

УДК: 615.02:615.1/4



Обзор лекарственных средств, одобренных FDA в 2022 году

Д.В. Куркин^{1,2}, Е.И. Морковин², Д.А. Бакулин², Ю.В. Горбунова², Ю.А. Колосов¹,
М.А. Джавахян^{1,3}, И.Е. Макаренко^{1,4}, Р.В. Драй⁴, А.В. Заборовский¹, О.В. Шаталова²,
А.В. Стрыгин², В.И. Петров², А.П. Плетень¹, А.А. Прокопов¹, Т.Ю. Татаренко-Козмина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7

⁴ Закрытое акционерное общество «Фарм-Холдинг», 198515, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34-А

E-mail: strannik986@mail.ru

Получена 20.05.2023

После рецензирования 30.07.2023

Принята к печати 15.08.2023

Цель. Анализ актуальных тенденций зарубежной практики в области разработки и регистрации лекарственных препаратов.

Материалы и методы. При поиске материала для написания обзорной статьи использовали реферативные базы данных PubMed, Google Scholar и e-library.ru. Поиск осуществляли по публикациям за период с 2008 по 2023 год, с использованием следующих ключевых слов: «new drug approval», «NDA», «drug authorization», «approval package», «breakthrough medicine».

Результаты. Открытие и разработка лекарственных средств являются одними из наиболее важных научных направлений в здравоохранении. Разработка нового препарата – очень сложный, дорогой и длительный процесс. Как снизить затраты и ускорить открытие новых лекарств? Этот вопрос является особенно актуальным на сегодняшний день. Для оптимизации процесса поиска активных соединений используются виртуальный и высокопроизводительный скрининг, машинное обучение, искусственный интеллект, криоэлектронная микроскопия, а также перепрофилирование существующих лекарственных средств. В то же время продолжается поиск оригинальных молекул для разработки на их основе инновационных препаратов. В данной статье представлен обзор лекарственных средств, одобренных в 2022 году Food and Drug Administration (FDA), для лечения различных патологий.

Заключение. Разработка лекарств представляет собой сложный и ресурсоемкий процесс, при котором лишь небольшая часть кандидатов доходит до клинических испытаний. Дизайн лекарств развивается вместе с потребностями общества, и в этом обзоре освещаются некоторые из препаратов, одобренных FDA в 2022 году. Ожидается, что технологические достижения ускорят разработку лекарств, потенциально сокращая время их выхода на рынок. Биотехнология, включая клеточную терапию, имеет большие перспективы, а достижения в области генетического картирования и технологий чипов повысят доступность персонализированной фармакологии.

Ключевые слова: Food and Drug Administration; FDA; биофармацевтика; моноклональные антитела; тенденции лекарственного дизайна

Список сокращений: ADMET – абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция и токсичность; AI – искусственный интеллект; Ang2 – ангиопоэтин 2; ANN – искусственные нейронные сети; CALD – церебральная аденолейкодистрофия; CNN – сверточные нейронные сети; cryo-EM – криоэлектронная микроскопия; CС3 – сердечно-сосудистые заболевания; DL – глубокое обучение; EMA – Европейское агентство по лекарственным средствам; FBS – фрагментарный скрининг; HTS – высокопроизводительный скрининг; FDA – Управление по контролю за продуктами и лекарствами; ГИП –

Для цитирования: Д.В. Куркин, Е.И. Морковин, Д.А. Бакулин, Ю.В. Горбунова, Ю.А. Колосов, М.А. Джавахян, И.Е. Макаренко, Р.В. Драй, А.В. Заборовский, О.В. Шаталова, А.В. Стрыгин, В.И. Петров, А.П. Плетень, А.А. Прокопов, Т.Ю. Татаренко-Козмина. Обзор лекарственных средств, одобренных FDA в 2022 году. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3):193-210. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-193-210

© Д.В. Куркин, Е.И. Морковин, Д.А. Бакулин, Ю.В. Горбунова, Ю.А. Колосов, М.А. Джавахян, И.Е. Макаренко, Р.В. Драй, А.В. Заборовский, О.В. Шаталова, А.В. Стрыгин, В.И. Петров, А.П. Плетень, А.А. Прокопов, Т.Ю. Татаренко-Козмина, 2023

For citation: D.V. Kurkin, E.I. Morkovin, D.A. Bakulin, Yu.V. Gorbunova, Yu.A. Kolosov, M.A. Dzhavakhyan, I.E. Makarenko, R.V. Drai, A.V. Zaborovskiy, O.V. Shatalova, A.V. Strygin, V.I. Petrov, A.P. Pleten, A.A. Prokopov, T.Yu. Tatarenko-Kozmina. Overview of drugs approved by the FDA in 2022. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(3):193-210. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-193-210

глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; IL – интерлейкин; ISMC – Международный симпозиум по медицинской химии; JAK1 – янус-киназа-1; LDA – линейный дискриминантный анализ; MHRA – Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения; ML – машинное обучение; MLP – сеть многослойного перцептрона; NME – новые молекулярные соединения; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; PD-1 – рецептор программируемой смерти клеток 1; PDB – Банк данных белков; QSAR – количественное соотношение структура-активность; RF – метод случайного леса; RNN – рекуррентные нейронные сети; SBDD – структура-зависимое исследование лекарственных препаратов; SVM – метод опорных векторов; TSLP – стромальный лимфопоэтин тимуса; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; VLCFAs – жирные кислоты с очень длинной цепью; ЛС – лекарственное средство; НИОКР – научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы; ЦНС – центральная нервная система; КИ – клинические исследования.

Overview of drugs approved by the FDA in 2022

D.V. Kurkin^{1,2}, E.I. Morkovin², D.A. Bakulin², Yu.V. Gorbunova², Yu.A. Kolosov¹,
M.A. Dzhevakhyan^{1,3}, I.E. Makarenko^{1,4}, R.V. Drai⁴, A.V. Zaborovskiy¹, O.V. Shatalova²,
A.V. Strygin², V.I. Petrov², A.P. Pleten¹, A.A. Prokopov¹, T.Yu. Tatarenko-Kozmina¹

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

² Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

³ All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants,
7, Grin Str., Moscow, Russia, 117216

⁴ Farm-Holding,
Bld. A, 34, Svyaz Str., Strelna Vil., St. Petersburg, Russia, 198515

E-mail: strannik986@mail.ru

Received 20 May 2023

After peer review 30 July 2023

Accepted 15 Aug 2023

The aim of the work was to conduct a review of drugs approved by the FDA in 2022.

Materials and methods. In searching for the materials to write this review article, bibliographic databases including PubMed, Google Scholar and e-library.ru were utilized. The search was conducted for the publications spanning the period from 2008 to 2023. Herewith, the following keywords and word combinations were used: new drug approval, NDA, drug authorization, approval package, breakthrough medicine.

Results. The discovery and development of drugs are among the most crucial scientific processes in healthcare. Developing a new drug is a highly intricate, expensive, and time-consuming process. Nowadays, the problem of costs reduction and the process of expedited discovering of new drugs are particularly pertinent. To optimize the search for active compounds, virtual and high-throughput screenings, machine learning, artificial intelligence, cryo-electron microscopy, and drug repurposing are employed. Simultaneously, the search for original molecules to serve as the basis for innovative drugs continues. This article presents a review of medications approved by the FDA in 2022 for the treatment of various pathologies.

Conclusion. A drug development is a complex and resource-intensive process, with only a small fraction of candidates advancing to clinical trials. A drug design evolves in tandem with societal needs, and this review highlights some of the drugs approved by the FDA in 2022. Technological advancements are expected to expedite drug development, potentially reducing the time to the market. Biotechnology, including cell therapy, holds significant prospects, and achievements in genetic mapping and chip technologies will enhance the accessibility of personalized pharmacology.

Keywords: FDA; biopharmaceuticals; monoclonal antibodies; drug design trends

Abbreviations: ADMET – absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity; AI – artificial intelligence; Ang2 – angiotensin 2; ANN – artificial neural networks; CALD – cerebral adrenoleukodystrophy; CNN – convolutional neural networks; cryo-EM – cryogenic electron microscopy; CVDs – cardiovascular diseases; DL – deep learning; EMA – European Medicines Agency; FBS – fragment-based screening; HTS – high throughput screening; FDA – Food and Drug Administration; GIP – gastric inhibitory polypeptide; GLP-1 – glucagon-like peptide-1; IL – interleukin; ISMC – International Symposium on Medicinal Chemistry; JAK1 – Janus kinase 1; LDA – linear discriminant analysis; MHRA – The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; ML – machine learning; MLP – multilayer perceptron; NME – New Molecular Entity; NYHA – New York Heart Association; PD-1 – programmed cell death 1 receptor; PDB – Protein Data Bank; QSAR – quantitative structure-activity relationship; RF – random forest; RNN – recurrent neural networks; SBDD – structure-based drug discovery; SVM – support vector machine; TSLP – thymic stromal lymphopoietin; VEGF – vascular endothelial growth factor; VLCFAs – very long chain fatty acids; R&D – research and development; CNS – central nervous system; CT – clinical trials.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых лекарственных средств (ЛС) – это долгий и сложный процесс, который можно условно разделить на четыре основных этапа: (i) выбор мишени и ее валидация; (ii) скрининг соединений, оптимизация хит-структур и соединений-лидеров; (iii) доклинические исследования; (iv) клинические испытания [1]. Медианная стоимость исследований эффективности 59 новых препаратов, одобренных FDA в период с 2015 по 2016 год, оценивалась в 19 млн. долларов США, а завершение типичного цикла разработки от идентификации мишени до одобрения FDA занимает до 14 лет при ориентировочной стоимости 800 млн. [2–4]. Для оптимизации процесса поиска активных соединений используются различные подходы [5]: виртуальный скрининг [4], машинное обучение [6], искусственный интеллект [1], высокопроизводительный скрининг [7], а также криоэлектронная микроскопия, являющаяся быстро развивающимся инструментом для исследования ЛС на основе их химического строения [8].

Длительность появления кандидатов в ЛС также открывает двери для перепрофилирования / перепозиционирования уже существующих ЛС, одобренных для лечения новых патологий регулирующими органами, такими как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), Европейское агентство по ЛС (European Medicines Agency, EMA), Агентство по регулированию ЛС и товаров медицинского назначения (The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) [9].

В представленной работе перечислена лишь малая часть достижений, которых добились мировые фармацевтические компании на пути к лидерству в спасении или улучшении качества жизни пациентов по всему миру. Данный обзор посвящен лидерам мирового фармацевтического рынка и компаниям, которые инвестируют триллионы долларов в исследования и разработку ЛС и изделий медицинского назначения, а также продуктов питания.

Цель. Анализ актуальных тенденций зарубежной практики в области разработки и регистрации лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы (результаты клинических исследований, обзоров литературы и, в некоторых случаях, информация о доклинических исследованиях) проводили на основе информации, доступной на официальных сайтах FDA и EMA, касающихся выдачи регистрационных удостоверений новым лекарственным препаратам, а также в реферативных базах PubMed, Google Scholar и

e-library.ru. Поиск осуществляли по публикациям за период с 2008 по 2023 год. Список ключевых слов включал (но не ограничивался): «new drug approval», «NDA», «drug authorization», «approval package», «breakthrough medicine», «биофармацевтика», «моноклональные антитела», «тенденции лекарственного дизайна». Было проанализировано 410 источников. Критериями исключения являлись более ранние публикации, язык основного текста отличный от английского; отозванные статьи и статьи, напрямую не затрагивающие тему обзора. Также после систематизации было удалено 37 статей, имеющих сходный характер информации. После проверки 82 источника были признаны подходящими для включения в обзор.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проблемы разработки лекарственных средств

В настоящее время отмечен невероятный рост количества научной информации о самых разных сферах биологии, и, в т.ч., новых данных о физиологии человека и патофизиологии его заболеваний. Исследования и разработки в области фармацевтической промышленности по некоторым подсчетам требуют более 100 миллиардов долларов США ежегодно [10]. На клинические испытания ЛС приходится до 63% указанной суммы, в то время как стоимость доклинических исследований оценивается лишь в 32% [11]. В 2011 г. во всем мире из 5 408 клинически исследуемых ЛС около 2 000 находились в фазе I и II, и около 850 – в фазе III [10]. Стоит отметить, что многие лекарства, достигшие фазы клинических исследований (КИ), предназначены для более, чем одного медицинского применения [12].

За последние годы большое внимание уделяется развитию геномных и биоинформатических подходов для выявления новых биомаркеров заболеваний или потенциальных мишеней для ЛС [13]. Революция в геномике и протеомике привела к появлению большого количества новых мишеней ЛС [14]. Эти биомаркеры можно рассматривать в качестве индикаторов для измерения и оценки нормальных биологических процессов, либо для воздействия на биологические системы некоторых агентов [15]. Использование биомаркеров для отбора пациентов в исследованиях фазы I/II может ускорить разработку и противоопухолевых препаратов [14, 16].

Конечно, несмотря на благоприятный профиль доклинических исследований, ЛС могут потерпеть неудачу в КИ или выйти на рынок с задержкой в результате проявления серьезных побочных эффектов [17]. Несмотря на все усилия, неудачи в КИ резко возросли за последние 20 лет, при этом в период с 1990 по 2010 год показатели отсева увеличились

для фазы I с 33 до 46%, для фазы II – с 43 до 66% и для фазы III – с 20 до 30% [10]. Текущие причины неудачи на этапе II: недостаточная эффективность (51%), проблемы безопасности (19%), стратегические проблемы (29%) и проблемы с фармакокинетикой / биодоступностью (1%) [18]. Причинами неудач фазы III являются недостаточная эффективность (66%), проблемы безопасности (21%), финансовые или коммерческие проблемы (7%) и другие аспекты (6%). В целом, показатели эффективности новых препаратов в фазе II составляют около 20% (51% недостаточная эффективность и 19% опасения по поводу безопасности) и около 50% в фазе III (66% недостаточная эффективность и 21% опасения по поводу безопасности) [19]. Таким образом, хотя в выполнении научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ (НИОКР) важен успех на каждом этапе, однако правильный выбор стратегии на самом раннем этапе остается решающим.

Тенденции разработки ЛС по терапевтическим областям

В 1970-х годах во время первых Международных симпозиумов по медицинской химии (International Symposium on Medicinal Chemistry, ISMC) наиболее часто вели разработку ЛС, предназначенных для терапии инфекционных заболеваний: в 1970 и 1972 гг. доля ЛС для лечения данной группы заболеваний составляла до 30% от всех разработок [20, 21]. Актуальность этой тематики составляла менее 15% до 2016 года, а затем снова повысилась в 2018 году. Материалы, связанные с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), лидировали в ISMCs до 2000-х годов (1980-е – 20,8%; 1990-е – 16,6%; 2000-е – 16,8%), затем упав на третье место в 2010-х (9,9%). Общее снижение связано с меньшим числом препаратов-кандидатов для лечения ЦНС, находящихся в клинической разработке с 1990-х годов в результате снижения интереса фармацевтических компаний к заболеваниям ЦНС [22]. При заболеваниях ЦНС акцент постепенно смещался с психиатрии, которая представляла собой самый большой класс показаний до конца 1980-х годов, в сторону неврологии.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимали третье место в 1970-х годах с пиком в 30% в 1974 году. Тематика ССЗ поднялась на вторую позицию в 1980-х (13,1%) и 1990-х годах (14,5%). Однако из-за резкого сокращения количества лекций, посвященных ССЗ, в конце 1990-х годов эта тематика с тех пор занимает одно из последних мест с 3,6% в 2000-х и 3,9% в 2010-х [20]. Это соответствует сокращению фармацевтических исследований и разработок в этом районе и его стагнации в течение двух десятилетий [23].

Самый большой сдвиг произошел в онкологии. В настоящее время, доминируя в программе с 21,5%

в 2010-х годах, эта терапевтическая область была едва представлена в 1970-х годах (2,7%), но к 2000-м вклад в онкологию значительно вырос и в последние годы занимает первое место в семи изданиях ISMCs подряд. Это согласуется с неуклонным увеличением одобренных FDA новых молекулярных соединений (New Molecular Entity NME) для лечения рака и доминирующим положением противоопухолевых кандидатов в ЛС – 36,7% от общего потока фармацевтических НИОКР [21].

Другие терапевтические области вносят меньший вклад в современные программы симпозиума [20]: иммунология до 10%, метаболические расстройства до 10%, вопросы анальгезии до 7%, респираторные заболевания – 1%. Значительное количество других терапевтических направлений лишь спорадически появлялось в программах ISMC, таких как заболевания опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечные заболевания, оториноларингология, репродукция, нарушения сна, урология / нефрология, дерматология и офтальмология.

Стратегии лекарственного дизайна

За последние 30 лет открытие таргетных ЛС позволило значительно расширить список хемотипов и фармакофоров для их разработки. Новые методы, такие как высокопроизводительный скрининг (high throughput screening, HTS), фрагментарный скрининг (fragment-based screening, FBS), кристаллография в сочетании с молекулярным моделированием, а также комбинаторная и параллельная химия, позволили создать значительное разнообразие химических структур-хитов [24]. Более того, это богатство хемотипов теперь может быть использовано в качестве источника соединений-инструментов для изучения неизведанного биологического пространства и поиска новых мишеней для ЛС или для фенотипического скрининга с использованием системных подходов для идентификации кандидатов в ЛС агностическим образом.

Искусственный интеллект. Понятие «искусственный интеллект» (artificial intelligence, AI) включает комплекс методов, позволяющих рассуждать, искать информацию и решения отдельных задач, а также выполнять процессы «машинного обучения» (machine learning, ML) [25], которое использует алгоритмы распознавания и классификации закономерностей в наборе данных [1]. Частным случаем ML является глубокое обучение (deep learning, DL), базирующееся на использовании «нейронных сетей» (artificial neural networks, ANN) [26]. Данный подход строится на имитации передачи электрических импульсов в головном мозге при помощи взаимосвязанных сложных вычислительных элементов, включающих «перцептоны», аналогичные по принципу работы нейронам человека [27]. ANN представляют собой набор узлов, каждый из которых получает отдельный

вход, в конечном итоге преобразуя их в выходной сигнал, либо одиночный, либо многосвязный, используя алгоритмы для решения задач [28]. ANN включают в себя различные типы, в т.ч. сеть многослойного перцептрона (multilayer perceptron, MLP), рекуррентные нейронные сети (recurrent neural networks, RNN) и сверточные нейронные сети (convolutional neural networks, CNN), которые используют контролируемые или неконтролируемые процедуры обучения [29, 30].

Серьезными проблемами данных, используемых AI, являются масштаб, рост, разнообразие и неопределенность данных. Базы данных фармацевтических компаний, используемые для разработки ЛС, часто включают миллионы соединений, что является вызовом для традиционных инструментов ML [31]. Для быстрых прогнозов активности большого количества соединений и предсказания их физико-химических параметров (например, коэффициента проницаемости $\log P$ и/или коэффициента распределения $\log D$) применяются вычислительные модели, основанные на количественном соотношении, структура–активность

(quantitative structure-activity relationship, QSAR). В то же время подобные модели непригодны для предсказания комплексных биологических свойств, определяющих эффективность и безопасность ЛС [32]. Более того, модели на основе QSAR, как правило, основываются на небольших обучающих выборках, поэтому их прогнозы зависят от наличия случайных ошибок в экспериментальных данных. Для решения подобных проблем в настоящее время внедряются подходы к AI, основанные на DL и моделировании, позволяющем оценить безопасность и эффективность ЛС, исходя из результатов анализа больших данных (Big Data Analysis) [33]. Вероятно, по этим причинам в 2012 году компания Merck поддержала разработку QSAR ML с целью оценки преимуществ использования DL в разработке ЛС [34, 35]. Модели DL продемонстрировали более высокую прогностическую силу по сравнению с классическими подходами ML при тестировании на 15 наборах данных об абсорбции, распределении, метаболизме, экскреции и токсичности (absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity, ADMET) кандидатов в ЛС [33, 36].

Таблица 1 – Современные тенденции в разработках, одобренных FDA, по группам патологии

Группа патологий	Число одобренных препаратов, абс. (%)	Основные заболевания
Опухолевые заболевания	17 (21%)	ангиофиброма, гепатоцеллюлярная карцинома, меланома, миелофиброз, множественная миелома, немелкоклеточный рак легкого, острый миелоидный лейкоз, рак простаты, рак яичников, фолликулярная лимфома, холангиокарцинома.
Заболевания ЦНС	10 (12%)	бессонница, болезнь Альцгеймера, большое депрессивное расстройство, рассеянный склероз, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, судороги различного генеза, тревожное расстройство, церебральная аденолейкодистрофия.
Дерматологические заболевания	8 (10%)	атопический дерматит, бляшечный псориаз, генерализованный пустулезный псориаз, ожоги кожи, розацеа
Инфекционные заболевания	6 (7%)	вагинальная грибковая инфекция, ВИЧ-инфекция, профилактика COVID-19, профилактика кори, эпидемического паротита, краснухи, профилактика рецидивирующей инфекции <i>Clostridioides difficile</i> , хеликобактерная инфекция.
Нарушения обмена веществ	6 (7%)	дефицит кислой сфингомиелиназы, дефицит пируваткиназы, нарушения цикла мочевины, сахарный диабет 2 типа, транстиретиновый амилоидоз.
Осложнения противоопухолевой терапии	5 (6%)	нейтропения, связанная с химиотерапией, профилактика цисплатин-индуцированной ототоксичности.
Диагностика и обследование	5 (6%)	не обнаружено
Офтальмологические заболевания	5 (6%)	открытоугольная глаукома, макулярная дегенерация, отек желтого пятна, глаукома/внутриглазная гипертензия, поверхностная анестезия.
Заболевания опорно-двигательного аппарата	4 (5%)	боковой амиотрофический склероз, спастичность.
Кардиологические заболевания	3 (4%)	высокое артериальное давление, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, сердечная недостаточность, гипертрофическая кардиомиопатия.
Гематологические заболевания	3 (4%)	бета-талассемия, болезнь холодовых агглютининов, гемофилия В.

Таблица 2 – Лекарственные средства, одобренные FDA в 2022 году

№	Дата одобрения	МНН	Торговое название	Производитель	Показания к применению	Природа препарата / механизм действия	Лекарственная форма
1	07.12.22	даридорексант	Quviviq®	Idorsia Ltd.	бессонница	двойной антагонист орексиновых рецепторов (DORA)	таблетки
2	13.01.22	мометазона фуроат и олопатадина гидрохлорид	Ryaltris	Glenmark Pharmaceuticals, Inc.	сезонный аллергический ринит (SAR)	комбинация кортикостероидов и антигистаминных препаратов	назальный спрей
3	14.01.22	аброцитиниб	Cibinqo®	Pfizer Inc.	атопический дерматит	ингибитор янус-киназы (JAK) 1	таблетки
4	25.01.22	тебентафусп	Kimmtrak®	Immunoscore	уvealная меланома	биспецифический пептид GR100-HLA-направленный активатор CD3 T-клеток	р-р для инъекций
5	28.01.22	фарицимаб	Vabysmo	Genentech	макулярная дегенерация, диабетический макулярный отек	биспецифическое антитело, нацеленное на VEGF и пути ангиопоэтина 2 (Ang2)	интравитреальное введение
6	31.01.22	вакцина от covid-19	Spikevax®	Moderna, Inc.	профилактика COVID-19	мрнк-вакцина	р-р для инъекций
7	04.02.22	сумимлимаб	Enjaymo®	Sanofi	болезнь холодовых агглютининов	классический ингибитор комплемента	р-р для инъекций
8	04.02.22	баклофен	Fleqsuvy	Azurity Pharmaceuticals, Inc., США	спастичность	гамк-производные релаксанты скелетных мышц	суспензия для приема внутрь
9	17.02.22	митапват	Pyrulkynd®	Agios Pharmaceuticals, Inc.	дефицит пируваткиназы	активатор пируваткиназы	таблетки
10	22.02.22	технеций tc 99m сукцимер	NerhroScan	–	диагностика и исследование	радиоактивный диагностический агент	набор для инъекций
11	24.02.22	амлодипина безилат	Norliqva®	CMP Pharma, Inc.	высокое кровяное давление, ишемическая болезнь сердца, стенокардия	блокатор кальциевых каналов	р-р для приема внутрь
12	25.02.22	филграстрим	Releuko®	Kashiv BioSciences, LLC	нейтропения, связанная с химиотерапией	рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	р-р для инъекций
13	28.02.22	цилтакабтаген аутолейцел	Carvykti®	Janssen Pharmaceutical Companies	множественная миелома	BCMA-направленная иммунотерапия CAR-T	суспензия для внутривенного введения
14	28.02.22	пакритиниб	Vonjo®	CTI BioPharma Corp.	миелофиброз	ингибитор мультитикиназы JAK2/FLT3	капсулы
15	11.03.22	донепезил	Adlarity®	Corium, Inc.	болезнь Альцгеймера	ингибитор ацетилхолинэстеразы	трансдермальная система
16	17.03.22	мометазона фуроата моногидрат	Nasonex 24HR Allergy	Perrigo Company plc	аллергический ринит	кортикостероид	назальный спрей

Продолжение таблицы 2

№	Дата одобрения	МНН	Торговое название	Производитель	Показания к применению	Природа препарата / механизм действия	Лекарственная форма
17	18.03.22	ганаксолон	Ztalmu®	Marignus Pharmaceuticals, Inc.	судороги, связанные с дефицитом CDKL5	нейроактивный стероид, положительный модулятор рецептора ГАМК-а	суспензия для приема внутрь
18	18.03.22	ниволумаб и релатлимаб	Opdualag	Bristol Myers Squibb	меланома	комбинация антител, блокирующих рецептор запрограммированной смерти-1 (PD-1), и антител, блокирующих ген-3 активации лимфоцитов (LAG-3)	р-р для инъекций
19	22.03.22	декстроамфетамин	Xelstrym	Noven Pharmaceuticals, Inc.	синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ)	стимулятор ЦНС	трансдермальная система
20	22.03.22	сиролимус	Hyftor®	Nobelpharma America, LLC	ангиофиброза лица, связанная с туберозным склерозом	ингибитор mTOR иммунодепрессант	гель для местного применения
21	23.03.22	галлий га 68 гозетотид	Locametz®	Novartis Pharmaceuticals Corporation	позитронно-эмиссионная томография	радиоактивный диагностический агент	р-р для инъекций
22	23.03.22	лутеций lu 177 випивотид тетрактетан	Pluvicto®	Novartis	рак простаты	радиолигандный терапевтический агент	р-р для инъекций
23	28.03.22	тестостерон	Tlando®	Antares Pharma, Inc.	гипогонадизм, мужской	заместительная терапия тестостероном	капсулы
24	05.04.22	алпелисиб	Vijoice®	Novartis	спектр чрезмерного роста, связанный с РИЗСА	ингибитор киназы	таблетки
25	05.04.22	дексмедетомидин	Igalmi	BioXcel Therapeutics, Inc.	тревога	агонист альфа2-адренорецепторов	сублингвальная форма
26	13.04.22	бевацизумаб	Alymsys®	Amneal Pharmaceuticals, Inc.	колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, мультиформная глиобластома, почечно-клеточный рак, рак шейки матки, рак яичников, рак маточной трубы, рак брюшины	ингибитор фактора роста эндотелия сосудов	р-р для инъекций
27	22.04.22	пероксид бензоила	Epsolay®	Sol-Gel Technologies, Ltd.	розацеа	окислитель для местного применения	крем
28	26.04.22	отеконазол	Vivjoa®	Mucovia Pharmaceuticals, Inc	вагинальная грибковая инфекция	пероральный противогрибковый азол	капсулы
29	28.04.22	мавакаптен	Samzuos®	Bristol Myers Squibb	гипертрофическая кардиомиопатия	первый в своем классе ингибитор сердечного миозина	капсулы

Продолжение таблицы 2

№	Дата одобрения	МНН	Торговое название	Производитель	Показания к применению	Природа препарата / механизм действия	Лекарственная форма
30	28.04.22	триентина тетрагидрохлорид	Cuvrior	Orphalan SA	болезнь Вильсона	хелатор меди	таблетки
31	03.05.22	амоксциллин, кларитромицин и вонопрозан	Voquezna® Triple Pak®	Phathom Pharmaceuticals, Inc.	хеликобактерная инфекция	амоксциллин (антибактериальный препарат пенициллинового класса), кларитромицин (антимикробный макролидный препарат), вонопрозан (блокатор калий-конкурентной кислоты (PCAB))	капсулы+таблетки
32	12.05.22	эдаравон	Radicava ORS®	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation	боковой амиотрофический склероз	поглотитель свободных радикалов	суспензия для приема внутрь
33	13.05.22	тирзепатид	Mounjaro	Eli Lilly and Company	сахарный диабет 2 типа	агонист рецептора глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида (GIP) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1)	р-р для инъекций
34	23.05.22	тапинароф	Vitama®	Dermavant Sciences	бляшечный псориаз	средство, модулирующее местный арилулеводородный рецептор (АНР)	крем
35	26.05.22	пегфилграстим	Fylmetra	Amneal Pharmaceuticals, Inc.	нейтропения, связанная с химиотерапией	фактор роста лейкоцитов	р-р для инъекций
36	03.06.22	вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи живая	Priorix®	GSK	профилактика кори, профилактика эпидемического паротита, профилактика краснухи	живая ослабленная вакцина	р-р для инъекций
37	13.06.22	вутрисиран	Amvuttra®	Amylam Pharmaceuticals, Inc.	транстиретиновый амилоидоз	РНКИ терапевтический	р-р для инъекций
38	08.07.22	индиготиндисульфат натрия	Bludigo	Proverpharm	диагностика и обследование урологического и гинекологического	диагностический краситель	р-р для инъекций
39	15.07.22	зонисамид	Zonisade®	Azurity Pharmaceuticals, Inc.	судороги	ГАМК-ергический блокатор потенциалзависимых натриевых и кальциевых каналов	суспензия для приема внутрь
40	27.07.22	ундеканоат тестостерона	Kyzatrex	Marius Pharmaceuticals	мужской гипогонадизм	заместительная терапия тестостероном	капсулы
41	29.07.22	рофлумиласт	Zoryve	Arcutis Biotherapeutics, Inc.	бляшечный псориаз	местный ингибитор фосфодиэстеразы 4 (PDE4)	крем

Продолжение таблицы 2

№	Дата одобрения	МНН	Торговое название	Производитель	Показания к применению	Природа препарата / механизм действия	Лекарственная форма
42	02.08.22	ранибизумаб	Cimerli	Coherus BioSciences, Inc.	дегенерация желтого пятна, отек желтого пятна, диабетический отек желтого пятна, диабетическая ретинопатия, миопическая хориоидальная неоваскуляризация	ингибитор VEGF	интравитреальное введение
43	17.08.22	бетабелоген аутоцемел	Zynlegio®	Bluebird Bio, Inc.	бета-талассемия	генная терапия на основе аутологических гемопоэтических стволовых клеток	суспензия для внутривенного введения
44	18.08.22	декстрометорфан и бупропион	Auvelity	Axsome Therapeutics, Inc.	большое депрессивное расстройство	антагонист рецептора NMDA	extended-release tablets
45	30.08.22	омепразол и бикарбонат натрия	Копвомер	Azurity Pharmaceuticals, Inc.	язва желудка, желудочно-кишечное кровотечение	комбинация ингибитора протонной помпы (ИПП) омепразола и бикарбоната натрия	порошок для приема внутрь
46	31.08.22	олипудаз альфа	Хепроzyme	Sanofi	дефицит кислой сфингомиелиназы	гидролитический лизосомальный сфингомиелин-специфический фермент	лиофилизированный порошок для инъекций
47	01.09.22	спесолимаб	Sprevido®	Boehringer Ingelheim	генерализованный пустулезный псориаз	антагонист рецептора интерлейкина-36	р-р для инъекций
48	01.09.22	пегфилграстим	Stimufend®	Fresenius Kabi	нейтропения, связанная с химиотерапией	фактор роста лейкоцитов	р-р для инъекций
49	07.09.22	даксиботулинотоксин а	Daxxify®	Revance Therapeutics, Inc.	глабеллярные линии	ингибитор высвобождения ацетилхолина и нейромышечный блокатор	лиофилизированный порошок для инъекций
50	09.09.22	деукравацитиниб	Sotyktu	Bristol Myers Squibb	бляшечный псориаз	ингибитор тирозинкиназы 2 (TYK2)	таблетки
51	09.09.22	эфлапеграстим	Rolvedon®	Spectrum Pharmaceuticals, Inc.	нейтропения, связанная с химиотерапией	фактор роста лейкоцитов	р-р для инъекций
52	14.09.22	терлипрессин	Terlivaz®	Mallinckrodt plc	гепаторенальный синдром	агонист рецепторов вазопрессина	лиофилизированный порошок для инъекций
53	16.09.22	апрепитант	Apronvie	Heron Therapeutics, Inc.	тошнота/рвота в послеоперационном периоде	антагонист рецептора вещества р/нейрокинина-1 (NK1)	р-р для инъекций
54	16.09.22	эливалдоген аутоцемсел	Skysona®	Bluebird bio, Inc.	церебральная адренолейкодистрофия	функциональные копии гена ABCD1, добавленные к стволовым клеткам пациента и созданные с использованием собственных стволовых клеток крови пациента	суспензия для внутривенного введения

Продолжение таблицы 2

№	Дата одобрения	МНН	Торговое название	Производитель	Показания к применению	Природа препарата / механизм действия	Лекарственная форма
55	20.09.22	тиосульфат натрия	Redmark®	Fenpec Pharmaceuticals Inc.	профилактика цисплатин-индуцированной ототоксичности	цисплатин-нейтрализующий агент	р-р для инъекций
56	21.09.22	гадопиленол	Elucirem	Guerbet	парамагнитное контрастное вещество для магнитно-резонансной томографии	контрастное вещество на основе макроциклического гадолиния (GBCA)	р-р для инъекций
57	22.09.22	омиденепэг изопропил	Omlonti®	Santen Inc.	глаукома/внутриглазная гипертония	относительно селективный агонист рецептора простагландина E2 (EP2)	офтальмологический р-р
58	27.09.22	хлоропрокаина гидрохлорид	Iheezo	Harrow	поверхностная анестезия глаз	эфирный анестетик	офтальмологический гель
59	27.09.22	бевацизумаб	Vegzelma®	Celltrion USA	колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, мультиформная глиобластома, почечно-клеточный рак, рак шейки матки, рак яичников, рак маточной трубы, рак брюшины	ингибитор VEGF	р-р для инъекций
60	29.09.22	фенилбутират натрия и таурусодиол	Relyvrio	Amylux Pharmaceuticals, Inc.	боковой амиотрофический склероз	пероральная комбинированная терапия с фиксированными дозами для лечения взрослых с бас	порошок для приема внутрь
61	30.09.22	футибатиниб	Lyfgobi®	Taiho Oncology, Inc.	холангиокарцинома	необратимый ингибитор тирозинкиназы FGFR1, 2, 3 и 4	таблетки
62	07.10.22	фуросемид	Furoscix®	scPharmaceuticals, Inc.	сердечная недостаточность	петлевой диуретик	р-р для инъекций
63	21.10.22	тремелимумаб	Imjudo®	AstraZeneca	гепатоцеллюлярная карцинома	антитело, блокирующее цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4)	р-р для инъекций
64	25.10.22	теклистамаб	Tecvayi®	Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson	множественная миелома	биспецифический антиген созревания в-клеток (BCMA), направленный на привлечение CD3 T-клеток	р-р для инъекций
65	14.11.22	мирветуксимаб соравтансин	Elahere	ImmunoGen, Inc.	рак яичников, рак фаллопиевых труб, рак брюшины	конъюгат антител против рецептора фоллиевой кислоты альфа (FRα) и ингибитора микротрубочек	р-р для инъекций
66	17.11.22	теплизумаб	Tzield®	Provention Bio, Inc.	отсрочка начала диабета 1 типа на стадии 3	CD3-направленное антитело	р-р для инъекций

Продолжение таблицы 2

№	Дата одобрения	МНН	Торговое название	Производитель	Показания к применению	Природа препарата / механизм действия	Лекарственная форма
67	17.11.22	фенобарбитал натрия	Sezaby	Sun Pharmaceutical Industries Limited	неонатальные судороги	ГАМК-миметик	порошок для инъекций
68	22.11.22	этранакоген дезапарвовец	Hemgenix®	CSL	гемофилия В	генная терапия на основе вектора аденоассоциированного вируса	суспензия для внутривенного введения
69	30.11.22	фекальная микробиота, живая	Rebyota®	Ferring Pharmaceuticals Inc.	профилактика рецидивирующей инфекции <i>clostridioides difficile</i>	живой биотерапевтический на основе микробиоты	суспензия для ректального введения
70	01.12.22	олугазидениб	Rezlidhia	Forma Therapeutics	острый миелоидный лейкоз	ингибитор изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH1)	капсулы
71	12.12.22	адаграсиб	Krazati®	Mirati Therapeutics, Inc.	немелкоклеточный рак легкого	низкомолекулярный ингибитор KRAS g12c	таблетки
72	13.12.22	латанопрост	Iyuzeh	Thea Pharma, Inc.	внутриглазная гипертензия, открытоугольная глаукома,	аналог простагландина f2α	офтальмологический р-р
73	13.12.22	адалимумаб	Idacio®	Fresenius Kabi	ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, псориазный артрит, болезнь Бехтерева, болезнь Крона, язвенный колит, бляшечный псориаз	блокатор фактора некроза опухоли (TNF)	р-р для инъекций
74	16.12.22	надофаратен фираденовец	Adstiladrin®	Ferring Pharmaceuticals	рак мочевого пузыря	генная терапия на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора	суспензия для интравезикулярного применения
75	22.12.22	ленакапавир	Sunlensa®	Gilead Sciences, Inc.	ВИЧ-инфекция	ингибитор капсида ВИЧ-1 длительного действия	р-р для инъекций и таблетки
76	22.12.22	мосунетузумаб	Lunsumio	Genentech	фолликулярная лимфома	биспецифический CD20-направленный активатор CD3 T-клеток	р-р для инъекций
77	22.12.22	фенилбутират натрия	Olpruva	Acer Therapeutics Inc.	нарушения цикла мочевины	азотсвязывающий агент	суспензия для приема внутрь
78	23.12.22	ксенон хе 129 гиперполяризованный	Xenoview	Polarean Imaging plc	диагностика и исследование	гиперполяризованный контрастный агент	субстанция для ингаляции
79	28.12.22	ублитуксимаб	Briumvi	TG Therapeutics, Inc.	рассеянный склероз	CD20-направленное цитолитическое антитело	р-р для инъекций
80	28.12.22	анакаулаза	NexoBrid®	MediWound Ltd.	ожоги кожи	концентрат протеолитических ферментов	гель для местного применения

Таблица 3 – Комбинации химиотерапевтических препаратов с бевацизумабом для лечения различных видов рака

Вид опухоли	Препарат-комбинация
Метастатический колоректальный рак	Фторурацил (1–2 линия)
	Фторпиримидин+иринотекан или Фторпиримидин+оксалиплатин (2 линия)
Неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого	Карбоплатин+паклитаксел (1 линия)
Метастатический почечно-клеточный рак	Альфа-интерферон
Персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки	Паклитаксел+цисплатин или Паклитаксел+топотекан
	Паклитаксел
Эпителиальный рак яичников, фаллопиевых труб или первичный рак брюшины	Паклитаксел

Виртуальный скрининг. Виртуальные химические библиотеки обширны и содержат данные о химических структурах молекул и их свойствах. Информация о пространственной конфигурации молекул используется для поиска биологически активных соединений методами виртуального скрининга (virtual screening, VS), которые упрощают выбор молекул, пригодных для дальнейшего тестирования [37]. Отдельные химические библиотеки находятся в открытом доступе, например, базы данных PubChem, ChemBank, DrugBank и ChemDB.

Отсев молекул, не являющихся лидерами, выполняют при помощи многочисленных методов *in silico*, используемых для виртуального скрининга соединений из виртуальных химических библиотек и опирающихся на данные о химической структуре как самих молекул, так и их лиганд. Внедрение подобных технологий позволяет ускорить разработку молекул и снизить затраты путем минимизации необходимости скрининговых тестов *in vitro* и *in vivo*, ранее широко применявшихся для отбора хит-соединений и лидеров [38]. Современные алгоритмы дизайна ЛС (кулоновские матрицы, распознавание «молекулярных отпечатков пальцев») многофакторны: они исходят из физических, химических и токсикологических профилей известных молекул для прогнозирования выбора соединений-лидеров [1].

Для предсказания целевой химической структуры соединений анализу подлежат множество параметров, что определяет широкое применение прогностических моделей *in silico*, основанных на молекулярном сходстве с известными ЛС [39, 40]. Например, разработанная Pereira J.C. и соавт. система DeerVS, предназначенная для докинга 40 рецепторов и 2 950 лиганд, продемонстрировала исключительную производительность при тестировании 95 000 лиганд [41]. Другой пример – использование многокритериального автоматизированного алгоритма, выполняющего замены радикалов с целью оптимизации профиля

активности ингибитора циклинзависимой киназы-2, разработка которого включала оценку сходства формы, биохимической активности и физико-химических свойств тестируемых молекул [42].

Для ускорения анализа QSAR в области идентификации потенциальных лекарств-кандидатов применяются подходы на основе AI, в частности, линейный дискриминантный анализ (linear discriminant analysis, LDA), метод опорных векторов (support vector machines, SVM), метод случайного леса (random forest, RF) и дерево решений [43–45].

Криоэлектронная микроскопия. До 2014 года криоэлектронная микроскопия (cryogenic electron microscopy, cryo-EM) редко обеспечивала разрешение ниже 4,0 Å, часто необходимое для разработки ЛС, основанной на их структурных особенностях (structure-based drug discovery, SBDD) [46]. Однако взрывной прогресс методологии за последние несколько лет привел к более высокой доступности структурных данных с высоким разрешением. «Квантовый скачок» cryo-EM обязан многим достижениям, таким как прямые детекторы электронов для записи изображений, улучшенные вычислительные методы и аппаратное распараллеливание для обработки большого набора данных [47]. Кроме того, природа cryo-EM как метода прямой визуализации позволяет быстро диагностировать биохимические проблемы, такие как агрегация и нестабильность образцов, что приводит к быстрому улучшению их качества за счет генетических и биохимических модификаций [48]. В результате количество cryo-EM-структур, депонированных в Protein Data Bank (PDB) с разрешением 4,0 Å или выше, выросло с 16 (в 2014 году) до 1 753 новых структур (в 2020 году). Доля вновь нанесенных структур с разрешением лучше 4,0 и 3,5 Å увеличилась с 36 и 12% в 2015 году до 75 и 50% в 2020 году [8]. Возможно, наиболее впечатляющим является то, что доля осажденных в 2020 году структур с разрешением выше 3,0 и 2,5 Å, ранее почти не существовавшая, теперь составляет значительные 18 и 3% соответственно [8, 49].

Репозиционирование ЛС. Репозиционирование ЛС имеет ряд взаимосвязанных преимуществ [50]. По сути, они заключаются в упрощении регуляторных процедур для вывода на рынок ранее одобренного препарата, особенно в некоторых странах, таких как США [51]. Эта процедура учитывает ранее полученные данные, в частности, о безопасности и токсичности препарата, что может значительно ускорить начальные этапы разработки нового препарата [52] и, следовательно, удешевить его (более чем на 80% по данным Нейлора), [53] и повышает шансы его выхода на рынок. Одно важное соображение, однако, заключается в том, что из-за того, что уровень безопасности, требуемый для ЛС, сильно зависит от его показаний, побочные эффекты будут пропорционально менее приемлемыми, если его перепозиционировать для лечения менее серьезного заболевания, либо наоборот для заболевания более серьезного, чем его первоначальное показание к применению [54, 55] Любое изменение состава, дозировки или способа введения потребует повторного изучения профиля безопасности препарата в этих новых условиях, поскольку это будет новый лекарственный препарат.

Обзор современного состояния разработок, одобренных FDA

Согласно проведенному анализу современных разработок, наиболее часто одобрение получают препараты с противоопухолевой активностью (21%), против заболеваний ЦНС (12%) и дерматологических заболеваний (8%) (табл. 1). Стоит отметить, что около 22% одобренных препаратов составляют биотехнологические продукты, что может свидетельствовать об актуальных тенденциях в лекарственном дизайне (табл. 2).

Spikevax представляет собой мРНК-вакцину, которую можно использовать для активной иммунизации от COVID-19 у лиц в возрасте от 12 лет и старше. Одобренная FDA вакцина Spikevax (моновалентная) и разрешенная к использованию в чрезвычайных ситуациях (EUA) вакцина Moderna COVID19 (моновалентная) представляют собой одну и ту же вакцину, которая содержит один компонент мРНК исходного штамма SARS-CoV-2, однако при использовании, с одобрения FDA, вакцина называется Spikevax, а при использовании по EUA – вакцина Moderna COVID19. Вакцина Moderna COVID19 (двухвалентная) отличается от оригинальной вакцины Moderna COVID19 (моновалентной) и Spikevax (моновалентной), поскольку содержит два компонента мРНК SARS-CoV-2. Эффективность вакцины подтверждена множеством исследований [56–58].

Opdualag (ниволумаб и релатлимаб-rmbw) – это комбинация антител, показанная для лечения

нерезектабельной или метастатической меланомы у взрослых и детей от 12 лет [59]. Ниволумаб представляет собой антитело, блокирующее рецептор программируемой смерти клеток 1 (PD-1), впервые одобренное под торговой маркой Opdivo для лечения нерезектабельной или метастатической меланомы в 2014 году. Ген-3 активации лимфоцитов (LAG-3) представляет собой молекулу, экспрессируемую на мембранах эффекторных и регуляторных Т-клеток [60]. Релатлимаб представляет собой блокирующее LAG-3 антитело, которое связывается с LAG-3 на Т-клетках, тем самым восстанавливая эффекторную функцию истощенных Т-клеток и потенциально способствуя противоопухолевому ответу [61]. Комбинация ниволумаба и релатлимаба приводит к повышенной активации Т-клеток по сравнению с активностью любого антитела по отдельности. Одобрение FDA препарата Opdualag основано на результатах фазы II/III исследования RELATIVITY-047, в котором фиксированная комбинация релатлимаба и ниволумаба продемонстрировала статистически ($p < 0,05$) и клинически значимое преимущество выживаемости без прогрессирования по сравнению с монотерапией ниволумабом [62].

Alymsys (бевацизумаб) представляет собой ингибитор фактора роста эндотелия сосудов для лечения нескольких типов рака, включая метастатический колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, глиобластому, метастатическую почечно-клеточную карциному, рак шейки матки, эпителиальный рак яичников, фаллопиевых труб или первичный рак брюшины. Препарат применяется в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами [63–66] (табл. 3). Вместо непосредственного воздействия на раковые клетки, бевацизумаб воздействует на микроокружение опухоли, характеризующееся сложными взаимодействиями между раковыми клетками, нормальными клетками и внеклеточным матриксом. Более того, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет дополнительные, независимые от ангиогенеза, роли в сложном микроокружении опухоли, включая модуляцию противоракового иммунитета. С момента первоначального одобрения бевацизумаба стал доступен ряд таргетных методов лечения рака, что изменило ландшафт лечения многих показаний к солидным опухолям и создало возможности для новых подходов к комбинированному лечению. Действительно, комбинация бевацизумаба с ингибиторами иммунных контрольных точек недавно была одобрена для лечения немелкоклеточного рака легкого, и дальнейшие результаты, демонстрирующие клинические преимущества этой комбинации, были получены в КИ у пациентов с почечноклеточным раком и с ингибиторами PARP у пациенток с раком яичников [67].

Camzyos (мавакамтен) является первым в своем классе ингибитором сердечного миозина, предназначенным для лечения взрослых с симптоматической обструктивной гипертрофической кардиомиопатией класса II–III по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) [68]. Гипертрофическая кардиомиопатия – это тип заболевания сердца, характеризующийся утолщением сердечной мышцы и ригидностью его левого желудочка. Обструкция возникает в тот момент, когда утолщенная перегородка вызывает сужение, которое может блокировать или уменьшать кровоток из левого желудочка в аорту, что затрудняет нормальное расширение сердца и его наполнение кровью. Camzyos является аллостерическим, обратимым и селективным ингибитором сердечного миозина [69]. Считается, что он работает за счет снижения сократительной способности сердечной мышцы путем ингибирования чрезмерного образования миозин-актиновых поперечных мостиков. Препарат обладает эмбрио-фетальной токсичностью.

Fleqsuvy представляет собой пероральную суспензию баклофена для лечения спастичности, возникающей в результате рассеянного склероза, в особенности для облегчения спазмов сгибателей и сопутствующей боли, клонуса и мышечной ригидности. Fleqsuvy также может быть полезен для пациентов с заболеваниями спинного мозга, в т.ч. травмами. Он все чаще используется «off-label» для лечения скелетно-мышечной боли, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и алкогольной зависимости [70–72].

Mounjaro (тирзепатид) представляет собой глюкозозависимый рецептор инсулинотропного полипептида (ГИП) и агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), показанный в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля у взрослых с сахарным диабетом 2 типа. Mounjaro работает, активируя рецепторы организма к ГИП и ГПП-1, которые являются естественными инкретиновыми гормонами [73–75]. Препарат вводят подкожно 1 р/нед. Пациентам с диабетической ретинопатией следует принимать препарат с осторожностью, поскольку прием Mounjaro может усугубить указанное состояние.

Cibinqo (аброцитиниб) показан для лечения взрослых и детей с 12 лет с рефрактерным атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. Cibinqo селективно ингибирует янускиназу-1 (JAK1) [76]. Считается, что ингибирование JAK1 модулирует несколько цитокинов, участвующих в патофизиологии атопического дерматита, включая интерлейкин IL-4, IL-13, IL-31, IL-22 и стромальный лимфопоэтин тимуса (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) [77]. В исследовании, опубликованном в

«Lancet», оценивали эффективность и безопасность аброцитиниба по сравнению с дупилумабом [78]. Аброцитиниб в дозе 200 мг/сут был более эффективен, чем дупилумаб у взрослых с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени на фоне местной терапии в отношении раннего уменьшения зуда и признаков заболевания атопическим дерматитом. Cibinqo вводят перорально 1 р/сут.

Adstiladrin (надофараген фираденовек) представляет собой нереплицирующийся аденовирусный вектор на основе генной терапии, предназначенный для лечения взрослых пациентов с невосприимчивым немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с высоким риском развития бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ) с карциномой *in situ* с папиллярными опухолями или без них [79]. Adstiladrin работает путем доставки гена интерферона альфа-2b в клетки стенки мочевого пузыря, что приводит к увеличенной секреции белка интерферона альфа-2b, нативного агента для борьбы с раком [80]. Adstiladrin закапывают в мочевой пузырь один раз в 3 месяца.

Skysona (эливалдоген аутотемцел) представляет собой однократную генную терапию, используемую для лечения основной причины церебральной аденолейкодистрофии (cerebral adrenoleukodystrophy, CALD). Skysona показана для замедления прогрессирования неврологической дисфункции у мальчиков в возрасте 4–17 лет с ранней активной CALD. Это показание одобрено в ускоренном порядке на основании 24-месячной выживаемости без серьезных функциональных нарушений [68]. CALD – это генетическое заболевание, вызванное мутациями в гене ABCD1, которые приводят к накоплению жирных кислот с очень длинной цепью (very long chain fatty acids, VLCFAs) в головном мозге. VLCFAs способны разрушать миелиновое покрытие нервных клеток и вызывать повреждение головного мозга [81]. Skysona изготавливается специально для каждого пациента с использованием собственных стволовых клеток крови пациента. Функциональные копии гена ABCD1 добавляются к стволовым клеткам пациента, которые затем могут помочь организму разрушить VLCFAs, чтобы замедлить прогрессирование повреждения головного мозга и замедлить снижение неврологической функции [82]. Пакеты Skysona вводят внутривенно в течение менее 60 мин каждый.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка ЛС, безусловно, является весьма трудоёмким и длительным процессом, а также требует огромного количества ресурсов. Несущественная часть препаратов, проходящих цикл доклинических исследований, проходят в КИ. Тенденции лекарственного дизайна нестатичны и меняются соответственно потребностям общества.

В данном обзоре представлены лишь некоторые наиболее интересные препараты, одобренные для применения FDA в 2022 году. Очевидно, что по мере развития технологий скорость разработки лекарств будет увеличиваться, что повлечёт сокращение времени вывода препарата на рынок. Фармацевтика

на основе биотехнологии и, в частности, клеточной терапии имеет весьма большой потенциал и спрос, а генетическое картирование и усовершенствование технологий чипирования (клетка / ткань / орган на чипе) позволят повысить доступность персонализированной фармакологии.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Куркин – идея и планирование содержания работы; Д.А. Бакулин, Ю.В. Горбунова, Ю.А. Колосов, М.А. Джавахян – сбор материала и написание черновика рукописи; Е.И. Морковин, А.В. Стрыгин – сбор материала, редактирование финальной версии рукописи; И.И. Макаренко, Р.В. Драй, А.В. Заборовский, О.В. Шаталова, В.И. Петров, А.П. Плетень, А.А. Прокопов, Т.Ю. Татаренко-Козмина – консультирование по узкоспециализированным вопросам, редактирование и утверждение финальной версии рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Chan H.C.S., Shan H., Dahoun T., Vogel H., Yuan S. Advancing drug discovery via artificial intelligence // *Trends Pharmacol Sci.* – 2019. – Vol. 40, No. 8. – P. 592–604. DOI: 10.1016/j.tips.2019.06.004
- Batool M., Ahmad B., Choi S. A structure-based drug discovery paradigm // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, No. 11. – Art. ID: 2783. DOI: 10.3390/ijms20112783
- Moore T.J., Zhang H., Anderson G., Alexander G.C. Estimated costs of pivotal trials for novel therapeutic agents approved by the US Food and Drug Administration, 2015–2016 // *JAMA Intern Med.* – 2018. – Vol. 178, No. 11. – P. 1451–1457. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.3931
- Lavecchia A., Di Giovanni C. Virtual screening strategies in drug discovery: a critical review // *Curr Med Chem.* – 2013. – Vol. 20, No. 23. – P. 2839–2860. DOI: 10.2174/09298673113209990001
- Berdigaliyev N., Aljofan M. An overview of drug discovery and development. *Future Med Chem.* – 2020. – Vol. 12, No. 10. – P. 939–947. DOI: 10.4155/fmc-2019-0307
- Vamathevan J., Clark D., Czodrowski P., Dunham I., Ferran E., Lee G., Li B., Madabhushi A., Shah P., Spitzer M., Zhao S. Applications of machine learning in drug discovery and development // *Nat Rev Drug Discov.* – 2019. – Vol. 18, No. 6. – P. 463–477. DOI: 10.1038/s41573-019-0024-5
- Markel U., Essani K.D., Besirlioglu V., Schiffels J., Streit W.R., Schwaneberg U. Advances in ultrahigh-throughput screening for directed enzyme evolution // *Chem Soc Rev.* – 2020. – Vol. 49, No. 1. – P. 233–262. DOI: 10.1039/c8cs00981c
- Robertson M.J., Meyerowitz J.G., Skiniotis G. Drug discovery in the era of cryo-electron microscopy // *Trends Biochem Sci.* – 2022. – Vol. 47, No. 2. – P. 124–135. DOI: 10.1016/j.tibs.2021.06.008
- Parvathaneni V., Kulkarni N.S., Muth A., Gupta V. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process // *Drug Discov Today.* – 2019. – Vol. 24, No. 10. – P. 2076–2085. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.06.014
- Mignani S., Huber S., Tomás H., Rodrigues J., Majoral J.P. Why and how have drug discovery strategies in pharma changed? What are the new mindsets? // *Drug Discov Today.* – 2016. – Vol. 21, No. 2. – P. 239–249. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.09.007
- Paul D., Sanap G., Shenoy S., Kalyane D., Kalia K., Tekade R.K. Artificial intelligence in drug discovery and development // *Drug Discov Today.* – 2021. – Vol. 26, No. 1. – P. 80–93. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.10.010
- Shih H.P., Zhang X., Aronov A.M. Drug discovery effectiveness from the standpoint of therapeutic mechanisms and indications // *Nat Rev Drug Discov.* – 2018. – Vol. 17, No. 1. – P. 19–33. DOI: 10.1038/nrd.2017.194
- He X., Hui Z., Xu L., Bai R., Gao Y., Wang Z., Xie T., Ye X.Y. Medicinal chemistry updates of novel HDACs inhibitors (2020 to present) // *Eur J Med Chem.* – 2022. – Vol. 227. – Art. ID: 113946. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113946
- Geronikaki A. Recent trends in enzyme inhibition and activation in drug design // *Molecules.* – 2020. – Vol. 26, No. 1. – Art. ID: 17. DOI: 10.3390/molecules26010017
- Wooller S.K., Benstead-Hume G., Chen X., Ali Y., Pearl F.M.G. Bioinformatics in translational drug discovery // *Biosci Rep.* – 2017. – Vol. 37, No. 4. – Art. ID: BSR20160180. DOI: 10.1042/BSR20160180
- Carden C.P., Sarker D., Postel-Vinay S., Yap T.A., Attard G., Banerji U., Garrett M.D., Thomas G.V., Workman P., Kaye S.B., de Bono J.S. Can molecular biomarker-based patient selection in Phase I trials accelerate anticancer drug development? // *Drug Discov Today.* – 2010. – Vol. 15, No. 3–4. – P. 88–97. DOI: 10.1016/j.drudis.2009.11.006
- Hauser A.S., Attwood M.M., Rask-Andersen M., Schiöth H.B., Gloriam D.E. Trends in GPCR drug discovery: new agents, targets and indications // *Nat Rev Drug Discov.* – 2017. – Vol. 16, No. 12. – P. 829–842. DOI: 10.1038/nrd.2017.178
- MacLean F. Knowledge graphs and their applications in drug discovery // *Expert Opin Drug Discov.* – 2021. – Vol. 16, No. 9. – P. 1057–1069. DOI: 10.1080/17460441.2021.1910673
- Arrowsmith J. Trial watch: Phase II failures: 2008–2010 // *Nat Rev Drug Discov.* – 2011. – Vol. 10, No. 5. – P. 328–329. DOI: 10.1038/nrd3439
- Differding E. Trends in drug discovery over five decades – The European Federation for Medicinal Chemistry International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMIC) // *ChemMedChem.* – 2020. – Vol. 15, No. 24. – P. 2352–2358. DOI: 10.1002/cmdc.202000840

21. Kinch M.S. An analysis of FDA-approved drugs for oncology // *Drug Discov Today*. – 2014. – Vol. 19, No. 12. – P. 1831–1835. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.08.007
22. Kesselheim A.S., Hwang T.J., Franklin J.M. Two decades of new drug development for central nervous system disorders // *Nat Rev Drug Discov*. – 2015. – Vol. 14, No. 12. – P. 815–816. DOI: 10.1038/nrd4793
23. Fordyce C.B., Roe M.T., Ahmad T., Libby P., Borer J.S., Hiatt W.R., Bristow M.R., Packer M., Wasserman S.M., Braunstein N., Pitt B., DeMets D.L., Cooper-Arnold K., Armstrong P.W., Berkowitz S.D., Scott R., Prats J., Galis Z.S., Stockbridge N., Peterson E.D., Califf R.M. Cardiovascular drug development: is it dead or just hibernating? // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 65, No. 15. – P. 1567–1582. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.016
24. Velmurugan D., Pachaiappan R., Ramakrishnan C. Recent trends in drug design and discovery // *Curr Top Med Chem*. – 2020. – Vol. 20, No. 19. – P. 1761–1770. DOI: 10.2174/1568026620666200622150003
25. Yang X., Wang Y., Byrne R., Schneider G., Yang S. Concepts of artificial intelligence for computer-assisted drug discovery // *Chem Rev*. – 2019. – Vol. 119, No. 18. – P. 10520–10594. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00728
26. Jiménez-Luna J., Grisoni F., Weskamp N., Schneider G. Artificial intelligence in drug discovery: recent advances and future perspectives // *Expert Opin Drug Discov*. – 2021. – Vol. 16, No. 9. – P. 949–959. DOI: 10.1080/17460441.2021.1909567
27. Beneke F., Mackenrodt M.O. Artificial Intelligence and Collusion // *IIC 50*. – 2019. – P. 109–134. DOI: 10.1007/s40319-018-00773-x
28. Steels L., Brooks R. (ed.). *The artificial life route to artificial intelligence: Building embodied, situated agents*. – UK: Taylor & Francis Group, 2018. – 296 p.
29. Bielecki A. *Models of neurons and perceptrons: selected problems and challenges*. – Germany: Springer International Publishing, 2018. – 156 p.
30. Tekade R.K. *The future of pharmaceutical product development and research*. – Netherlands: Academic Press, 2020. – 976 p.
31. Paul S.M., Mytelka D.S., Dunwiddie C.T., Persinger C.C., Munos B.H., Lindborg S.R., Schacht A.L. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge // *Nat Rev Drug Discov*. – 2010. – Vol. 9, No. 3. – P. 203–214. DOI: 10.1038/nrd3078
32. Gupta R., Srivastava D., Sahu M., Tiwari S., Ambasta R.K., Kumar P. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery // *Mol Divers*. – 2021. – Vol. 25, No. 3. – P. 1315–1360. DOI: 10.1007/s11030-021-10217-3
33. Zhu H. Big data and artificial intelligence modeling for drug discovery // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. – 2020. – Vol. 60. – P. 573–589. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023324
34. Vatansever S., Schlessinger A., Wacker D., Kaniskan H.Ü., Jin J., Zhou M.M., Zhang B. Artificial intelligence and machine learning-aided drug discovery in central nervous system diseases: State-of-the-arts and future directions // *Med Res Rev*. – 2021. – Vol. 41, No. 3. – P. 1427–1473. DOI: 10.1002/med.21764
35. You Y., Lai X., Pan Y., Zheng H., Vera J., Liu S., Deng S., Zhang L. Artificial intelligence in cancer target identification and drug discovery // *Signal Transduct Target Ther*. – 2022. – Vol. 7, No. 1. – Art. ID: 156. DOI: 10.1038/s41392-022-00994-0
36. Ciallella H.L., Zhu H. Advancing computational toxicology in the big data era by artificial intelligence: data-driven and mechanism-driven modeling for chemical toxicity // *Chem Res Toxicol*. – 2019. – Vol. 32, No. 4. – P. 536–547. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.8b00393
37. Hessler G., Baringhaus K.H. Artificial intelligence in drug design // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23, No. 10. – Art. ID: 2520. DOI: 10.3390/molecules23102520
38. Mak K.K., Pichika M.R. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects // *Drug Discov Today*. – 2019. – Vol. 24, No. 3. – P. 773–780. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.11.014
39. Brown N. *In silico medicinal chemistry: computational methods to support drug design*. – UK: Royal Society of Chemistry, 2015. – 232 p.
40. Sellwood M.A., Ahmed M., Segler M.H., Brown N. Artificial intelligence in drug discovery // *Future Med Chem*. – 2018. – Vol. 10, No. 17. – P. 2025–2028. DOI: 10.4155/fmc-2018-0212
41. Pereira J.C., Caffarena E.R., Dos Santos C.N. Boosting docking-based virtual screening with deep learning // *J Chem Inf Model*. – 2016. – Vol. 56, No. 12. – P. 2495–2506. DOI: 10.1021/acs.jcim.6b00355
42. Firth N.C., Atrash B., Brown N., Blagg J. MOARF, an integrated workflow for multiobjective optimization: implementation, synthesis, and biological evaluation // *J Chem Inf Model*. – 2015. – Vol. 55, No. 6. – P. 1169–1180. DOI: 10.1021/acs.jcim.5b00073
43. Carpenter K.A., Huang X. Machine learning-based virtual screening and its applications to Alzheimer's drug discovery: a review // *Curr Pharm Des*. – 2018. – Vol. 24, No. 28. – P. 3347–3358. DOI: 10.2174/1381612824666180607124038
44. Patel L., Shukla T., Huang X., Ussery D.W., Wang S. Machine learning methods in drug discovery // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, No. 22. – Art. ID: 5277. DOI: 10.3390/molecules25225277
45. Zhang L., Tan J., Han D., Zhu H. From machine learning to deep learning: progress in machine intelligence for rational drug discovery // *Drug Discov Today*. – 2017. – Vol. 22, No. 11. – P. 1680–1685. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.08.010
46. de Oliveira T.M., van Beek L., Shilliday F., Debreczeni J.É., Phillips C. Cryo-EM: the resolution revolution and drug discovery // *SLAS Discov*. – 2021. – Vol. 26, No. 1. – P. 17–31. DOI: 10.1177/2472555220960401
47. Renaud J.P., Chari A., Ciferri C., Liu W.T., Rémy H.W., Stark H., Wiesmann C. Cryo-EM in drug discovery: achievements, limitations and prospects // *Nat Rev Drug Discov*. – 2018. – Vol. 17, No. 7. – P. 471–492. DOI: 10.1038/nrd.2018.77
48. Saur M., Hartshorn M.J., Dong J., Reeks J., Bunkoczi G., Jhoti H., Williams P.A. Fragment-based drug discovery using cryo-EM // *Drug Discov Today*. – 2020. – Vol. 25, No. 3. – P. 485–490. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.12.006
49. Van Drie J.H., Tong L. Cryo-EM as a powerful tool for drug discovery // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2020. – Vol. 30, No. 22. – Art. ID: 127524. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127524
50. Kale M.A., Shamkuwar P.B., Mourya V.K., Deshpande A.B., Shelke P.A. Drug repositioning: a unique approach to refurbish drug discovery // *Curr Drug Discov Technol*. – 2022. – Vol. 19, No. 1. – Art. ID: e140122192307. DOI: 10.2174/1570163818666210316114331
51. Jourdan J.P., Bureau R., Rochais C., Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview // *J Pharm Pharmacol*. – 2020. – Vol. 72, No. 9. – P. 1145–1151. DOI: 10.1111/jphp.13273

52. Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? // *Nature*. – 2016. – Vol. 534, No. 7607. – P. 314–316. DOI: 10.1038/534314
53. Naylor D.M., Kauppi D.M., Schonfeld J.M. Therapeutic drug repurposing, repositioning and rescue. *Drug Discovery*. – 2015. – Vol. 57. – P. 1–16. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.researchgate.net/profile/Stephen-Naylor-2/publication/282951546_Therapeutic_drug_repurposing_repositioning_and_rescue_Part_II_Business_review/links/568c102208ae71d5cd04abdc/Therapeutic-drug-repurposing-repositioning-and-rescue-Part-II-Business-review.pdf
54. Dudley J., Berliocchi L. (ed.). *Drug repositioning: approaches and applications for neurotherapeutics*. – USA: CRC press, 2017. – 313 p.
55. Langhans S.A. Three-dimensional in vitro cell culture models in drug discovery and drug repositioning // *Front Pharmacol*. – 2018. – Vol. 9. – Art. ID: 6. DOI: 10.3389/fphar.2018.00006
56. Meo S.A., Bukhari I.A., Akram J., Meo A.S., Klonoff D.C. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2021. – Vol. 25, No. 3. – P. 1663–1669. DOI: 10.26355/eurev.202102_24877
57. Patel R., Kaki M., Potluri V.S., Kahar P., Khanna D. A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson // *Hum Vaccin Immunother*. – 2022. – Vol. 18, No. 1. – Art. ID: 2002083. DOI: 10.1080/21645515.2021.2002083
58. Xia X. Detailed dissection and critical evaluation of the Pfizer/BioNTech and Moderna mRNA vaccines // *Vaccines (Basel)*. – 2021. – Vol. 9, No. 7. – Art. ID: 734. DOI: 10.3390/vaccines9070734
59. Au L., Larkin J., Turajlic S. Relatlimab and nivolumab in the treatment of melanoma // *Cell*. – 2022. – Vol. 185, No. 26. – P. 4866–4869. DOI: 10.1016/j.cell.2022.12.003
60. Chen X.Y., Li Y.D., Xie Y., Cao L.Q., Ashby C.R. Jr, Zhao H., Chen Z.S. Nivolumab and relatlimab for the treatment of melanoma // *Drugs Today (Barc)*. – 2023. – Vol. 59, No. 2. – P. 91–104. DOI: 10.1358/dot.2023.59.2.3509756
61. Amaria R.N., Postow M., Burton E.M., Tetzlaff M.T., Ross M.I., Torres-Cabala C., Glitza I.C., Duan F., Milton D.R., Busam K., Simpson L., McQuade J.L., Wong M.K., Gershenwald J.E., Lee J.E., Goepfert R.P., Keung E.Z., Fisher S.B., Betof-Warner A., Shoushtari A.N., Callahan M., Coit D., Bartlett E.K., Bello D., Momtaz P., Nicholas C., Gu A., Zhang X., Korivi B.R., Patnana M., Patel S.P., Diab A., Lucci A., Prieto V.G., Davies M.A., Allison J.P., Sharma P., Wargo J.A., Ariyan C., Tawbi H.A. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma // *Nature*. – 2022. – Vol. 611, No. 7934. – P. 155–160. DOI: 10.1038/s41586-022-05368-8
62. Tawbi H.A., Schadendorf D., Lipson E.J., Ascierto P.A., Matamala L., Castillo Gutiérrez E., Rutkowski P., Gogas H.J., Lao C.D., De Menezes J.J., Dalle S., Arance A., Grob J.J., Srivastava S., Abaskharoun M., Hamilton M., Keidel S., Simonsen K.L., Sobiesk A.M., Li B., Hodi F.S., Long G.V. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in untreated advanced melanoma // *N Engl J Med*. – 2022. – Vol. 386, No. 1. – P. 24–34. DOI: 10.1056/NEJMoa2109970
63. Diaz R.J., Ali S., Qadir M.G., De La Fuente M.I., Ivan M.E., Komotar R.J. The role of bevacizumab in the treatment of glioblastoma // *J Neurooncol*. – 2017. – Vol. 133, No. 3. – P. 455–467. DOI: 10.1007/s11060-017-2477-x
64. Halmos B., Burke T., Kalyvas C., Vandormael K., Frederickson A., Piperdi B. Pembrolizumab+chemotherapy versus atezolizumab+chemotherapy+/-bevacizumab for the first-line treatment of non-squamous NSCLC: A matching-adjusted indirect comparison // *Lung Cancer*. – 2021. – Vol. 155. – P. 175–182. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.03.020
65. Li M., Kroetz D.L. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding // *Pharmacol Ther*. – 2018. – Vol. 182. – P. 152–160. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.012
66. Rosen L.S., Jacobs I.A., Burkes R.L. Bevacizumab in colorectal cancer: current role in treatment and the potential of biosimilars // *Target Oncol*. – 2017. – Vol. 12, No. 5. – P. 599–610. DOI: 10.1007/s11523-017-0518-1
67. Garcia J., Hurwitz H.I., Sandler A.B., Miles D., Coleman R.L., Deurloo R., Chinot O.L. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook // *Cancer Treat Rev*. – 2020 Jun. – Vol. 86. – Art. ID: 102017. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102017
68. Keam S.J. Mavacamten: First Approval // *Drugs*. – 2022. – Vol. 82, No. 10. – P. 1127–1135. DOI: 10.1007/s40265-022-01739-7
69. Langley P.C. Concerns with patient reported outcome measurement and value claims for therapy response: the case of mavacamten and symptomatic hypertrophic cardiomyopathy (SHCM) // *Innov Pharm*. – 2022. – Vol. 13, No. 2. – Art. ID: 10.24926/iip.v13i2.4861. DOI: 10.24926/iip.v13i2.4861
70. Kent C.N., Park C., Lindsley C.W. Classics in chemical neuroscience: baclofen // *ACS Chem Neurosci*. – 2020. – Vol. 11, No. 12. – P. 1740–1755. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00254
71. McCormick Z.L., Chu S.K., Binler D., Neudorf D., Mathur S.N., Lee J., Marciniak C. Intrathecal versus oral Baclofen: a matched cohort study of spasticity, pain, sleep, fatigue, and quality of life // *PM R*. – 2016. – Vol. 8, No. 6. – P. 553–562. DOI: 10.1016/j.pmrj.2015.10.005
72. Romito J.W., Turner E.R., Rosener J.A., Coldiron L., Udipi A., Nohrn L., Tausiani J., Romito B.T. Baclofen therapeutics, toxicity, and withdrawal: A narrative review // *SAGE Open Med*. – 2021. – Vol. 9. – Art. ID: 20503121211022197. DOI: 10.1177/20503121211022197
73. Chavda V.P., Ajabiya J., Teli D., Bojarska J., Apostolopoulos V. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, No. 13. – Art. ID: 4315. DOI: 10.3390/molecules27134315
74. Gettman L. New Drug: Tirzepatide (Mounjaro™) // *Sr Care Pharm*. – 2023. – Vol. 38, No. 2. – P. 50–62. DOI: 10.4140/TCP.n.2023.50
75. Syed Y.Y. Tirzepatide: first approval // *Drugs*. – 2022. – Vol. 82, No. 11. – P. 1213–1220. DOI: 10.1007/s40265-022-01746-8
76. Bieber T., Simpson E.L., Silverberg J.I., Taçi D., Paul C., Pink A.E., Kataoka Y., Chu C.Y., DiBonaventura M., Rojo R., Antinew J., Ionita I., Sinclair R., Forman S., Zdybski J., Biswas P., Malhotra B., Zhang F., Valdez H. Abrocitinib versus placebo or Dupilumab for atopic dermatitis // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384, No. 12. – P. 1101–1112. DOI: 10.1056/NEJMoa2019380
77. Deeks E.D., Duggan S. Abrocitinib: first approval // *Drugs*. – 2021. – Vol. 81, No. 18. – P. 2149–2157. DOI: 10.1007/s40265-021-01638-3
78. Reich K., Thyssen J.P., Blauvelt A., Eyerich K., Soong W., Rice Z.P., Hong H.C., Katoh N., Valenzuela F.,

- DiBonaventura M., Bratt T.A., Zhang F., Clibborn C., Rojo R., Valdez H., Kerkmann U. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial // *Lancet*. – 2022. – Vol. 400, No. 10348. – P. 273–282. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01199-0
79. Narayan V.M., Dinney C.P.N. Intravesical gene therapy // *Urol Clin North Am*. – 2020. – Vol. 47, No. 1. – P. 93–101. DOI: 10.1016/j.ucl.2019.09.011
80. Lee A. Nadofaragene Firadenovec: first approval // *Drugs*. – 2023. – Vol. 83, No. 4. – P. 353–357. DOI: 10.1007/s40265-023-01846-z
81. Eichler F., Duncan C., Musolino P.L., Orchard P.J., De Oliveira S., Thrasher A.J., Armant M., Dansereau C., Lund T.C., Miller W.P., Raymond G.V., Sankar R., Shah A.J., Sevin C., Gaspar H.B., Gissen P., Amartino H., Bratkovic D., Smith N.J.C., Paker A.M., Shamir E., O'Meara T., Davidson D., Aubourg P., Williams D.A. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 377, No. 17. – P. 1630–1638. DOI: 10.1056/NEJMoa1700554
82. Ma C.Y., Li C., Zhou X., Zhang Z., Jiang H., Liu H., Chen H.J., Tse H.F., Liao C., Lian Q. Management of adrenoleukodystrophy: From pre-clinical studies to the development of new therapies // *Biomed Pharmacother*. – 2021. – Vol. 143. – Art. ID: 112214. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112214

АВТОРЫ

Куркин Денис Владимирович – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; директор научно-образовательного института «Институт фармации им. Н.П. Кравкова», ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

Морковин Евгений Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией нейропсихофармакологии НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7119-3546. E-mail: e.i.morkovin@gmail.com

Бакулин Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4694-3066. E-mail: mbfdoc@gmail.com

Горбунова Юлия Васильевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: yvgorbunova@yandex.ru

Колосов Юрий Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по учебной работе научно-образовательного института «Институт фармации им. Н.П. Кравкова», ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1506-2565. E-mail: tronk79@gmail.com

Джавахян Марина Аркадьевна – доктор фармацевтических наук, доцент, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР); заместитель директора по разработке и внедрению научно-образовательного института «Институт фармации им. Н.П. Кравкова», ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2673-6203. E-mail: akorovamarina13@mail.ru

Макаренко Игорь Евгеньевич – кандидат медицинских наук, руководитель медицинского департамента, ЗАО «Фарм-Холдинг»; научный сотрудник ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2308-0608. E-mail: Igor.Makarenko@geropharm.com

Драй Роман Васильевич – кандидат медицинских наук, директор, ЗАО «Фарм-Холдинг». ORCID ID: 0000-0003-4594-6097. E-mail: roman.drai@geropharm.com

Заборовский Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7923-9916. E-mail: azabor@mail.ru

Шаталова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7311-4549. E-mail: shov_med@mail.ru

Стрыгин Андрей Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6997-1601. E-mail: drumsav@mail.ru

Петров Владимир Иванович – доктор биологических наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; директор НЦИЛС ВолгГМУ; главный внештатный специалист-клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

Плетень Анатолий Петрович – доктор биологических наук, профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: pleatol@mail.ru

Прокопов Алексей Александрович – доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0099-3690. E-mail: pral@mail.ru

Татаренко-Козмина Татьяна Юрьевна – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии с основами клеточной и молекулярной биотехнологии НОИ «Клиническая медицина им. Н.А. Семашко», ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0009-0000-8569-9209. E-mail: kosmtina025@gmail.com