book.pdf.
- Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C. et. al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 – Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–1826.
- <http://www.kremlin.ru/multimedia/audio/page/34>.
- Фармасинтез, Пресс-центр, новости от 26 ноября 2020 г. Режим доступа: <https://pharmasynitez.com/press-center/news/vladimir-putin-i-denis-manturov-otkryli-novoe-farmproduzvodstvo-v-bratske>.