

Методологические подходы к проведению фармакологических исследований

Methodological approaches to conducting pharmacological studies

Ляшев А.Ю.

Младший научный сотрудник лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины. Курский государственный медицинский университет.

e-mail: andr.liashev@yandex.ru

Liashev A.Yu.

Junior scientific researcher of the Laboratory of Preclinical Research of Research Institution of Experimental Medicine. Kursk State Medical University.

e-mail: andr.liashev@yandex.ru

Маль Г.С.

Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. Курский государственный медицинский университет.

e-mail: malgs@kursksmu.net

Mal G.S.

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pharmacology Chair. Kursk State Medical University.

e-mail: malgs@kursksmu.net

Пыжова О.В.

Канд. филос. наук, доцент, доцент кафедры философии. Курский государственный медицинский университет.

e-mail: pyzhovaov@kursksmu.net

Pyzhova O.V.

Candidate of Philosophical Sciences, Associate Professor of the Department of Philosophy. Kursk State Medical University

e-mail: pyzhovaov@kursksmu.net

Аннотация

В статье рассматривается специфика методологических подходов к проведению фармакологических исследований, рассмотрены особенности организации доклинических исследований новых фармакологических препаратов, задачей которых является анализ фармакологической активности, фармакокинетических и токсикологических свойств действующего вещества и лекарственной формы. В статье подчеркивается, что развитие медицинской науки, внедрение новых методов лечения заболеваний человека настоятельно требуют поиска новых эффективных фармакологических препаратов. Учитывая социальную значимость этой сферы, ее этико-правовое регулирование государством является неотъемлемой частью успешного развития на благо общества.

Ключевые слова: методология; фармакология; доклинические и клинические исследования; лекарственные препараты; комбинированные препараты.

Abstract

The article discusses the specifics of methodological approaches to pharmacological studies, considers the peculiarities of organizing preclinical studies of new pharmacological preparations, the task of which is to analyze the pharmacological activity, pharmacokinetic and toxicological properties of the active substance and the dosage form. The article emphasizes that the development of medical science, the introduction of new methods of treating human diseases strongly require the search for new effective pharmacological drugs. Taking into consideration the social significance of the problem under discussion, it goes without saying that ethical and legal regulation of this sphere by the state is an integral part of the successful development for the benefit of the society.

Keywords: methodology; pharmacology; preclinical and clinical studies; medications; combination drugs.

Бурное развитие современной науки остро ставит вопрос соответствия общих принципов научной методологии достигнутому уровню фундаментальных и прикладных исследований. В настоящее время сложилась универсальная структура методологического анализа научного процесса, которая включает 3 уровня: 1) общая методология науки, включающая философские и общенаучные методы познания; 2) частная методология родственных наук, использующая философские, общенаучные и частные методы познания; 3) методология конкретной науки, применяющая философские, общенаучные, частные и специальные методы познания [1, с. 280]. Задача методологии состоит в систематизации всего объема накопленного научного знания, а также в создании условий для разработки эффективных и перспективных направлений исследований. Точное понимание методологического аппарата научного исследования позволяет успешно применять понятийно-категориальную систему науки, принципы организации и выполнения научного исследования, определять его стратегию и конкретные методы, необходимые для достижения цели и решения задач, поставленных в исследовании. Строгое соблюдение методологических принципов в научных исследованиях не только придает объективности и доказательности полученным фактам, но и отражает объект, предмет, задачи исследования, совокупность исследовательских средств, отражает динамику исследования в процессе решения его задач [5, с. 14-15]. Научная методология, как и вся сфера познания, находится в постоянном динамическом развитии, изменяясь и совершенствуясь на разных исторических этапах.

Современную фармакологию можно рассматривать как определенный комплекс науки, в который активно вовлечен человек и как исследователь, и как объект. При этом фармакология использует в своем арсенале весь спектр научных методов: анализ, синтез, абстрагирование, обобщение, индукция, дедукция, аналогия, моделирование [6, с. 33].

Фармакологические исследования на доклиническом и клиническом этапах представляют собой в методологическом плане совокупность фундаментальных и прикладных разработок, имеющих важное социальное значение, поскольку позволяют получить новые лекарственные препараты, улучшающие качество жизни пациентов. Особенностью научных исследований в фармакологии являются жесткие принципы государственного правового и этического регулирования, которые постоянно развиваются. Такие исследования имеют четкую, отлаженную структуру, включающую проведение доклинических и клинических исследований.

Доклинические исследования нового фармакологического препарата являются первым этапом, предшествующим клиническим, и включают эксперименты, выполняемые на различных моделях *in vivo* и *in vitro* [2, с. 42]. Основные задачи доклинического этапа изучения лекарственных средств – анализ фармакологической активности, фармакокинетических и токсикологических свойств действующего вещества и лекарственной формы. Фармакодинамические исследования включают изучение биохимического и физиологического действия на организм разрабатываемого препарата и состоят обычно из следующих этапов: 1) первичная и вторичная фармакодинамика, в том числе, сравнительный анализ действия известных препаратов из той же группы; 2) фармакологическая безопасность; 3) фармакологическое взаимодействие с другими лекарственными средствами [10].

Под первичной фармакодинамикой понимают исследование специфической фармакологической активности и механизма основного фармакологического действия, т.е. терапевтической эффективности лекарственного средства [8]. Разнообразие методологических подходов к изучению первичной фармакодинамики обусловлено многообразием существующих групп лекарственных препаратов: гипотензивные, противосудорожные, анальгетические и т.д. При выполнении скрининговых исследований изучение первичной фармакодинамики включает использование наиболее простых методов *in vivo* и *in vitro*. Определению адекватной дозы потенциального лекарственного препарата помогает изучение острой токсичности. После завершения таких экспериментов следует корректно провести выбор наиболее перспективных соединений, их эффективные дозы и способы введения.

При углубленном исследовании активности потенциального лекарственного средства определяют среднеэффективную дозу, терапевтический индекс, проводят сравнительные эксперименты с позитивным контролем, т.е. стандартными препаратами для лечения исследуемой патологии в адекватной дозе.

Вторичная фармакодинамика подразумевает исследование действия препарата на чувствительные мишени, не связанные с реализацией основного фармакологического эффекта [7, с. 142]. Программа изучения этого раздела не является стандартной и может значительно изменяться при анализе веществ различных групп. В Российской Федерации общепринятым алгоритмом является исследование специфической фармакологической активности, а также изучение общей фармакологической активности, влияния на центральную нервную, сердечно-сосудистую и дыхательную системы [7, с. 141].

Целью фармакокинетических исследований является изучение степени и скорости адсорбции, биоэквивалентности и биодоступности, распределения вещества в организме, включая его связь с белками крови, прохождения через плаценту, метаболизма, экскреции, в том числе способности выделяться с грудным молоком [10].

Фундаментальным требованием безопасности лекарственного препарата является исследование его острой токсичности, как при однократном введении, так и при многократном в течение короткого промежутка времени, обычно 24 часов. Следующим этапом проверки безопасности препарата является анализ хронической токсичности при многократном введении исследуемого вещества. При планировании таких исследований опираются на известные данные об органах-мишенях, диапазоне доз, способах и длительности введения [9].

Важным этапом совершенствования фармакологических исследований стала разработка в семидесятых годах прошлого века понятия «надлежащая клиническая практика (GCP)» [3, с. 20]. К концу двадцатого века подобные положения о надлежащей клинической практике сложились во всех странах с

развитой фармакологической промышленностью. В Российской Федерации эта сфера регулируется законом «Об обращении лекарственных средств» и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». Существующая международная и национальная этико-правовая база нормативных документов достаточно полно регулирует сферу доклинического и, прежде всего, клинического испытания новых лекарственных препаратов, что не отменяет, однако, необходимости ее дальнейшего совершенствования.

При проведении клинических исследований фармакологических субстанций исследователям надлежит руководствоваться «Общими принципами проведения клинических исследований», которые были приняты Международной конференцией по гармонизации технических требований по регистрации лекарственных препаратов для использования у человека. Этот документ определяет основные этапы проведения клинических исследований лекарственных препаратов и определяет задачи каждого из них.

На первом этапе необходимо привести результаты выполненных ранее доклинических или клинических экспериментов, подтверждающих безопасность применения данного лекарственного средства у людей. В руководстве специально подчеркивается, что защита субъекта исследования является обязанностью исполнителей, спонсоров, экспертного совета и независимого этического комитета, ответственных за выполнение исследования.

На основании ранее проведенных доклинических исследований необходимо четко определить ряд параметров клинических экспериментов, среди которых: 1) исследуемое заболевание или состояние; 2) свойства лекарственной субстанции; 3) длительность применения, курсовая доза и способ введения пациентам.

Клиническое испытание нового лекарственного препарата всегда начинается с изучения его безопасности. При этом на основании данных доклинических исследований происходит выбор начальной дозы и длительности применения препарата для определения его физиологических и токсикологических эффектов. В дальнейшем изучаются его фармакокинетика и фармакодинамика, включающие механизм действия, взаимосвязи доза-эффект, сравнительное исследование эффективности препарата при различных путях введения, изучение адсорбции, распределения в организме, метаболизма и путей выведения [3, с. 21].

В последние годы наблюдается устойчивый интерес и ученых, и представителей фармацевтической промышленности к разработке комбинированных лекарственных препаратов, содержащих 2 и более действующих вещества [4, с. 15]. Разработчики таких препаратов ожидают, что комбинированные средства проявляют большую эффективность, более удобны в применении по сравнению с традиционными средствами [11]. Основные требования, предъявляемые к новым комбинированным препаратам, включают следующие положения: 1) содержать фиксированную обоснованную теоретическую комбинацию лекарственных средств; 2) обладать популярностью на фармацевтическом рынке. Главная задача разработчиков комбинированных препаратов состоит в определении конкретного перечня показаний, при которых может использоваться предлагаемое средство.

Содержание предрегистрационного исследования комбинированного препарата в большой степени определяется группой, к которой такое соединение может быть отнесено: референсный, воспроизведенный, биологический, биоаналоговый, гомеопатический, растительный лекарственный препарат. Наиболее перспективным методом анализа нового комбинированного препарата является проведение рандомизированного, сравнительного, клинического исследования III фазы в целевой группе пациентов. Выбор правильной стратегии

исследования нового комбинированного средства необходим для его успешной регистрации в Российской Федерации.

Таким образом, анализ методологии фармакологических исследований позволяет сделать вывод, что они включают всю полноту методов, присущих современной науке от специальных фармакологических к общенаучным, присущим разным сферам научного познания, и всеобщим, в первую очередь диалектическому. При этом основные свойства научного метода, а именно: детерминированность, ясность, эффективность, направленность, плодотворность, экономичность, эвристичность и однозначность, очевидны как на отдельных этапах, так и в целостном фармакологическом исследовании. Проведенный анализ методологии изучения новых лекарственных препаратов позволяет сформулировать ряд особенностей, присущих такому типу фармакологических исследований: 1) жесткая этико-правовая регламентация указанной сферы; 2) нормативно закреплённая последовательность и объём проводимых исследований; 3) возможность перехода к новому этапу изучения препарата только после корректного завершения предыдущего во всей его полноте.

Литература

1. Ануфриева А.Г.. Методы и методология научного познания [Текст] / А.Г. Ануфриева, К.А. Головин, А.Б. Копылов // Известия Тульского государственного университета. Технические науки.- 2021.- Вып. 11.- С. 279-283. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-i-metodologiya-nauchnogo-poznaniya/viewer>.
2. Васильев А.Н. Качественные доклинические исследования – необходимый этап разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов [Текст] / А.Н. Васильев // Антибиотики и химиотерапия.- 2012.- Т. 57.- № 1-2.- С. 41-49. URL: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/421>.
- 3, Васильев А.Н., Клинические исследования. Методология разработки и принципы проведения [Текст] / А.Н. Васильев, Р.Р. Ниязов, Е.Ю. Парфенова и др. // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.- 2012.- №4.- С. 19-25. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-issledovaniya-metodologiya-razrabotki-i-printsipy-provedeniya/viewer>.
4. Добровольский А.В. Подходы к клинической разработке комбинированных препаратов в Российской Федерации и Европейском экономическом союзе с учетом требований действующего законодательства [Текст] / А.В. Добровольский // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.- 2019.- Т. 9. - № 1.- С. 14-27. URL: <https://www.vedomostincesmp.ru/jour/article/view/208>.
5. Едророва В.Н. Методы, методология и логика научных исследований [Текст] / В.Н. Едророва, В.О. Овчаров // Экономический анализ: теория и практика.- 2013.- № 9(312).- С. 14-23. URL: <https://www.finizdat.ru/journal/analiz/detail.php?ID=55538>.
6. Едророва В.Н. Система методов в научных исследованиях [Текст] / В.Н. Едророва, В.О. Овчаров // Экономический анализ: теория и практика.- 2013.- № 10(313).- С. 33-47. URL: <https://www.finizdat.ru/journal/analiz/detail.php?ID=55642>.
7. Енгальчева Г.Н. Экспертная оценка доклинических исследований первичной и вторичной фармакодинамики лекарственных средств [Текст] / Г.Н. Енгальчева, Р.Д. Сябаев, Д.В. Горячев, Ю.В. Олефир // Ведомости Научного центра

- экспертизы средств медицинского применения.- 2018.- Т. 8.- № 3.- С. 138-144.
URL: <https://www.vedomostincesmp.ru/jour/article/view/174/168>.
8. Руководство по экспертизе лекарственных средств для медицинского применения. М: ГОЭТАР. 2022. 164 с. URL: <https://www.regmed.ru/upload/iblock/eee/ni9gqb04jn1c4qwatet0w1xofb8fli0w/%D0%A0%D1%83%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%20%D0%BF%D0%BE%20%D1%8D%D0%BA%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B8%D0%B7%D0%B5%20%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D1%85%20%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%20%D0%B4%D0%BB%D1%8F%20%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BE%20%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F.pdf>.
 9. Guidelines on Repeated Dose Toxicity. Committee on Human Medicinal Products (CPMP/CWP/1042/99 Rev 1 Corr*. [Электронный ресурс] URL: http://www.ema.europa.eu/docx/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500079536_pdf (дата обращения 29.11.2011).
 10. The Common Technical Document of the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety – M45(R2). Nonclinical overview and nonclinical summaries of module 2 organization of module 4. [Электронный ресурс]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public/Website/ICH_Products/CTD/M4_R2_Safety/M45_R2_pdf (дата обращения 28.11.2011).
 11. Vrijens B. Current situation of medication adherence in hypertension [Текст] / B. Vrijens, S. Antoniou, M. Burnier et al. // Frontiers in Pharmacology.- 2018.- Vol. 100.- N 8. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2017.00100/full>.