

**МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СРЕДСТВА
ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ
ЭКСТРЕННОЙ ТЕРАПИИ
РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ.
СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ
РАЗВИТИЯ**

**д.м.н. профессор Гладких В.Д.
д.м.н. профессор Гребенюк А.Н.**

Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений, разрешенные к применению в РФ

Средства профилактики	Радиопротекторы: <i>цистамин, препарат-Б190 (индралин), нафтизин</i>
	Средства стимуляции радиорезистентности организма от субклинических доз радиации: <i>рибоксин, витамино-аминокислотные комплексы</i>
Лечебно-профилактические средства	Средства ранней и экстренной терапии радиационных поражений: <i>беталейкин, дезоксинат, иммуномодуляторы</i>
	Средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение: <i>латран</i>
	Средства профилактики поражений от облучения инкорпорированных радионуклидов: <i>калия йодид, ферроцин, пентацин</i>
Средства терапии	Острого костномозгового синдрома ОЛБ: <i>амбен, серотонина адипинат, лейкостим и пр.</i>
	Радиационных лучевых поражений: средства перевязочные гидрогеливые на основе 2-аллилоксиэтанола <i>лиоксазин</i>

Комплекты индивидуальные медицинские гражданской защиты (КИМГЗ)

Комплектация КИМГЗ в соответствии с приказами:

- Минздрава РФ от 15.02.2013г. № 70н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями комплекта индивидуального медицинского гражданской защиты для оказания **первичной медико-санитарной помощи и первой помощи**».

- МЧС России от 23.01.2014г. №23 «О внесении изменений в приказ МЧС России от 1.11.2006 № 633 и признании утратившим силу приказа МЧС России от 25.05.2007 № 289»

С 2008 г. производится компанией ТД «АППОЛО»



Для использования в условиях радиоактивного заражения местности в состав КИМГЗ включают дополнительные наборы для вложения (**Б-190, латран, калия йодид, ферроцин**).

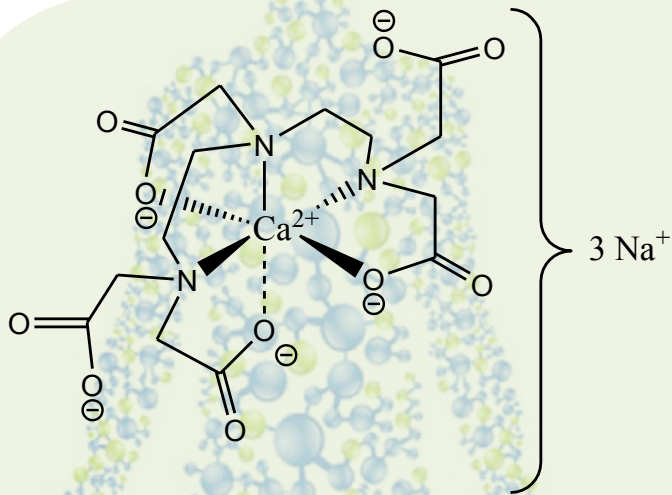
Сравнительная характеристика лечебно-профилактических средств противорадиационной защиты

Препарат	Применение в качестве средства			Варианты облучения				Продолжительность действия
	Радиопротектор	ранней терапии	госпитальной терапии	острое	продолгованное	сочетанное	фракционированное	
Индралин	+	-	-	+	-	-	-	1 ч
Нафтизин	+	-	-	+	-	-	-	1,5–2 ч
Цистамин	+	-	-	+	-	-	-	До 6 ч
Рибоксин	-	+	-	-	+	-	+	До 1 сут
Беталейкин	+	+	+	+	+	+	+	от 3 до 20 сут

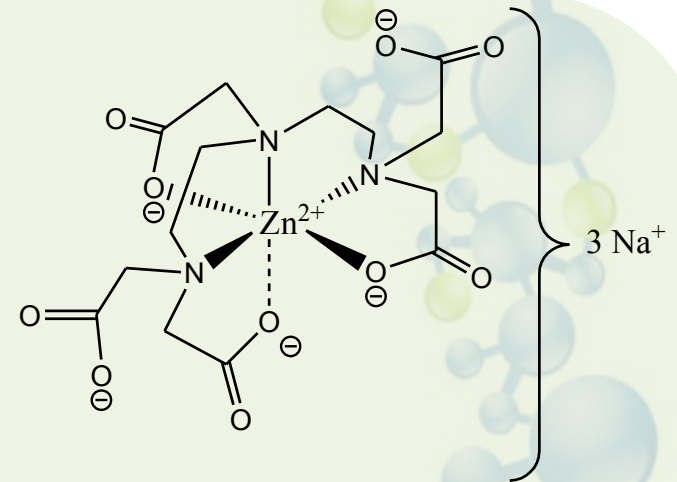
Средства профилактики поражений от облучения инкорпорированных радионуклидов, разрешенные к применению в РФ

Препарат	Радионуклиды	Наличие производства	Путь введения	Токсичность
Калия йодид	I^{131}	+	Перорально	
Альгисорб	Sr^{90}	-	Перорально	
Адсобар	Sr^{90}	-	Перорально	
Ферроцин	Cs^{137} , Cs^{134}	+	Перорально	
Пентацин	Ce^{144} , Am^{241} , Pu^{239}	+	Внутривенно Ингаляционно	+++
Цинкацин	Ce^{144} , Am^{241} , Pu^{239}	-	Внутривенно Ингаляционно	+

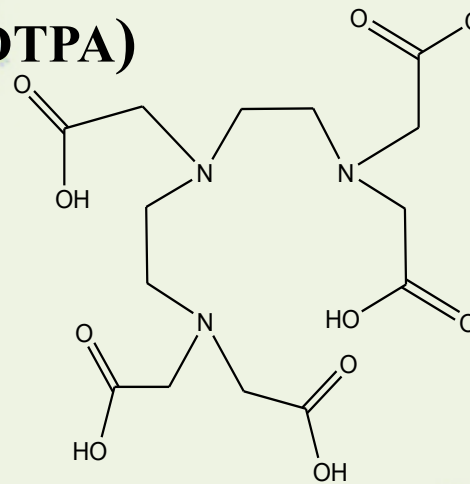
Диэтилентриаминпентоуксусная кислота (ДТРА) и её производные



Пентацин ($\text{CaNa}_3\text{-ДТРА}$)



Цинкацин ($\text{ZnNa}_3\text{-ДТРА}$)



Диэтилен-триамин-пентоуксусная кислота (ДТРА)

Средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение

Комбинация препаратов	Патент РФ	Выраженность побочных эффектов
Базовый препарат - Ондансетрон (латран)		
Ондансетрон+бензамид	№ 2229882	+
Ондансетрон +метацин	№ 2185825	+
Ондансетрон+ метацин+бензамид	№ 2234315	+
Ондансетрон+метацин+кофеин	№ 2011125817	-
Ондансетрон+гастроцепин	№ 2012127004	-

Уязвимые места в существующей системе медикаментозной профилактики и экстренной терапии радиационных поражений

Отсутствие средств длительной стимуляции радиорезистентности организма от поражающих доз радиации

Отсутствие эффективных средств защиты от отдаленных последствий низкоуровневого воздействия ионизирующего излучения

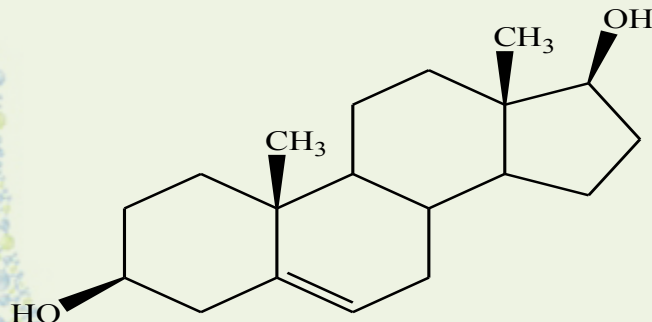
Отсутствие малотоксичных препаратов, способных выводить из организма инкорпорированные радионуклиды трансурановых элементов

Отсутствие высокоэффективных средств профилактики всего комплекса симптомов первичной реакции на облучение

Основные направления разработки противолучевых средств (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России)

<p>Стимуляторы радиорезистенции широкого спектра биологической активности</p>	<p>Разработаны способы получения:</p> <ul style="list-style-type: none">- Сульфоконъюгатов 5-AED;- Генистеина (ФУД ~ 1,18);-Металло (Li; Zn) комплексы глутатиона (ФУД ~ 1,17 и 1,26);
<p>Средства профилактики поражений от облучения за счет инкорпорированных радионкулидов</p>	<p>Подготовлен к клинич.испытаниям: «Цинкацин» (Zn-DTPA)</p>
<p>Средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение</p>	<p>Подготовлены к клинич. испытаниям композиции:</p> <ul style="list-style-type: none">-латран+кофеин+метацин-латран+гастроцепин

СРЕДСТВА ДЛИТЕЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА



Андростен- Δ^5 -диол-3 β ,17 β

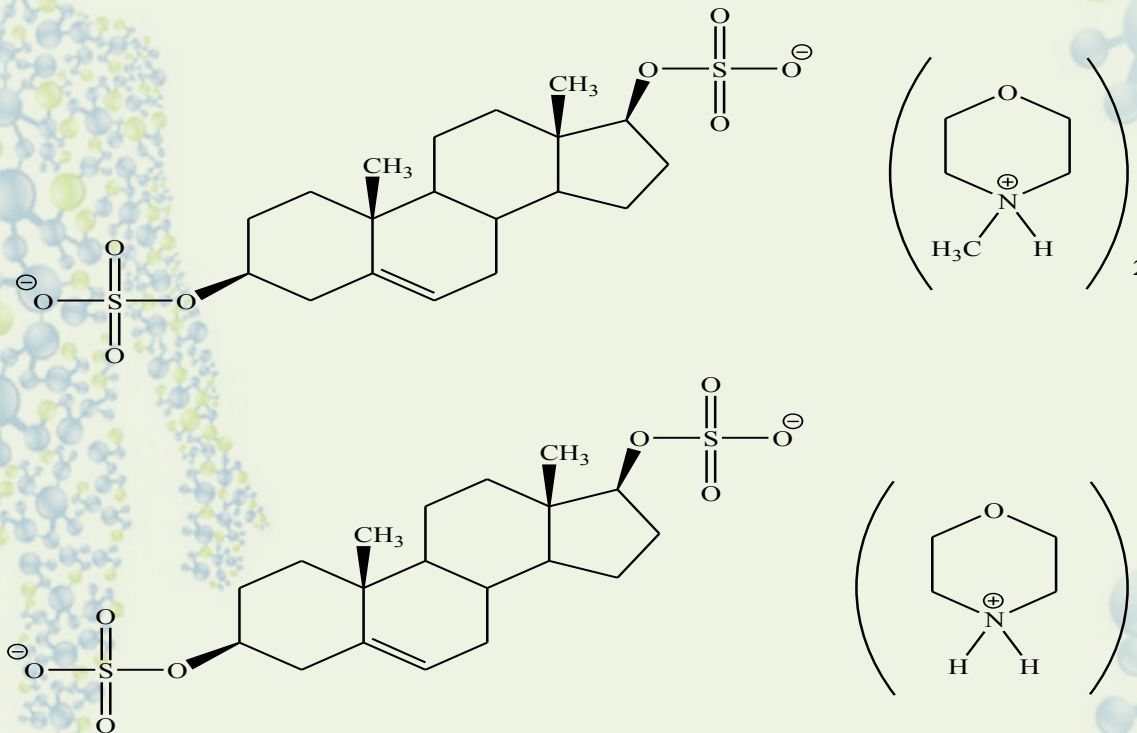
- Эффективен в условиях острого и пролонгированного облучения при п/кожном введении в полиэтиленгликоле (ФУД ~ 1,2) за 1-2 суток до облучения

- Низкая биодоступность, воспалительные процессы в месте инъекции
Whitnall M. H. et all. Androstendiol stimulates myelopoiesis and enhances resistance to infection in gamma-irradiated mice. Intern. Journ. of Immunopharmacology. № 22 - 2000.

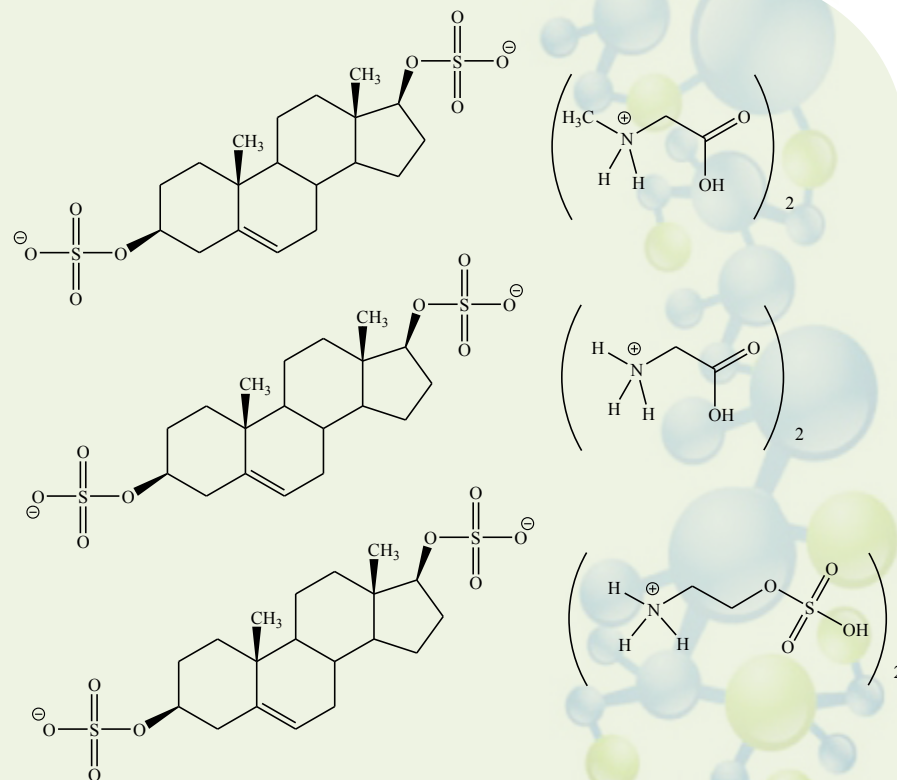
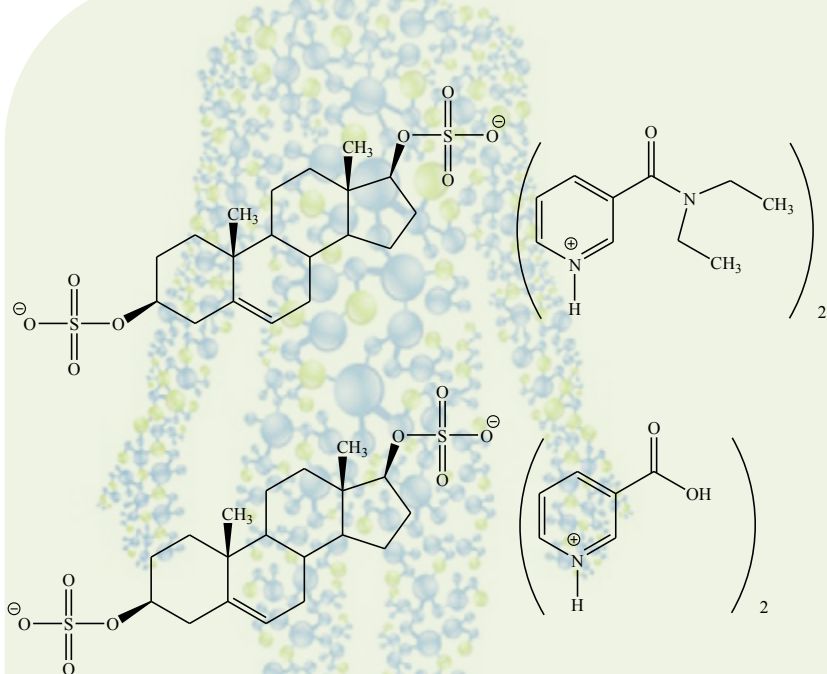
- Grace M.B. et all. 5-AED enhances survival of irradiated mice in a G-CSF-dependent manner, stimulates innate immune cell function, reduces radiation-induced DNA damage and induces genes that modulate cell cycle progression and apoptosis. Journ. of Radiat.on Res. №53- 2012*

- **Использование метаболитов II-ой фазы метаболизма 5-AED (конъюгатов с фосфатами, сульфатами, сахарами и нуклеотидами)**

Синтез водорастворимых производных 5-АЕД с гетероциклическими аминами



Синтез водорастворимых производных 5-АЕД с ароматическими и алифатическими аминами



Направления приоритетных исследований по программе Медицинского противодействия радиационным и ядерным угрозам США на 2005-2016 гг.

Исследование биоэффектов при воздействии радиации в умеренном диапазоне доз, характерном для радиационного инцидента.

Исследование патогенетических механизмов лучевого поражения на молекулярно-клеточном уровне, включая нейроиммунные взаимодействия, повреждение эндотелия и пр.

Обоснование и **выбор биомоделей**, соответствующих целям и задачам исследований по разработке противолучевых средств различной направленности.

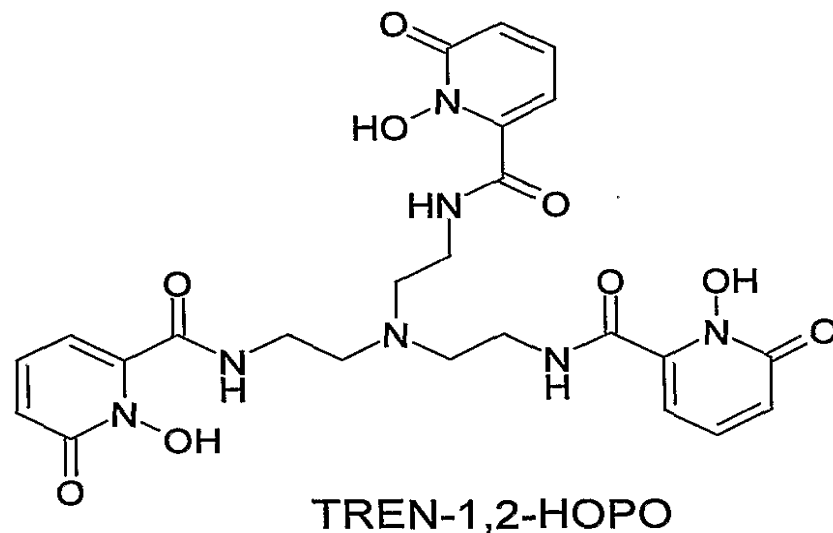
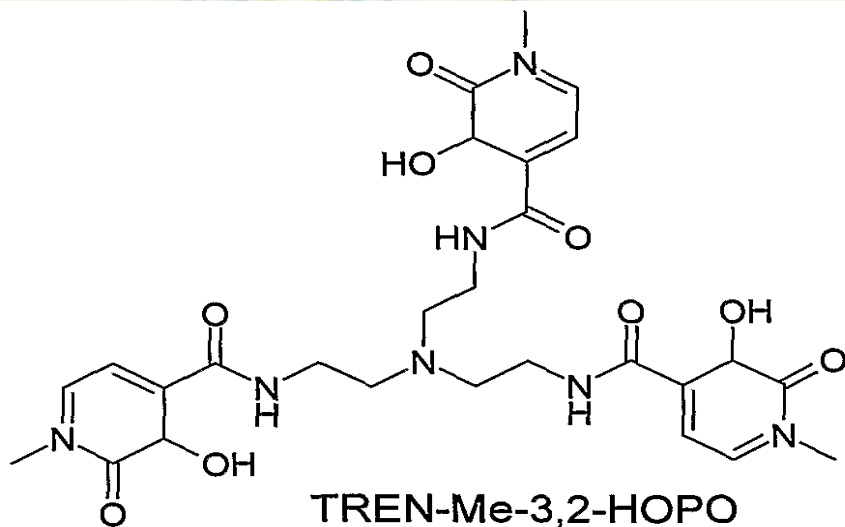
Идентификация новых «кандидатов» (субстанций и лекарственных форм) в качестве противолучевых средств и ускорение процесса продвижения их в медицинскую практику.

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННЫХ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ (ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ)

<p>Радиопротекторы и стимуляторы радиорезистенции (антиоксиданты, ингибиторы NO-синтазы и апоптоза, индукторы ферментов репарации ДНК, стимуляторы гемо - и иммунорезистенции и пр.)</p>	<p>Препараты на основе природных соединений растительного и бактериального происхождения и их синтетические аналоги: 5-андростендиол; мелатонин, флагеллины; генистеин; фенилацетат и фенилбутират; бензилстирилсульфоны; эпигаллокатехин галлат; миметики супероксиддисмутазы; ингибиторы дипептидилпептидазы; комплексные соединения металлов с витаминами.</p>
<p>Средства профилактики поражений от облучения за счет инкорпорированных радионуклидов</p>	<p>Пероральные лекарственные формы на основе: Са-DTPA, наночастиц и поверхностно-активных веществ; гидроксипиридона (НОРО- хелаторы).</p>
<p>Средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение</p>	<p>Композиции на основе антагонистов: серотониновых ($5H_3$) и тахикининовых (NK_1) рецепторов.</p>

ГИДРОКСИПИРИДОНАТНЫЕ ЛИГАНДЫ (НОРО –ХЕЛАТОРЫ)

- Полидентатные гидроксипиридонатные лиганды (тетрадентат и октадентат) селективно выводят из организма трансурановые радионуклиды.
- Эффективность при пероральном введении
- Низкая токсичность



ОСНОВНЫЕ СИСТЕМНЫЕ ПРОБЛЕМЫ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ И ПРОИЗВОДСТВА ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ В РФ

Низкий уровень инновационных технологий, используемых при разработке и производстве противолучевых средств (ПЛС).

Несоответствие существующей инструктивно-методической и нормативно-правовой базы разработки ПЛС современным реалиям радиационной опасности и состоянию фундаментальных медико-биологических наук.

Отсутствие гибкой, эффективной системы прохождения регистрации ПЛС.

ПРИОРИТЕТНЫЕ ЗАДАЧИ ПО НАПРАВЛЕНИЮ

Разработка научных основ и критериев экспертной оценки эффективности противолучевых средств в зависимости от механизмов их действия, времени экспозиции и продолжительности защитного эффекта.

Разработка инструктивно-методической и нормативно-правовой базы по внедрению стандартов проведения доклинических, клинических исследований и производства противолучевых средств, в частности:

- тактико-технических требований к противолучевым средствам, отражающих уровень современных и перспективных технологий;
- научно-обоснованных критериев доклинической оценки противолучевых средств, безопасного и эффективного их использования;

Внедрение новейших молекулярных и геномных технологий при идентификации новой терапевтической стратегии при радиационной патологии.

ОСНОВНЫЕ УСЛОВИЯ НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ РЕШЕНИЯ СТОЯЩИХ ПРОБЛЕМ

Осуществление технологического перевооружения экспериментально-производственной базы научно-исследовательских и научно-производственных центров, участвующих в разработке противолучевые средства.

Организационные мероприятия по осуществлению межведомственной координации и налаживанию горизонтальной связи между организациями по всем аспектам проблемы научно- производственного и нормативно-правового обеспечения населения, учреждений системы здравоохранения и силовых структур РФ противолучевыми средствами.

Наличие финансирования и стимулирование процесса разработок и постановки на производство средств профилактики и терапии радиационных поражений.

Регистрация лекарственных средств

Разработка инновационного препарата занимает в среднем **10-12 лет** при суммарной стоимости **0,8-1,2 млрд. долларов США**

10 тысяч лекарств-кандидатов поступает в разработку



250 фармацевтических средств выходят на стадию доклинических исследований



5 лекарственных препаратов поступают на стадию доклинических исследований



1 из кандидатов проходит регистрацию и поступает в медицинскую практику

Исследование противолучевых свойств серосодержащих соединений, биогенных аминов 1950-1970-е гг.

1961-1968 гг. (D. Jacobus - J. Maisin)

Аминоэтилизотиуроний + Цистеин + Серотонин + Глутатион

ФУД ~2,8

1971 г.

Амифостин/WR 2721 (Ethyol™)

ФУД ~ 1,4

Разрешение на санкционированное использование в ЧС.

Включен в Стратегическое национальное хранилище США.

2000 г.

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы

Несанкционированное использование: филграстим (Neupogen®), сарграмостим (Leukin®), пегфилграстим (Neulasta®)

Включены в Стратегическое национальное хранилище

2010-2014 гг. запатентовано 98 потенциальных мед. ПРС (V.K. Singh, 2014).

2013-2014 гг. (V.K. Singh, 2015):

Представлены на получение *status investigational new drug FDA USA*:

- **Генистеин** (BIO 300™), пероральн.ый препарат

ФУД~1,18

- **Производное флагеллина** CBLB502 (Entolimod™), инъекц.

ФУД ~ 1,6

- **5-AED** (Neumune®), инъекц.

ФУД ~ 1,26

- **Производное хлорбензилсульфона** (Ex-Rad®) ONO1210,
пероральная и инъекционная форма

ФУД ~1,16

1951 - ... г.

Цистамин

(ФУД ~1,3)

1977 г.

Индралин

(ФУД ~1,34)

1997 г.

Беталейкин

2015 г.

Нафтизин

(ФУД ~1,3)

Состояние и перспективы развития противолучевых средств в Российской Федерации представлены

Федеральное медико-биологическое агентство
ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

по использованию медицинских средств
противорадиационной защиты при чрезвычайных
ситуациях и обеспечению ими аварийных
медико-санитарных формирований и региональных
аварийных центров

Москва, 2015

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное унитарное предприятие
Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ

2017

**Благодарю
за
внимание!**