

Фармакология как основа междисциплинарного подхода в комплексной оценке лекарственных средств

Г.Н. Гильдеева¹, А.В. Белостоцкий¹, Д.М. Андреева¹, В.И. Юрков²

¹Первый Московский государственный медицинский университет
им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет);

Российская Федерация, 119048, Москва, Трубецка ул., д. 8, стр. 2

²ООО «Медикал Девелопмент Эдженси»;

Российская Федерация, 121096, Москва, ул. Василисы Кожиной, д. 1

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гильдеева Гелия Нязыфовна – профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, доктор фармацевтических наук. *Тел.:* +7 (495) 748-87-77. *E-mail:* gilgeln@gmail.com

Белостоцкий Андрей Викторович – заведующий кафедрой организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова Минздрава России, доктор медицинских наук. *Тел.:* +7 (495) 656-27-17. *E-mail:* info@uao.mosgorzdrav.ru

Андреева Дилбар Махмудовна – профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова, доктор фармацевтических наук. *Тел.:* +7 (903) 729-98-39. *E-mail:* kafcd@mail.ru

Юрков Владимир Игоревич – медицинский советник ООО «Медикал Девелопмент Эдженси», кандидат биологических наук. *Тел.:* +7 (985) 360-85-37. *E-mail:* vy@mda-cro.com

РЕЗЮМЕ

Междисциплинарность – термин, выражающий интегративный характер современного этапа научного познания. На различных этапах истории фармакологической науки ее изменения существенно определяются сложным взаимодействием процессов дифференциации – распада единой, единой и целостной системы на ряд относительно автономных областей и интеграции – объединения ранее самостоятельных предметных сфер, возникновение «синтетических» дисциплин. Фармакология – наука о лекарственных средствах включает теоретический и экспериментальный разделы, а также экспериментальную и клиническую части о пациентах, является междисциплинарной и предполагает тесное сотрудничество специалистов разных научных направлений. В силу исторических причин каждое подразделение работает в своем обособленном направлении, утверждает методические указания и руководства, часто не используя достижения коллег. Взаимодействие и взаимообогащение различных дисциплин позволяет сформировать специалиста, обладающего обширным объемом теоретических знаний и практических навыков, способного успешно решать профессиональные задачи, умеющего провести дифференциально-диагностический поиск, оказать в полном объеме соответствующую современным стандартам медицинскую помощь.

Ключевые слова: междисциплинарность, фармакология, лекарственные средства.

Для цитирования: Гильдеева Г.Н., Белостоцкий А.В., Андреева Д.М., Юрков В.И. Фармакология как основа междисциплинарного подхода в комплексной оценке лекарственных средств. Фармация, 2019; 68 (2): 5–10. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-02-01>

PHARMACOLOGY AS THE BASIS FOR AN INTERDISCIPLINARY APPROACH TO THE INTEGRATED DRUG ASSESSMENT

G.N. Gildeeva¹, A.V. Belostotskiy¹, D.M. Andreeva¹, V.I. Iurkov²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048, Russian Federation,

²LTD «Medical Development Agency»; 1, Vasilisy Kozhinoi St., Moscow 121096, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gelya N. Gildeeva – Professor of the Department of Organization and Management in the Field of Drugs Circulation at the First Moscow State Medical University N.A. Sechenov I.M., Doctor of Pharmaceutical Sciences. *Tel.:* 7 (495) 748-87-77. *E-mail:* gilgeln@gmail.com

Andrey V. Belostotskiy – Head of the Department of Organization and Management in the Field of Drugs Circulation at the First Moscow State Medical University N.A. Sechenov I.M., Doctor of Medical Sciences. *Tel.* +7 (495) 656-27-17. *E-mail:* info@uao.mosgorzdrav.ru

Dilbar M. Andreeva – Professor of the Department of Organization and Management in the Field of Drugs Circulation at the First Moscow State Medical University N.A. Sechenov I.M., Doctor of Pharmaceutical Sciences. *Tel.:* +7 (903) 729-98-39. *E-mail:* kafcd@mail.ru
Vladimir I. Yurkov – Medical advisor LLC «MDA», PhD. *Tel.:* +7 (985) 360-85-37. *E-mail:* vy@mda-cro.com

SUMMARY

Interdisciplinarity is a term expressing the integrative nature of the modern stage of scientific knowledge. During various stages of pharmacological science history its changes are substantially determined by a complex interaction of differentiation processes – the fall of a homogeneous, unified and integral system into a number of relatively autonomous areas and integration – combining previously independent subject areas, the emergence of «synthetic» disciplines. Pharmacology is a medical science that includes theoretical and experimental sections, as well as the experimental and clinical parts about patients, is interdisciplinary and involves close cooperation of specialists from different scientific fields. Due to historical reasons, each division works in its own separate direction, approves guidelines and guides, often without using the colleagues achievements. The interaction and mutual enrichment of various disciplines makes it possible to form a specialist who has vast theoretical knowledge and extensive practical skills, is able to successfully solve professional tasks, to carry out a differential diagnostic search, and provide medical care that fully meets modern standards

Key words: interdisciplinarity, pharmacology, medications.

For citation: Gildeeva G.N., Belostotskii A.V., Andreeva D.M., Yurkov V.I. Pharmacology as the basis for an interdisciplinary approach to the integrated drug assessment. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 68 (2): 5–10. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-02-01>

Фармакология – наука о взаимодействии химических соединений с живыми организмами, одна из ее важнейших задач заключается в изыскании новых эффективных и безопасных лекарственных средств (ЛС). Фармакология как наука включает в себя 3 основных раздела: теоретический, экспериментальный и клинический, которые тесно связаны друг с другом, но находятся на стыке наук из самых различных областей знания. Таким образом, фармакология характеризуется ярко выраженным междисциплинарным базисом, что является одной из главных черт современной передовой науки и интеллектуальной деятельности в целом.

Междисциплинарность – достаточно сложное для определения понятие, которое может толковаться по-разному – от механического объединения дисциплин до формирования общего понимания, взаимообогащения различных наук, их соединения в одной форме, интеграции их постулатов. Междисциплинарность означает выход за рамки конкретных научных направлений и выявление связей между ними, что в свою очередь влияет на развитие самих этих дисциплин [1, 2]. Она может проявляться в различных формах, например в постановке проблемы или определении путей их решения. Важность осмысления междисциплинарности применительно к здравоохранению особенно велика, так как эффективность и безопасность лекарственной терапии определяется множеством факторов, влияние которых необходимо учитывать для сохранения здоровья пациента. Иная особенность здравоохранения состоит в том, что само это понятие является по сути активным, действенным.

Это область деятельности не просто отдельных индивидов, но общества и государства. Охрана здоровья путем обеспечения пациентов качественными ЛС подразумевает не просто оказание медицинской помощи, а включает самый широкий спектр деятельности, для организации которой необходимо знание множества дисциплин.

Будучи медико-биологической наукой, фармакология тесно связана с разными областями экспериментальной и практической медицины. Так, фармакология оказывает большое влияние на развитие других медико-биологических дисциплин, особенно физиологии и биохимии. Например, с помощью вегетотропных веществ удалось раскрыть тонкие механизмы синаптической передачи, осуществляемой при участии медиаторов. Получение веществ, позволяющих направленно блокировать определенные ферменты или ускорять их синтез, способствовало развитию энзимологии. Многие сложные функции центральной нервной системы (ЦНС) стали доступны для изучения благодаря нейротропным средствам. Для экспериментаторов основная ценность фармакологических веществ заключается в том, что они предоставляют широкие возможности для управления многими биохимическими и физиологическими процессами и анализа механизмов, лежащих в их основе. Итак, в рамках фармакологии разрабатываются разнообразные научные направления: фундаментальные проблемы, посвященные изучению механизма действия веществ, а также прикладные и даже практические аспекты, связанные с получением новых препаратов и их внедрением в медицинскую практику.

Все этапы создания, разработки, исследования и применения лекарственного препарата (ЛП) не могут быть реализованы одной компанией, одним научным коллективом [3]. Это важнейшая проблема современной фармакологии. Нередко вооруженные знанием в одной конкретной области специалисты попадают в ситуацию, когда без взаимодействия со своими коллегами из других научных областей не могут практически внедрить результаты своих исследований, а, как известно, научная новизна со временем теряет свою актуальность. Поэтому общее теоретическое и эмпирическое пространство исследования формируется так, чтобы специалисты, занимаясь каждый своим делом, имели возможность помогать друг другу. Но как только искомый прикладной результат достигнут, ученые «расходятся по домам», т.е. уносят с собой добытые крупницы знания, которые могут быть поняты и приняты их коллегами, что способно обогатить их дисциплину, но, как правило, мультидисциплинарный успех не резюмируется.

Междисциплинарность на практике – это «бригадный» подход, который предполагает участие 2 и более лиц, имеющих подготовку в различных профессиональных дисциплинах, для повышения качества экспертизы путем интеграции различных сведений, почерпнутых из разных источников. Только их совместный вклад может решить проблему оценки эффективности и безопасности конкретного ЛС на всех этапах его существования.

В совместном заявлении Международной фармацевтической федерации, Международной федерации фармацевтических производителей и ассоциаций, принятом в 1999 г., говорится, что «все правительства должны предпринять шаги к обеспечению качества, безопасности и эффективности всех лекарственных средств, доступных в соответствующих государствах, согласно принятым международным стандартам. Это относится как к оригинальным, так и к воспроизведенным лекарственным средствам, к частному и государственному секторам и к импортируемой и производимой на местном рынке продукции». Таким образом, к любому ЛС предъявляются 3 требования: эффективность, безопасность и качество. Требования эффективности и безопасности относятся к медико-биологическим вопросам, которыми занимаются клиницисты, биологи, токсикологи. Категория «качество» является чисто фармацев-

тической проблемой и отражает соответствие ЛП требованиям нормативной документации по показателям подлинности, содержанию действующего вещества, вспомогательным веществам, нормам примесей, воспроизводимости обозначенных контрольных методик. Данная проблема – компетенция химиков-аналитиков, технологов, специалистов в области фармацевтической химии.

Важно выделить взаимосвязь фармакологической и фармацевтической составляющих. Теоретическое обоснование разработки методов получения ЛС, экспериментальное подтверждение правильности выбранного направления исследований – залог успешного применения этих средств в клинике. В целом ЛП – предмет изучения более десятка наук, причем задействованы специалисты в области медицины, фармации, химии, физики, молекулярной биологии, математического анализа, экономики, юриспруденции [4].

За годы самостоятельного развития клиническая фармакология достигла значительных успехов. Быстрый рост числа ЛС и клинических исследований способствовал появлению таких направлений, как фармакогенетика, фармакоэпидемиология, фармакоэкономика, клинические исследования, доказательная медицина, а также, помимо основных разделов клинической фармакологии, возникли фармакокинетика и фармакодинамика. Кроме того, клиническая фармакология изучает неблагоприятные побочные реакции ЛС (фармаконадзор); взаимодействие ЛС друг с другом, с пищей, алкоголем; особенности применения ЛС у пожилых, детей, беременных. Фармакогенетика изучает влияние генетических особенностей человека на развитие фармакологических эффектов, а следовательно, на эффективность и безопасность ЛС. Фармакоэпидемиология занимается терапевтическими и побочными эффектами ЛС, возникающими у большого числа людей, в целях обеспечения рационального и экономически эффективно использования препаратов. Фармакоэкономика анализирует затраты на лекарственную терапию и последствия для системы здравоохранения (или для общества) в сопоставлении с альтернативными вмешательствами. Фармакоэкономика помогает определить, на что должны расходоваться ресурсы здравоохранения. Выявление неблагоприятных (нежелательных) побочных реакций (фармаконадзор) подразумевает мониторинг безопасности ЛС, например,

с помощью спонтанных сообщений о побочных эффектах, исследований «случай–контроль» и когортных исследований.

В последние годы в современной фармакологической науке актуально изучение биологических ЛС, в частности подтверждение взаимозаменяемости воспроизведенных биологических препаратов – «биосимиляров». Сложности, связанные с исследованием данного класса препаратов, обусловлены качеством получаемых из клеток биологических ЛП, а также наличием посторонних контаминантов или свойствами клеток, используемых в производстве препарата. Для препаратов, получаемых с применением технологии рекомбинантной ДНК, кроме того, характерны проблемы качества, связанные с экспрессирующей конструкцией клеточного субстрата. Таким образом, свойства клеточного субстрата и процессов, затрагивающих клеточный субстрат, в результате могут влиять на качество ЛП и безопасность его применения. Кроме того, эффективный контроль их качества требует надлежащей проверки всех манипуляций с клеточным субстратом. Исследование биосимиляров требует обязательного участия специалистов по качеству, доклиническим и клиническим исследованиям [5].

Таким образом, современная фармакология как наука имеет мультидисциплинарный характер; она осуществляет связь между фундаментальными и практическими клиническими дисциплинами, а также активно влияет на развитие системы здравоохранения.

Укрепление междисциплинарных связей может оказать положительный эффект на скорость и качество выполнения всего комплекса научно-исследовательских работ по подтверждению эффективности и безопасности ЛП и его выводу на рынок к потребителю. Один из примеров такого взаимодействия – сотрудничество клинических фармакологов с биостатистиками и медицинскими генетиками на этапе проведения клинического исследования биоэквивалентности. Важным условием, определяющим успешность такого исследования и получение достоверных данных, касающихся качества исследуемого препарата, является научно обоснованное определение релевантной выборки добровольцев – участников исследования. Для того, чтобы снизить расходы на клиническое исследование, от которых во многом зависит будущая стоимость препарата на рынке, необходимо подобрать такую популяцию добровольцев, которая будет макси-

мально однородна и при этом минимально достаточна для получения статистически достоверных данных.

Межиндивидуальная вариабельность, связанная с различным метаболизмом ЛП вследствие полиморфизма генов, является важным фактором, влияющим на размер выборки в исследовании биоэквивалентности. Правильно спланированное исследование, включающее генотипирование и фенотипирование потенциальных участников, позволяет выявить различия в системе метаболизма каждого индивида и предсказать возможную реакцию организма на вводимое ЛС. От полиморфизма генов изоферментов CYP2C19 и CYP2D6 зависит скорость метаболизма около 80% ЛП. Одними из таких препаратов являются генерические препараты «Небиволол» и «Клопидогрел». В рамках подготовки к исследованиям их биоэквивалентности было выполнено фармакогенетическое исследование возможных добровольцев на полиморфизм генов CYP2C19 и CYP2D6, которое позволило подобрать популяцию, отличающуюся низкой вариабельностью по данному параметру. Проведенный в дальнейшем статистический расчет объема выборки позволил за счет уменьшения ожидаемой вариабельности снизить общее число добровольцев, необходимых для получения достоверных результатов на 33% в исследовании биоэквивалентности воспроизведенного препарата «Небиволол» и на 27% – в исследовании препарата «Клопидогрел», что значительно снизило общие затраты спонсора. Скорректированный объем выборки добровольцев оказался достаточным для обеспечения необходимой мощности исследований, а результаты подтвердили биоэквивалентность воспроизведенного и референтного препаратов. В результате оба препарата прошли установленную законом процедуру регистрации в РФ с принятием положительного решения о возможности их медицинского применения.

Участие разноплановых специалистов требует наличия междисциплинарного подхода к стандартизации и контролю параметров безопасности, эффективности и качества ЛП на всех этапах его жизненного цикла. Наряду с социальной ответственностью, этичным подходом к исследованиям, принцип междисциплинарности является основополагающим в отечественной стандартизации ЛС [6,7]. Без использования междисциплинарного подхода невозможно достоверно изучить и эффективно провести комплексную

оценку ЛП. Конечная цель междисциплинарной интеграции – объединение фундаментальных знаний из разных дисциплин для понимания процесса контроля качества ЛС на всех этапах его жизненного цикла (см. рисунок).

Сложность реализации данного подхода, с одной стороны, связана с отсутствием в вузах преподавателей, которые бы были «носителями знаний» по нескольким теоретическим дисциплинам. С другой стороны, включение в учебный процесс фундаментальных дисциплин, изучение новых фактов и достижений современной фармакологии чаще всего сдерживается регламентом обновления материала учебных программ и зависит от уровня профессиональных интересов и компетентности преподавателей. В результате существующая система подготовки имеет пробелы в части теоретической подготовки молодых специалистов, что требует в дальнейшем длительной профессиональной «доводки» [8, 4].

На сегодняшний день фармацевтическая отрасль и регуляторные органы остро нуждаются в специалистах, способных обобщать, анализировать, оценивать с целью совершенствования и оптимизации процессов стандартизации и контроля в сфере обращения ЛС. Очевидно, что фармакология как предмет в системе высшего образования может служить более широкому кругу специалистов. Важно, чтобы базовое образование, получаемое на младших курсах, позволяло правильно воспринять новое и в дальнейшем использовать полученные знания для решения организационно-экономически-управленческих вопросов. Вот лишь один пример из практики проведения клинических исследований ЛС: успешное и модное на сегодняшний день математическое моделирование приживается лишь при стечении определенных обстоятельств, основным из которых является присутствие в команде опытного клинического фармаколога.

К большому сожалению, на практике этими методами владеют в основном выпускники математических и физических специальностей, которые далеки от фармации и медицины, вследствие чего не могут в полной мере учитывать многие специфические аспекты отрасли. Зачастую их предложения не находят отклика у практических исследователей.

Возможно, эффективнее было бы осваивать эти знания на выпускных курсах, организовав дополнительные научные коллективы (кафедры), которые в целом будут представлять мультидисциплинарный коллектив и междисципли-



нарный подход к изучению конкретных ЛС [9, 10]. Такой новый, отличный от общей и клинической фармакологии предмет, который бы давал знания и умения для достаточной актуализации междисциплинарных процессов разработки и оптимизации существующей системы допуска препаратов к свободному обращению (модернизация научных экспертиз, внедрение в практику современных научно обоснованных критериев оценки препаратов) и возможность воспользоваться экономическим преимуществом роста отечественной фармацевтической промышленности [5, 11].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Insel P.A., Amara S.G., Blaschke T.F., Meyer U.A. Introduction to the Theme «New Methods and Novel Therapeutic Approaches in Pharmacology and Toxicology». *Annu. Rev. Pharmacol.*, 2017; 57: 13–7. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-091616-023708>
- Lötsch J., Ultsch A. Process Pharmacology: A Pharmacological Data Science Approach to Drug Development and Therapy. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, 2016; 5(4): 192–200. <https://doi.org/10.1002/psp4.12072>
- Aagaard-Hansen J., Ouma J.H. *Int. J. Health Plann. Manage.* Managing inter disciplinary health research--theoretical and practical aspects. 2002 Jul-Sep; 17 (3): 195-212. <https://doi.org/10.1002/hpm.671>
- Robertson D.W., Martin D.K., Singer P.A. Interdisciplinary research: Putting methods under the microscope. *BMC Medical Research Methodology*, 2003; 3: 20. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-20>
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». [Decision of the EEC Council № 89 on November 03, 2016 «On the Approval of the Rules for Conducting Studies of Biological Medicines of the Eurasian Economic Union» (in Russian)].
- Anderson S.G. The collaborative research process in complex human services agencies: Identifying and responding to organizational constraints. *Administration in Social Work*, 2001; 25 (4): 1–19. https://doi.org/10.1300/J147v25n04_01
- Aram J.D. Concepts of interdisciplinarity: Configurations of knowledge and action. *Human Relations*, 2004; 57 (4): 379–412. <http://dx.doi.org/10.1177/0018726704043893>
- Baba M.L., Gluesing J., Ratner H., Wagner K.H. The contexts of knowing: natural history of a globally distributed team. *Journal of Organizational Behavior.*, 2004; 25 (5): 547–87. <https://doi.org/10.1002/job.259>
- Frost S.H., Jean P.M. Bridging the disciplines: Interdisciplinary discourse and faculty scholarship. *The Journal of Higher Education*, 2003; 74: 119–49. <https://doi.org/10.1080/00221546.2003.11777193>
- Kenakin T., Bylund D.B., Toews M.L., Mullane K., Winquist R.J., Williams M. Replicated, replicable and relevant-target engagement and pharmacological experimentation in the 21-st Century. *Biochem. Pharmacol.*, 2014; 87 (1): 64-77. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.10.024>
- Гильдеева Г.Н., Белостоцкий А.В. Научное консультирование как основа для принятия решения по оценке эффективности, безопасности и качества воспроизведенных лекарственных средств. *Вестник Росздравнадзора*, 2017; 2: 44–8. [Gildeeva G.N., Belostotsky A.V. Scientific consulting as a foundation for decision-making in assessing the efficiency, safety and quality of generic drugs. *Vestnik Roszdravnadzora*, 2017; 2: 44–8 (in Russian)].

Поступила 10 августа 2018 г.

Received 10 August 2018

Принята к публикации 5 декабря 2018 г.

Accepted 5 December 2018