

# Review



## «Механизм действия препарата настолько же сложен, насколько сложен наш иммунитет»

Пандемия коронавируса затронула абсолютно все сферы человеческой жизни. Сегодня основные силы общества брошены на поиск эффективного лечения и профилактики опасной инфекции. Так, в данный момент российская фармацевтическая компания «Петровакс» реализует международное исследование препарата «Полиооксидоний», которое может доказать его эффективность в лечении COVID-19. О том, где и как будет проводиться это масштабное исследование, как живет сложный фармацевтический бизнес в эпоху пандемии и как поднять командный дух даже в такое сложное время, «Ъ» рассказал президент компании «Петровакс» **Михаил Цыферов**.



— инновации —

**— Пандемия COVID-19 изменила весь мир. Как отразилась ситуация на работе вашей компании? Как «Петровакс» выживает в условиях карантина?**

— Сейчас речь идет скорее не о выживании, а об адекватной реакции на происходящее. Мы среагировали достаточно быстро. Поскольку наша компания производит иммуномодуляторы и вакцины, ситуация с распространением вируса попала к нам на радар еще в конце января. Тогда мы начали активно изучать все, что известно о новом вирусе, смотрели, как он себя проявляет.

В это непростое время нам, безусловно, сложно, но интересно. Сотрудники компании очень быстро ориентировались в новой реальности. Именно в такие моменты понимаешь, с кем работаешь, и я без увеличения горюшки действиями нашей команды. Компания у нас большая, в штате более 500 человек. Все сотрудники чувствуют свою причастность к происходящему, понимают, что выложиться здесь и сейчас — это их главная задача. Это дает чувство морального удовлетворения и возможность преодолеть стресс, который испытывают сейчас абсолютно все. Сложнее всего, конечно, приходится сотрудникам на производстве, но и офисные сотрудники по 16 часов в сутки проводят за работой.

Мы предпринимаем все возможные шаги для того, чтобы продолжать и оптимизировать работу компании. Документооборот переведен в цифровой режим. На удаленную работу отправлены сотрудники всех направлений, для которых это возможно. Там, где переход на дистанционный режим невозможен, приняты необходимые меры безопасности, в том числе профилактика заражения.

Конечно, одной из наиболее сложных в текущем моменте задач является логистическое обеспечение всей цепочки производственного процесса. Основные продукты мы выпускаем из собственной субстанции, но есть ряд важных элементов технологического процесса, где мы зависим от поставщиков. Например, на апрель и май у нас запланирована сложная программа ремонта и модернизации производственного оборудования, которую должны были обеспечить партнеры из Германии и Чехии. Сейчас мы договорились, что выполнять программу будут наши механики, а зарубежные партнеры будут консультировать их онлайн.

**— Как вам удается поддерживать работу заводов в период эпидемии? Хватает ли производственных мощностей, сотрудников? повлияла ли эпидемия на спрос, производство и поставки лекарств?**

— В период пандемии спрос на нашу продукцию значительно вырос. Еще в конце марта у нас было запасов на два месяца — и тут вдруг склад опустел. Выяснилось, что продукта нужно намного больше. Все, что мы производим, быстро развозится сначала по складам дистрибуторов, потом по российским аптекам. Наше производство перешло на работу в круглосуточном режиме. В настоящее время мы существенно увеличиваем объемы производства, чтобы удовлетворить текущие потребности. В связи с этим мы открыли программу масштабного набора сотрудников. Подняли зарплаты, хотя у нас и раньше был рыночный оклад. Это, наверное, немного странно звучит — повышение зарплат в такое неспокойное время. Но нам срочно потребовалось большое количество специалистов. Это вынужденный шаг и очень серьезные расходы, но нужно поддерживать производство в максимально эффективном режиме. К тому же нам нужны квалифицированные работники.

Для того чтобы нарастить объемы производства в экстренном режиме, мы задействовали на полную мощность новую, третью производственную линию. В оперативные сроки получили регистрационные разрешительные документы для увеличения объемов производства лекарственных препаратов. Здесь важно отметить поддержку со стороны Минпромторга РФ и Минздрава РФ, благодаря которой мы быстро начали производить столь нужные стране лекарства. Хотел бы поблагодарить коллег и лично директора департамента развития фармацевтической и медицинской промышленности Министерства промышленности и торговли РФ Алексея Викторовича Ахлина за мобильное взаимодействие и содействие в получении разрешительной документации в самые короткие сроки. То, как сегодня работают коллеги, вызывает уважение.

**— В условиях пандемии возможны перебои с поставками необходимых для производства компонентов. Задумываетесь ли вы насчет локализации производства в России, чтобы все составляющие всегда были под рукой?**

— Я считаю, что это в принципе невозможно. Наша страна должна про-

должать участвовать в международной кооперации. Даже сегодня все наши партнеры из других государств максимально отзывчивы, и это очень воодушевляет. Чувствуем, что это общее дело: мы помогаем кому-то решить их задачу, и нам помогают многие. В конце концов, все компоненты производства продублировать просто невозможно: кто будет задумываться о контурной ячейке или определенной краске для типографии? Но у нас есть программа альтернативных поставщиков, и основные, критически важные элементы сырья у нас продублированы. Есть и запас той субстанции, которую мы не производим сами.

**— В апреле вы запустили многоцентровое исследование препарата «Полиооксидоний» для лечения COVID-19. Что стало драйвером для исследования?**

— Этот препарат на рынке уже давно — более 20 лет. Существует большая доказательная база в отношении эффективности и безопасности препарата, содержащая успешные плацебо-контролируемые исследования и открытые наблюдательные программы. Почему же мы решили провести дополнительное исследование именно сейчас? Мы наблюдали за эпидемией нового коронавируса еще тогда, когда она ограничивалась Китаем. Цифры, которые мы получили из Китая, очень настораживали. Мы сразу предположили, что быстро и легко эта эпидемия не закончится, что будут сотни тысяч заболевших, тысячи смертей по всему миру. К сожалению, в реальности все оказалось еще хуже.

Мы размышляли, что будет дальше с новым вирусом, как с ним будет бороться человеческий организм. Когда стало ясно, что лекарства против коронавируса нет, мы начали обсуждать, может ли наш препарат помочь в борьбе с эпидемией. По мере появления новых данных в конце января — начале февраля мы поняли, что можем быть потенциально полезны сразу по двум направлениям: в лечении заболевания и в разработке вакцины против инфекции.

Просто изобрести вакцину недостаточно. Ее потом еще необходимо наработать в огромном количестве: взять и создать сразу много миллиардов доз. Поэтому мы начали контактировать со многими фармацевтическими компаниями по всему миру, предлагая им свою технологию адьювантной платформы. В первую очередь обратились к российским компаниям.

Также мы задумались, какую пользу можем принести в вопросах лечения коронавирусной инфекции уже сейчас. Сначала предложили протестировать «Полиооксидоний» китайским коллегам. Но им в то время было не до нас, так как у них уже бушевала эпидемия. В феврале, когда стало понятно, что пандемия коронавируса придет и в Россию, мы решили провести клиническое исследование препарата у пациентов с COVID-19 своими силами.

К этому моменту ВОЗ обнародовала первый протокол для проведения децентрализованного исследования по всему миру. Этот протокол мы адаптировали для своего препарата, перевели на русский язык и подали заявку в Министерство здравоохранения. Обычно такие заявления рассматривают до 45 рабочих дней. В этот раз мы получили разрешение за три недели. Международное многоцентровое клиническое исследование по протоколу ВОЗ можно считать самым высоким стандартом доказательной медицины. И, насколько мне известно, исследования подобного масштаба ни на одном российском оригинальном препарате не проводились.

Нужно сказать, что мы стартовали с исследованием не на пустом месте. Ранее нами был запущен крупный R&D-проект по международным исследованиям «Полиооксидоний» в новых нозологиях, и летом мы намеревались подать заявку на проведение клинических исследований в Научный совет при Европейском агентстве по лекарственным средствам.

**— Расскажите, как проводятся международные плацебо-контролируемые исследования?**

— Исследования проводят в специальных центрах, где лежат заболевших (в данном случае с коронавирусом). Таких центров в нашем российском исследовании 13. Мы надеемся провести исследования еще в одном-двух подобных центрах Словакии и нескольких клинических центрах Франции. Точное количество сейчас обсуждаем с французскими коллегами.

В ходе исследования будет проведена оценка эффективности и безопасности нашего лекарственного препарата у взрослых пациентов в возрасте от 18 до 85 лет. В каждом клиническом центре, участвующем в исследовании, набирается группа пациентов, которая делится на две подгруппы случайным образом. Одна подгруппа пациентов получает настоящий препарат, а другая — плацебо, пустышку под видом препарата. Врачи, которые наблюдают за испытуемыми, сами не знают, что именно те принимают. Важно отметить, что пациенты, участвующие в исследовании, получают всю ту необходимую терапию, которая определена одобренными Минздравом клиническими рекомендациями по ведению таких пациентов. По завершении исследования подводятся итоги. Мы смотрим на динамику состояния здоровья пациентов и на плацебо, и на препарате, оцениваем статистически достоверную разницу. Здесь большую роль играет количество испытуемых: для качественного, эффективного исследования их должно быть много. Когда у вас, допустим, десять пациентов, все может быть объяснено случайностью. Но когда речь идет о сотнях людей, выявляется четкая говорящая статистика.

**— Можете в двух словах объяснить для далеких от медицины людей механизм действия препарата?**

— Препарат «Полиооксидоний» активирует определенные звенья иммунного ответа. Иммунитет — это очень сложный механизм, содержащий огромное число последовательных и параллельных клеточных и гуморальных взаимодействий. Механизм действия препарата настолько же сложен, насколько сложен наш с вами иммунитет. Некоторые звенья наш препарат активирует, а некоторые — ингибирует. Поэтому мы называем его не стимулятором, а иммуномодулятором. Активируя определенные звенья, мы получаем адекватные и иногда ранние ответы иммунной системы на развивающуюся патологию, что позволяет иммунной системе идти на опережение в борьбе с инфекционным агентом и влечет за собой положительный клинический эффект.

Благодаря тому что «Полиооксидоний» действует на разные звенья иммунитета, он применяется в разных терапевтических областях и на разных этапах развития заболевания. Это многоцелевой препарат, который используется и как адьювант в вакцине, и для профилактики инфекций, и в составе комплексной терапии тяжелых инфекционно-воспалительных состояний.

**— Подходит ли «Полиооксидоний» для профилактики вирусных заболеваний, к которым относится и новый вид коронавируса?**

— Как вы знаете, сейчас пока еще нет лекарственного средства для лечения коронавирусной инфекции, и поэтому на сайте Минздрава РФ были опубликованы временные рекомендации для лечения ОРВИ при пандемии COVID-19. Это очень правильное решение, потому что ни у одного препарата нет непосредственного показания для лечения коронавируса, но есть препараты, показанные при ОРВИ, а коронавирус по большому счету тоже можно отнести к респираторным вирусным инфекциям. «Полиооксидоний» в эти рекомендации Минздрава включен, так как препарат имеет официальные показания для лечения и профилактики ОРВИ.

Надеюсь, скоро появятся данные, которые позволят уверенно говорить именно о терапии и профилактике COVID-19. Этому ведь и посвящено наше исследование.

**— Расскажите, как пандемия отражается на экспорте ваших лекарственных препаратов?**

— Пока — плохо. Спрос на продукцию серьезно увеличился, а удовлетворить мы его оперативно не можем. Боль наших коммерсантов. Но приоритет сегодня отдан России, а наши партнеры, с которыми сотрудничаем по экспорту, просят и ждут наш препарат. Надеюсь, скоро мы сможем удовлетворить их потребности. В целом же мы экспортируем «Полиооксидоний» в страны СНГ и Словакию. Планируем в будущем расширить географию экспорта в Европе.

**— Препарат включен в клинические рекомендации по лечению пациентов с COVID-19 в Словакии. Почему?**

— В Словакии «Полиооксидоний» знают и используют уже более 15 лет. Потребление этого препарата на ду-

шу населения в четыре раза выше, чем в России. Местные врачи его любят. Словацкие инфекционисты уже используют «Полиооксидоний» для лечения некоторых пациентов с коронавирусом и для профилактики инфекции. Мы активно изучаем и применяем данные исследовательского опыта словацких коллег в своей работе.

**— В последнее время российские препараты часто обвиняют в отсутствии доказательной базы. Как бы вы прокомментировали данный факт?**

— Я об этом часами могу говорить, но это, наверное, другой формат. Для начала доказательная медицина — это правильно. Мир должен следовать правилам доказательной медицины.

Теперь про российские препараты: они очень разные. Нельзя все равнять под одну гребенку. Что у них общего? Регуляторные требования, по которым они выведены на рынок, были актуальными на тот период. С тех пор требования к регистрации, а также к проводимым для препаратов исследованиям значительно изменились. И со временем сформировался стереотип, что все, что было до этого, плохо. Мне кажется, у нас в стране вообще так принято. И этот стереотип многим мешает разбираться в вопросе по сути.

И, наконец, про «Полиооксидоний»: у препарата уже есть двойные слепые плацебо-контролируемые исследования по ряду показаний, в том числе международные. Они, кстати, опубликованы в международной базе медицинских публикаций PubMed.ru, и их может найти любой желающий на нашем сайте.

Но, что важнее для нас — собственники препарата: мы знаем, что у «Полиооксидония» есть клинический эффект. Мы видим его у пациентов. Значит, мы уверенно продолжим двигаться вперед и задаем ту самую новую планку доказательности с международным клиническим исследованием при COVID-19 по самым строгим стандартам. На то и доказательная медицина, чтобы оперировать фактами.

Мир, конечно, изменится. Человечество будет пытаться понять, что именно произошло и как избежать повторения этой пандемии, как лучше подготовиться в следующий раз. Поэтому на многие вещи начнут смотреть по-новому, с чистого листа. Для нашего препарата это прекрасная возможность. Было бы преступным его не воспользоваться!

**— Изменилась ли стратегия компании в связи с пандемией?**

— Глобально на нашей стратегии пандемия не отразилась. Мы знаем, куда идем, и должны выйти из общего кризиса сильнее, чем до него. Мы продолжаем инвестировать в расширение портфеля розничной продукции, доказательную базу и международные исследования, в том числе для экспортной экспансии. Стало ясным одно: иммуномодуляторы в нашем портфеле получают еще большее внимание, а путь, который мы собирались пройти за несколько лет, в текущей ситуации будем осваивать за месяцы.

**Записала Кира Васильева**

\* Возможны противопоказания, необходима консультация специалиста

## Здравоохранение

### Субстанции, без которых нам не жить

— смежники —

За два последних года в Китае закрыли около 1 тыс. фармпредприятий, что привело к росту цен и на интермедиа (промежуточные вещества, из которых производят субстанции), и на сами АФС.

В 2019 году Китай оставался абсолютным лидером поставок АФС в Россию — 51,7% в натуральном объеме и 17,9% в денежном выражении. В 2019 году Россия импортировала из Китая 299 наименований АФС, 90 из которых производятся только в Китае. Вторым крупнейшим поставщиком фарм субстанций в Россию является Индия, которая поставляет в Россию 234 АФС, 58 из которых уникальны. Это 26% сырья в натуральном объеме и 11,6% в денежном выражении. За 2019 год натуральной объем импорта индийских фарм субстанций вырос более чем на 20%, прирост в денежном выражении составил 31%.

Россия в этом плане имеет очень интересные перспективы, считают эксперты. По данным RNC Pharma, в 2019 году общий

импорт активных фармацевтических субстанций (АФС) в России составил 13,2 тыс. тонн, что 10,2% больше, чем годом ранее. В денежном выражении импорт АФС достиг 132 млрд руб., что на 36,6% больше, чем в 2018 году. За последний год средние цены на субстанции выросли на 24% — с 8,1 тыс. до 10 тыс. руб. за 1 кг. Обновляется и ассортимент импортируемых субстанций. В 2019 году Россия приобрела 808 торговых наименований АФС, что на 30 больше, чем в 2018-м. Спектр международных непатентованных наименований (МНН) тоже расширился: в 2019-м — 580 позиций, тогда как годом ранее — 568.

Кстати, понимая, что эпидемия COVID-19 в Китае грозит перебоями в поставках сырья, российские импортеры, по данным RNC Pharma, поспешили сформировать стратегический запас АФС. За первые два месяца 2020 года Россия импортировала АФС на 22,6 млрд руб., что на 18,5% больше, чем за аналогичный период 2019 года. В страну было ввезено 2,2 тыс. тонн активных фарм субстанций, прирост в натуральном выражении достиг 31%. Объемы импор-

та превысили показатели декабря прошлого года как в натуральном (+7,8%), так и денежном (+2,5%) выражении.

**Новая ниша**

Фармацевтическая индустрия СССР практически полностью обеспечивала субстанциями свои заводы по выпуску готовых лекарственных средств, экспортировала субстанции, а также оказывала техническую помощь в создании производств за рубежом. Например, в 1968–1969 годах специалисты из СССР построили в Хайдарабаде (Индия) завод по выпуску фармацевтических субстанций мощностью 850 тонн в год (там же выпускались и готовые лекарственные формы), заложив, таким образом, основу индийского производства субстанций.

В конце 1980-х объем фармацевтического рынка РСФСР составлял в ценах производителя около \$2,5 млрд. После 1991 года производство субстанций в стране почти прекратилось. С 1992 по 2008 год объемы производства субстанций уменьшились более чем в 20 раз.

Сейчас крупнейшим производителем фарм субстанций в России является «Активный компонент», в портфеле которого более 30 продуктов. Компании «Биокад» и «Герофарм» работают на своих фарм субстанциях. В группу компаний «Фармасинтез», специализирующуюся на производстве фармацевтического сырья, входит пять заводов: в Иркутске, Санкт-Петербурге, Братске, Тюмени, Уссурийске. Первая линия завода «Братскхимсинтез» выпускает 30 наименований активных фарм субстанций. В нынешнем году «Фармасинтез» запускает вторую линию, где будет производиться до 100 тонн субстанций в год. Огромные средства в создание своего завода субстанций инвестирует «Балтфарма». В текущем году ПАО «Фармасинтез» открывает завод фарм субстанций в Санкт-Петербурге.

Однако для производства субстанций полного цикла нужны интермедиа. В советское время их производили в Башкирии и Татарстане. До последнего времени основные закупки интермедагов осуществлялись в Китае.

«Нет никаких препятствий для производства интермедагов в России, — уверен рек-

тор Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Игорь Наркевич. — И сегодня не проблема восстановить большинство технологий. Это вопрос инвестиций».

Послевоенный Китай поднял химическую промышленность в отсутствие собственного нефтехима. У нас же есть центры крупнотоннажной химии — Тюмень, Казань и еще ряд регионов, в которых сосредоточены крупные нефтехимические комплексы. Рядом с заводом, производящим десятками тысяч тонн этилен, нет никаких проблем поставить фармпредприятие, считают эксперты.

«Альянсы по производству фармацевтического сырья, которые возникают в Европе, вряд ли будут способны решить задачу по выпуску субстанций объемами в несколько сотен тысяч тонн, — считает президент группы компаний «Брайт вей» Людмила Шербакова. — Но может быть, это наша ниша? И здесь мы будем вполне конкурентны?»

**Светлана Белостоцкая, Олег Трубецкой**