

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»

**РУКОВОДСТВО
ПО ПРОВЕДЕНИЮ
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Часть первая

Москва
2012



Уважаемые подписчики!

Книга публикуется в ознакомительных целях!

Запрещено публиковать на сторонних каналах, группах и сайтах!

Наш канал в телеграме **MEDKNIGI** «**Медицинские книги**».

ССЫЛКА В ТЕЛЕГРАМЕ : **@medknigi**

ББК
Р

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

доктор медицинских наук Миронов А.Н. – председатель,

академик РАМН Кукес В.Г., профессор Меркулов В.А., профессор Бунятян Н.Д., к.б.н. Васильев А.Н., профессор Журавлева М.В., профессор Архипов В.В., д.м.н. Верстакова О.Л., доцент Городецкий В.В., профессор Маринин В.Ф., профессор Раменская Г.В., профессор Сереброва С.Ю., доцент Сокова Е.А., профессор Стародубцев А.К., профессор Сычев Д.А., профессор Ших Е.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

академик РАН и РАМН Дедов И.И., академик РАМН Бунятян А.А., академик РАМН Денисов И.Н., член-корреспондент РАМН Кухарчук В.В., член-корреспондент РАМН Насонов Е.Л., профессор Ноников В.Е., профессор Прокофьев А.Б., академик РАМН Фисенко В.П., профессор Хрупкин В.И.

Рецензенты:

академик РАМН Н.Р. Палеев

член-корреспондент РАМН Ю.Б. Белоусов

Р 00 Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 000 с.

Рекомендовано Ученым советом ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздравсоцразвития России
22 декабря 2011 г., протокол № 6

Настоящий документ не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России

ISBN 978-5-

©

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Список сокращений	6

Раздел I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Глава 1. Правовые, этические и общие вопросы проведения клинических исследований лекарственных средств и их документальное оформление	11
Глава 2. Общие требования к разработке протоколов клинических исследований лекарственных средств	17
Глава 3. Методические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинических исследованиях лекарственных средств	27

Раздел II. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ГРУПП

Глава 4. Методические рекомендации по проведению клинических исследований бета-адреноблокаторов	47
Глава 5. Методические рекомендации по проведению клинических исследований блокаторов медленных кальциевых каналов	51
Глава 6. Методические рекомендации по проведению клинических исследований ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента	55
Глава 7. Методические рекомендации по проведению клинических исследований блокаторов рецепторов ангиотензина II	59
Глава 8. Методические рекомендации по проведению клинических исследований антиаритмических лекарственных средств	63
Глава 9. Методические рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных средств, применяемых при лечении больных с эссенциальной артериальной гипертонией	72
Глава 10. Методические рекомендации по проведению клинических исследований гиполипидемических лекарственных средств	77
Глава 11. Методические рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных средств, применяемых при стабильной стенокардии	85
Глава 12. Методические рекомендации по проведению клинических исследований ингаляционных β_2 -агонистов	91
Глава 13. Методические рекомендации по проведению клинических исследований антибактериальных препаратов	101
Глава 14. Методические рекомендации по проведению клинических исследований иммуномодулирующих лекарственных средств	126
Глава 15. Методические рекомендации по проведению клинических исследований ингибиторов протоновой помпы	137
Глава 16. Методические рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных средств для лечения больных с ревматоидным артритом	146
Глава 17. Методические рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных средств при остеоартрозе	152

Глава 18. Методические рекомендации по проведению клинических исследований гипогликемических лекарственных средств	157
Глава 19. Методические рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных средств, применяемых при патологии щитовидной железы.	163
Глава 20. Методические рекомендации по проведению клинических исследований ингаляционных глюкокортикостероидов.	177
Глава 21. Методические рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных средств для лечения больных алкогольной зависимостью	187
Глава 22. Методические рекомендации по проведению клинических исследований психотропных лекарственных средств (антидепрессантов)	202
Глава 23. Методические рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных средств при лечении больных наркотической зависимостью	210
Глава 24. Методические рекомендации по проведению клинических исследований противоопухолевых лекарственных средств.	217

Раздел III. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Глава 25. Методические рекомендации по исследованию терапевтической эквивалентности не прямых антикоагулянтов	226
Глава 26. Методические рекомендации по исследованию терапевтической эквивалентности противоастматических лекарственных препаратов.	235
Глава 27. Методические рекомендации по исследованию терапевтической эквивалентности антибактериальных препаратов	239

ПРЕДИСЛОВИЕ

Исходя из общепринятых в медицине научных представлений и действующих международных и национальных правовых норм клинические исследования новых лекарственных средств являются важнейшим инструментом получения доказательной базы их эффективности и безопасности.

Только на этапе клинических исследований можно объективно доказать эффективность и безопасность каждого нового лекарственного средства при применении по определенным показаниям у соответствующего контингента пациентов, страдающих конкретным заболеванием. Получение таких объективных доказательств возможно только при условии соблюдения общепринятого международного стандарта — правил качественной клинической практики (Good Clinical Practice – GCP).

В Российской Федерации порядок проведения клинических исследований лекарственных средств для медицинского применения регламентируется Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», приказом Министерства здравоохранения РФ от 19.06.2003 № 266 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации» и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005).

Параллельно с процессом совершенствования нормативно-правовой базы и организационных технологий идет процесс развития научной методологии клинических исследований лекарственных средств, появляются новые современные методы диагностики заболеваний и критерии отбора пациентов.

Это, прежде всего, относится к такому новому направлению клинической фармакологии как фармакогенетика. Сейчас доказано, что более 40% лекарственных средств, включая пролекарства, метаболизируются изоферментами цитохрома P450, от активности которых зависит метаболизм и выведение их из организма человека. Во многих странах мира при включении больных в группу исследования проводят фармакогенетическое тестирование, которое формирует гипотезу влияния генетических особенностей пациентов на параметры эффективности и безопасности изучаемых лекарственных средств.

В целом данное Руководство в полной мере учитывает как хорошо апробированные на практике методические подходы к проведению клинических исследований лекарственных средств, так и новейшие тенденции развития этой области медицинской науки.

*Генеральный директор
ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздравоохранения России
д. м. н. А.Н. Миронов*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АНФ — антинуклеарный фактор
АПФ — ангиотензин-превращающийся фермент
АТФ — аденазинтрифосфат
БА — бронхиальная астма
БИ — брошюра исследователя
БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов
ВСА — внутренняя симпатомиметическая активность
ВЭМ — велоэргометрия
ГКС — глюкокортикостероиды
ГЛП — гиперлипидемия
ГС — гиполипидемические средства
ДАД — диастолическое артериальное давление
ЖК — жирные кислоты
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИЛ — интерлейкин
ИМД — иммуномодуляторы
КИ — клинические исследования
КТ — компьютерная томография
ЛЖ — левый желудочек
ЛП — липопротеиды
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛС — лекарственное средство
МАО — моноаминоксидаза
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ОА — остеоартроз
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОПСС — общее периферическое сопротивление
ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПСВ — пиковая скорость выдоха
РА — ревматоидный артрит
РНП — рибонуклеопротеид
РФ — ревматоидный фактор
САД — систолическое артериальное давление
СГ — сердечные гликозиды
ТГ — триглицериды
УЗИ — ультрозвуковое исследование
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
ФКГ — фонокардиография
ХМ — хиломикроны
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХС — холестерин
ЦНС — центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭХО-КГ – эхокардиография
 ЯМР – ядерно-магнитный резонанс
 β -АБ – бета-адреноблокаторы
 CD – кластер дифференцировки
 GCP – надлежащая клиническая практика
 GMP – надлежащая производственная практика
 HLA – главный комплекс гистосовместимости человека
 ICH – международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком
 Th1 – Т-хелперы 1 типа
 Th2 – Т-хелперы 2 типа
 AUC – площадь под кривой «концентрация лекарственного средства – время»;
 AUC_t – площадь под кривой «концентрация лекарственного средства – время» в интервале времени от 0 до момента (t) отбора последней пробы биоматериала
 AUC_{72h} – площадь под кривой «концентрация лекарственного средства – время» в интервале времени от 0 до 72 часов
 AUC_{∞} – площадь под кривой «концентрация лекарственного средства – время» в интервале времени от 0 до ∞
 $AUC_{\tau,ss}$ – площадь под кривой «концентрация лекарственного средства – время» в пределах интервала дозирования в стационарных условиях (ss) при многократном введении лекарственного препарата
 C – концентрация лекарственного средства
 C_{max} – максимальная концентрация лекарственного средства
 C_{min} – минимальная концентрация лекарственного средства
 C_{ss} – средняя концентрация лекарственного средства в стационарных условиях
 C_t – концентрация лекарственного средства в момент t
 CV – коэффициент вариации
 f – относительная степень всасывания (относительная биодоступность) лекарственного средства, определяемая отношением $AUC_{\infty,T}/AUC_{\infty,R}$
 f' – относительная степень всасывания лекарственного средства, определяемая отношением $AUC_{t,T}/AUC_{t,R}$ или $AUC_{\tau,ss,T}/AUC_{\tau,ss,R}$
 f'' – отношение $C_{max,T}/C_{max,R}$
 k_{el} – константа элиминации лекарственного средства
 R – препарат сравнения
 T – исследуемый препарат
 t – время от момента приема (введения) лекарственного препарата
 t_{max} – время достижения максимальной концентрации лекарственного средства
 $T_{1/2}$ – период полувыведения лекарственного средства
 $T > C_{ss}$ – период времени, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает C_{ss}
 $T > 75\% C_{max}$ – период времени, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает 75% от C_{max}
 μ_T – генеральное среднее показателя для исследуемого лекарственного препарата
 μ_R – генеральное среднее показателя для препарата сравнения
 σ^2 – средний квадрат «ошибки», или остаточная внутрииндивидуальная вариация
 τ – интервал дозирования

РАЗДЕЛ I

**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

ГЛАВА 1

ПРАВОВЫЕ, ЭТИЧЕСКИЕ И ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ ДОКУМЕНТАЛЬНОЕ ОФОРМЛЕНИЕ

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н. А.Н. Миронов, акад. РАМН В.Г. Кукес

Введение

Прогресс медицины основан на исследовательских изысканиях, которые, как обязательный компонент, должны включать исследования с участием людей в качестве пациентов. В медицинских исследованиях с участием человека забота о здоровье пациента превалирует над интересами науки и общества. Основной целью медицинских исследований с участием человека в качестве пациента является совершенствование профилактических, диагностических и терапевтических процедур и углубление знаний по этиологии и патогенезу заболеваний. Даже зарекомендовавшие себя лучшими методы профилактики, диагностики и лечения должны периодически подвергаться исследованиям с целью оценки их эффективности, адекватности, доступности и качества.

Исследователи должны хорошо знать этические, правовые и административные требования своей страны к проведению исследований с участием человека, а также соответствующие международные требования. Права участников исследования, установленные Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации, не могут быть исключены или ущемлены никакими национальными этическими, либо правовыми, либо административными нормами.

Польза, риски, неудобства и эффективность нового метода должны оцениваться в сравнении с лучшими на текущий момент профилактическими, диагностическими и терапевтическими методами. В тех случаях, когда не существует апробированного профилактического, диагностического или терапевтического метода, возможно использование в исследованиях групп сравнения с плацебо либо с отсутствием лечения.

Гарантией достоверности результатов клинических исследований, а также дополнительной общественной гарантией безопасности участников исследования, защиты их прав и благополучия служит соблюдение международного стандарта по надлежащей клинической практике.

В Российской Федерации требования международного стандарта закрепляются разработанным в соответствии с ним национальным стандартом Надлежащая клиническая практика (GCP), который должен периодически пересматриваться с учетом научно-технического прогресса.

Good Clinical Practice (GCP) представляет собой международный этический и научный стандарт качества планирования и проведения исследований с участием человека, а также документального оформления и представления результатов таких исследований.

Соблюдение данного стандарта служит для общества гарантией, что права, безопасность и благополучие участников исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации, и что данные клинического исследования достоверны.

1. Принципы надлежащей клинической практики

Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией и отраженными в GCP и нормативных требованиях.

До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для участника исследования и общества. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.

Права, безопасность и благополучие участника исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.

Имеющаяся информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом препарате должна быть достаточной для обоснования предполагаемого клинического исследования.

Клинические исследования должны отвечать научным требованиям и быть четко и подробно описаны в протоколе.

Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, возможность его проведения должна быть этически обоснованной советом по этике.

Ответственность за оказываемую пациенту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет врач-исследователь.

Все привлекаемые к проведению исследования лица должны иметь соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач.

Подписанный информационный листок пациента с формой информированного согласия должен быть получен у каждого пациента до его включения в исследование.

Вся полученная в клиническом исследовании информация должна регистрироваться, передаваться и храниться таким образом, чтобы обеспечивалась точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации.

Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать участников исследования, должна быть обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями.

Производство и хранение исследуемых препаратов, а также обращение с ними должны осуществляться в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP). Исследуемые препараты должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом.

Для обеспечения качества каждого аспекта исследования должны быть внедрены стандартные операционные процедуры.

2. Совет по этике

2.1. Этическая обоснованность возможности проведения клинического исследования

Гарантия защиты жизни, здоровья и прав пациентов, принимающих участие в клинических исследованиях лекарственных препаратов, и соблюдение этических норм – сложная проблема клинических исследований. Гарантом обществу такой защиты служит Совет по этике – независимый орган, созданный Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации (далее Министерство). В состав совета по этике входят эксперты – это как медицинские работники, так и лица, не имеющие отношения к медицине. Совет по этике проводит экспертизу этических аспектов планируемого исследования и выдает заключение об этической обоснованности возможности или невозможности проведения клинического исследования лекарственного препарата. В своей деятельности Совет по этике руководствуется Конституцией Российской Федерации, федеральными законами, указами и распоряжениями Президента Российской Федерации, постановлениями и распоряжениями Правительства Российской Федера-

ции, приказами Министерства, общепризнанными международными нормами по проведению этической экспертизы клинических исследований. Основными принципами деятельности совета по этике являются независимость, гласность, справедливость, соблюдение прав и свобод человека и гражданина, прав юридических лиц, объективность, компетентность, ответственность экспертов за проведение и качество этической экспертизы.

Этической экспертизе подлежат документы, связанные с проведением клинического исследования лекарственного препарата:

- проект протокола клинического исследования лекарственного препарата;
- брошюра исследователя;
- информационный листок пациента и иные письменные материалы, которые предполагается предоставить участникам исследования;
- информация о выплатах и компенсациях пациентам (здоровым добровольцам, больным), привлеченным к проведению клинических исследований лекарственного препарата, если таковые предусмотрены.

Результаты этической экспертизы оформляются заключением совета по этике. Этическая экспертиза, составление советом по этике заключения об этической обоснованности возможности или невозможности проведения клинического исследования лекарственного препарата осуществляются в срок, не превышающий тридцати рабочих дней со дня получения советом по этике задания уполномоченного органа и документов, связанных с проведением клинического исследования.

3. Разрешение на проведение исследования

До начала клинического исследования спонсор, либо уполномоченное им лицо должен получить разрешение на проведение исследования, выдаваемое федеральным органом. Для получения разрешения в уполномоченный орган должны быть представлены следующие документы и данные:

- заявление о выдаче разрешения на проведение клинического исследования со списком прилагаемых документов;
- документ, подтверждающий уплату государственной пошлины за выдачу разрешения на проведение клинического исследования;
- отчет о доклинических исследованиях лекарственного средства и отчет о проведенных ранее клинических исследованиях лекарственного препарата для медицинского применения (при наличии);
- проект протокола клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения;
- брошюра исследователя;
- информационный листок пациента и иные письменные материалы, которые предполагается предоставить участникам исследования;
- сведения об опыте работы исследователей по соответствующим специальностям и их опыте работы по проведению клинических исследований в медицинских организациях, в которых предполагается проведение клинического исследования;
- копия договора обязательного страхования.

В срок, не превышающий пяти дней со дня принятия заявления и необходимых документов, уполномоченный орган принимает решение о проведении экспертизы документов для получения разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата и этической экспертизы либо об отказе в проведении указанных экспертиз.

Реализация задач по проведению экспертизы документов для получения разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата осуществляется комиссией экспертов федерального государственного бюджетного учреждения, экспертный статус которого закреплен на законодательном уровне № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Экспертиза документов для получения разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата и составление комиссией экспертов заключения о возможности или невозможности проведения такого клинического исследования осуществляются в срок, не превышающий 30 дней со дня получения экспертным учреждением задания уполномоченного органа с приложением необходимых документов. Уведомление заявителя в письменной форме о результатах проведенных экспертиз и о возможности или невозможности выдачи заявителю разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата осуществляется, как правило, в срок, не превышающий 5 дней со дня поступления заключений экспертного учреждения и совета по этике.

В случае принятия решения о невозможности выдачи разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата уполномоченный орган прекращает процедуру государственной регистрации лекарственного препарата. При отказе в выдаче разрешения заявителю выдается письменный мотивированный отказ. Отказ может быть обжалован в установленном законом порядке.

4. Основные документы и процедуры клинического исследования

Основными документами являются те документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить проведение исследования и качество полученных данных. Эти документы служат доказательством соблюдения исследователем, спонсором и монитором стандартов надлежащей клинической практики и нормативных требований.

Основные документы также служат большому числу иных важных целей. Своевременное размещение основных документов в дела исследователя/организации и спонсора может существенно способствовать успешному менеджменту клинического исследования со стороны исследователя, спонсора и монитора. Также эти документы обычно являются объектом независимого аудита со стороны спонсора и инспекции со стороны уполномоченных органов, как части процесса подтверждения законности проведения исследования и достоверности собранных данных.

Файлы исследования должны быть созданы в начале исследования, как в месте нахождения исследователя/организации, так и в офисе спонсора. Исследование может считаться завершенным только после того, как монитор проверит файлы исследователя/организации, спонсора и подтвердит наличие всех необходимых документов в соответствующих файлах.

Документы клинического исследования, как по отдельности так и в совокупности, могут быть объектом и должны предоставляться для спонсорского аудита и инспекции уполномоченных органов.

4.1. Брошюра исследователя

Брошюра исследователя (БИ) представляет собой компиляцию клинических и неклинических данных по исследуемому(ым) продукту(ам), которые имеют значение для его(их) изучения у человека. Назначением БИ является предоставление исследователям и другим лицам, вовлеченным в проведение исследования, информации, помогающей пониманию и соблюдению многих существенных положений протокола, таких как доза, частота/периодичность доз, способы введения, а также процедуры мониторинга безопасности. БИ также обеспечивает понимание, способствующее клиническому ведению пациентов исследования в течение курса клинического исследования. Информация должна быть представлена в краткой, простой, объективной, взвешенной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей клиницисту или потенциальному исследователю понять ее и сформировать свою собственную непредвзятую оценку целесообразности предлагаемого исследования по соотношению риска и пользы. По этой причине, в редактировании БИ обычно должен принимать участие медицинский эксперт, но со-

держание БИ должно быть одобрено специалистами тех областей, где были получены описываемые данные.

4.2. Протокол клинического исследования

Протокол – один из основных документов клинического исследования. Проведение клинического исследования в соответствии с протоколом гарантирует: достоверность и воспроизводимость результатов, обоснование критериев включения/невключения пациентов, соблюдение этических норм, своевременное выявление нежелательных явлений, возможность корректной статистической обработки данных и объективной оценки полученных результатов. До начала клинического исследования протокол является документом, позволяющим уполномоченным органам оценить адекватность научных целей и методических подходов для получения достоверных данных об эффективности и безопасности исследуемого лекарственного препарата и принять решение о возможности проведения данного клинического исследования. На основании информации, изложенной в протоколе, Совет по этике делает заключение об этической обоснованности данного исследования. В процессе исследования протокол служит руководством для исследователя. Дизайн и порядок выполнения каждой экспериментальной процедуры должны быть четко сформулированы в протоколе клинического исследования. Протокол должен быть направлен в уполномоченный орган для получения экспертных заключений.

4.3. Информационный листок пациента с формой информированного согласия

Участниками исследования могут быть только соответствующим образом информированные лица, добровольно согласившиеся на участие в исследовательском проекте. В любом исследовании с участием человека в качестве субъекта каждый потенциальный участник должен получить полную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, связях исследователя с другими организациями, ожидаемой пользе и потенциальных рисках исследования и неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании. Участник исследования должен знать о своем праве отказаться от участия в исследовании и праве отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо негативных для себя последствий. Убедившись, что пациент понял все сообщенные ему сведения, врач-исследователь должен получить добровольное информированное согласие на его участие, предпочтительно в письменной форме. Если согласие участника не может быть получено в письменной форме, его устное согласие должно быть официально оформлено и засвидетельствовано.

4.4. Отчет исследователя о нежелательных явлениях

Исследователь обязан незамедлительно сообщать спонсору обо всех серьезных нежелательных явлениях, за исключением тех, которые, в соответствии с протоколом или брошюрой исследователя не требуют немедленного сообщения. В первичных и последующих отчетах субъекты исследования идентифицируются по уникальным кодовым номерам, которые им были присвоены в исследовании.

Исследователь обязан сообщать спонсору обо всех нежелательных явлениях и/или отклонениях от нормы лабораторных показателей, определенных в протоколе как критические для оценки безопасности, в сроки, определенные протоколом.

В случае смерти пациента исследователь обязан предоставить спонсору и совету по этике любую запрошенную ими дополнительную информацию.

Спонсор обязан хранить документацию обо всех нежелательных явлениях, о которых ему сообщают исследователи. Спонсор обязан предоставлять данную информацию по запросу уполномоченного органа.

5. Процедуры исследования

5.1. Мониторинг исследования

Целью мониторинга исследования является проверка того, что права и благополучие пациентов защищены, представленные данные являются точными, полными и подтверждаются первичной документацией, исследование проводится в соответствии с утвержденной текущей версией протокола/поправок, с GCP и нормативными требованиями.

Мониторы должны назначаться спонсором. Мониторы должны иметь соответствующую подготовку, а также обладать научными и/или клиническими знаниями, необходимыми для проведения надлежащего мониторинга исследования. Квалификация мониторов должна быть подтверждена документально. Мониторы должны детально знать исследуемый продукт(ы), протокол, информационный листок пациента с формой информированного согласия и все другие предоставляемые пациентам письменные материалы, СОПы спонсора, GCP и нормативные требования.

Спонсор должен обеспечить, чтобы исследования мониторировались надлежащим образом. Спонсор должен определить подходящие объем и особенности мониторинга. Объем и особенности мониторинга должны учитывать цель, задачи, методологию, сложность, «слепой» метод, объем и конечные точки исследования. Обычно необходимость ограничивается локальным мониторингом — до, во время и после окончания исследования. Однако в исключительных случаях, спонсор может решить, что централизованный мониторинг в сочетании с такими процедурами, как тренинг и проведение встреч с исследователями, предоставление им подробного письменного руководства может гарантировано обеспечить надлежащее проведение исследования в соответствии с GCP. Приемлемым методом для отбора проверяемых данных может служить выборка, проводимая с использованием статистических методов.

Монитор, в соответствии с требованиями спонсора, должен обеспечить надлежащее проведение и документальное оформление исследования.

5.2. Аудит спонсора

Целью спонсорского аудита, проводимого отдельно и независимо от рутинных функций по мониторингу и контролю качества, должна быть оценка соответствия проводимого исследования протоколу, СОПам, GCP и нормативным требованиям.

Для проведения аудита спонсор должен назначить лиц, независимых от клинических исследований/программ. Спонсор должен обеспечить, что аудиторы обладают достаточной для должного проведения аудитов квалификацией, основанной на тренинге и опыте работы. Квалификация аудитора должна быть подтверждена документально.

Обычно, для сохранения независимости и ценности функции аудита, уполномоченные органы не должны запрашивать отчеты об аудите. Уполномоченные органы могут обращаться за допуском к отчетам об аудите, в том случае, если имеются свидетельства серьезного несоответствия GCP, или в ходе судебных разбирательств. В случае, когда это требуется соответствующим местным законодательством или подзаконными актами, спонсор должен представить свидетельство о проведенном аудите.

5.3. Инспекция регуляторных органов

Инспекцией регуляторного органа является действие уполномоченного(ых) органа(ов) по официальной проверке документации, оборудования, записей, иных материалов, которые, по мнению уполномоченного(ых) органа(ов), имеют отношение к клиническому исследованию, находящимся в исследовательском центре, в помещениях спонсора и/или контрактной исследовательской организации, а также иных организациях, имеющих, по мнению уполномоченного(ых) органа(ов), отношение к исследованию.

ГЛАВА 2

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К РАЗРАБОТКЕ ПРОТОКОЛОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

СОСТАВИТЕЛИ: акад. РАМН, проф. В.Г. Кулес, д. м. н. проф. Е.В. Ших, к. м. н., доцент Е.А. Сокова

Введение

Клинические исследования — это необходимая часть процесса разработки любого нового препарата или расширения показаний для применения лекарства, уже известного врачам. Клинические исследования невозможно заменить исследованиями *in vitro* или на лабораторных животных, включая приматов. Организм лабораторных животных отличается от человеческого по фармакокинетическим характеристикам (всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственного препарата), а также по реакции органов и систем на лекарство.

В то же время, клинические исследования являются неизбежным видом научной деятельности, без которого невозможны получение и отбор новых более эффективных и безопасных лекарств. В последнее время роль клинических исследований возросла в связи с внедрением в практическое здравоохранение принципов доказательной медицины. Главным среди них является принятие конкретных клинических решений для лечения пациента не столько на основе личного опыта или мнения экспертов, сколько исходя из строго доказанных научных данных, которые могут быть получены в ходе хорошо спланированных, контролируемых клинических исследований.

Клинические исследования лекарственных препаратов являются завершающей стадией длительного и трудоемкого процесса их разработки. При изучении нового лекарства всегда соблюдается последовательность проведения исследований: от клеток и тканей к животным, от животных к здоровым добровольцам, от небольшого числа здоровых добровольцев к пациентам. До начала клинических исследований потенциальное лекарственное средство проходит сложный этап доклинических исследований. Первые доклинические исследования начинаются вскоре после синтеза нового перспективного химического соединения, потенциально эффективного нового фармакологического вещества. Суть их заключается в оценке фармакологических и токсикологических свойств фармакологического вещества. Гармонизированные требования к доклиническому изучению новых лекарственных средств, необходимые для поддержки клинических исследований, представлены в Руководстве по доклиническому изучению лекарственных средств.

Клинический этап разработки нового фармакологического вещества начинается только после тщательно проведенных доклинических исследований на животных. Данные фармакологических и токсикологических исследований относительно особенностей действия и эффектов препарата при введении животным помогают исследователю сформировать правильное представление о характере, объеме и продолжительности планируемых клинических исследований, определить прогноз его безопасности для человека.

Клинические исследования лекарственных средств перед их официальным разрешением к медицинскому применению проводятся в 4 этапа, традиционно называемые «Фазы клинического исследования».

Независимо от фазы клинического исследования нового лекарственного средства, гарантией достоверности результатов клинических исследований, а также гарантией

безопасности пациентов (здоровые добровольцы, больные), принимающих участие в исследовании, является соблюдение международного этического и научного стандарта планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта по надлежащей клинической практике (ICH GCP). В Российской Федерации официальным документом, регламентирующим проведение клинических исследований, является национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика», который идентичен ICH GCP – Руководству по Надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH), которое, в свою очередь, разработано с учетом действующих требований надлежащей клинической практики Европейского Союза, Соединенных Штатов Америки и Японии, а также Австралии, Канады и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Разработка нового лекарственного средства – логическая, пошаговая процедура, в которой информация из ранних фаз клинических исследований используется для поддержки и планирования последующих больших, более широкомасштабных исследований. Для эффективной разработки новых препаратов, необходимо идентифицировать характеристики исследуемого лекарства на ранних стадиях разработки и планировать последующую разработку, основанную на этом профиле.

Начальные исследования обеспечивают раннюю оценку кратковременной безопасности и переносимости и могут предоставить информацию по фармакодинамике и фармакокинетике, необходимую для выбора необходимого диапазона дозировок и путей введения, намечаемых для первых исследований по терапевтической оценке. Последующие подтверждающие исследования обычно более продолжительные и включают более разнообразную популяцию пациентов. Информация доза–ответ должна быть получена на всех стадиях разработки от ранних исследований переносимости, до изучений кратковременных фармакодинамических эффектов и исследований эффективности (ICH E4)¹. Во время разработки препарата появляющиеся новые данные могут потребовать необходимость проведения дополнительных исследований, которые, обычно, являются частью более ранних фаз.

Например, данные об уровне концентрации препарата в крови в более поздней фазе исследования, могут выдвинуть необходимость изучения межлекарственного взаимодействия, или побочные эффекты могут повлечь необходимость исследований по подбору дозы и/или дополнительных доклинических исследований.

Однако каждое КИ лекарственного средства планируется в соответствии с общим планом разработки лекарственного препарата.

Следующие важные принципы должны соблюдаться в планировании целей, дизайна, проведении, анализе и отчетах клинических исследований различных фаз клинических исследований. Каждая часть должна быть определена в протоколе перед началом исследования (ICH E6).

Цель(и) исследования должна быть ясно заявлена и может включать диагностические (изучающий, исследовательский характер) или подтверждающие характеристики безопасности и/или эффективности и/или оценки фармакокинетических параметров и фармакологические, физиологические, биохимические эффекты.

1. Дизайн исследования

Должен быть выбран соответствующий дизайн исследования, чтобы обеспечить получение желаемой информации. Примеры дизайнов исследования включают параллельные группы, перекрестные, факториальные, возрастание дозировки и фиксированный

¹ Далее по тексту указаны соответствующие темы и разделы руководств ICH Guidelines

доза–ответ (ICH E4, E6, E9 и E10). Должны использоваться соответствующие компараторы и адекватное количество включенных пациентов для достижения цели исследования. Первичные и вторичные конечные точки и план их анализа должны быть четко заявлены (ICH E9). Методы контроля нежелательных явлений по изменению клинических признаков, симптомов и лабораторных показателей должны быть описаны (ICH E3). Протокол должен определить процедуры для последующего контроля за пациентами, преждевременно прекратившими лечение.

1.1. Выбор популяции

При выборе изучаемой популяции (например, здоровые добровольцы, онкологические пациенты или другие специальные популяции в ранних фазах разработки) должны быть приняты во внимание стадия разработки препарата и признак, который нужно изучить, с учетом предшествующих доклинических и клинических исследований. Вариабельность групп пациентов или здоровых добровольцев, изучаемых в ранних исследованиях, может быть ограничена узким диапазоном, путем строгих критериев включения, но в процессе клинической разработки препарата исследуемая популяция должна быть расширена, чтобы отразить целевую популяцию.

Пациент, принимающий участие в клиническом исследовании, как общий принцип, не должен участвовать более чем в одном клиническом исследовании, но могут быть оправданные исключения. Пациенты, включенные в исследование, не должны включаться повторно в клинические исследования без отмывочного периода, адекватного для обеспечения безопасности и исключения перекрестных эффектов.

Женщины детородного возраста должны использовать высокоэффективную контрацепцию, чтобы участвовать в клинических исследованиях (ICH M3).

Для мужчин должна рассматриваться потенциальная опасность воздействия лекарственного средства в исследовании на их полового партнера или будущее потомство. Когда подобное обозначено (например, изучение препаратов, которые являются потенциально мутагенными, или токсическими по отношению к репродуктивной системе), соответствующая контрацепция должна быть включена в исследование.

1.2. Выбор контрольной группы

Клинические исследования должны иметь адекватную группу контроля. Компаратор может представлять плацебо, отсутствие лечения, активный контроль или различные дозы исследуемого лекарственного средства. Выбор компаратора зависит, среди прочего, от целей исследования (ICH E9 и E10). Исторический (внешний) контроль может быть оправдан в некоторых случаях.

1.3. Количество пациентов

Объем выборки. Автор протокола должен предусмотреть, какое именно число исследуемых потребуется для доказательства исходной гипотезы (величина объема выборки рассчитывается математически на основании законов статистики). На объем выборки влияет заболевание, которое будет исследовано, цель исследования и конечные точки исследования. Статистические оценки типового размера выборки должны быть основаны на ожидаемой величине результата лечения, вариабельности данных, указанной (маленькой) вероятности ошибки (ICH E9) и ожидаемой информации о подгруппах или вторичных конечных точках. В некоторых исследованиях может быть необходима большая база данных, чтобы установить безопасность лекарственного средства. В клинических исследованиях лекарственного препарата по новым показаниям может быть использован минимальный размер выборки для регистрационной базы данных с целью оценки безопасности (ICH E1 и ICH E7). Эти числа не должны рассматриваться как абсолютные и могут быть недостаточны в некоторых случаях (например, когда ожидаются отсроченные эффекты препарата).

1.4. Показатели конечных точек

В протоколе исследования необходимо указать основной показатель конечной точки оценки эффективности, по которому будет оцениваться изучаемый лекарственный препарат, также должен быть указан момент (моменты), когда такую оценку нужно проводить. Показатели конечных точек клинического исследования должны быть определены проспективно, представлено описание методов наблюдения и количественных оценок. Показатели конечных точек оценки эффективности и безопасности должны опираться на достоверные, надежные, максимально объективные и клинически релевантные критерии. Объективные методы наблюдения должны быть использованы, где возможно и когда применимо (ICH E9).

Конечные точки должны быть выбраны должным образом, чтобы можно было оценить результаты влияния лекарственного средства, которые связаны с фармакокинетическими параметрами, фармакодинамическими измерениями, эффективностью и безопасностью. Первичные конечные точки должны отражать клиническую оценку и обычно выбираются исходя из основной цели исследования. Вторичные конечные точки оценивают другие влияния лекарственного препарата, которые могут или не могут быть связаны с первичными конечными точками. Конечные точки и план их анализа должны быть проспективно определены в протоколе.

Заместительные конечные точки касаются клинически важных исходов, но ими не являются и сами по себе не измеряют клинические преимущества. Заместительные конечные точки могут использоваться как первичные конечные точки, когда применимо.

Методы измерения конечных точек, и субъективные и объективные, должны следовать стандарту для обеспечения точности, воспроизводимости, надежности, и способности к изменению (чувствительность к изменению через какое-то время).

1.5. Методы минимизации или оценки смещения

В протоколе должны быть определены методы распределения на группы лечения и слепого исследования (ICH E9 и E10).

1.5.1. Рандомизация (случайное распределение)

При проведении контролируемого исследования распределение пациентов методом случайной выборки гарантирует сравнимость групп исследования и уменьшение возможности смещенной выборки. Иногда формирование групп на основе метода случайной выборки стратифицируется. Стратификация обеспечивает распределение пациентов по группам лечения с учетом факторов, существенно влияющих на исход, например, возраст, тяжесть заболевания.

1.5.2. Метод слепого исследования

Метод слепого исследования — важное средство сокращения или уменьшения риска смещенного результата исследования. Исследование, где назначение лечения не известно участникам исследования из-за использования плацебо или других методов маскировки вмешательства, называется простым слепым исследованием. Если исследователь и пациент не знают распределения лечения, исследование называется двойным слепым.

1.5.3. Приверженность (комплаентность)

Методы для оценки использования пациентом исследуемого препарата должны быть определены в протоколе и фактическое использование зарегистрировано.

1.6. Проведение исследования

Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией и отраженными в ICH GCP и нормативных требованиях. Необходима приверженность протоколу исследования. Если

модификация протокола становится необходимой, нужно обеспечить четкое описание необходимости модификации в поправке к протоколу (ICH E6). Необходимо своевременное сообщение о нежелательных явлениях в течение исследования, которое должно быть документировано и обеспечена конфиденциальность данных (ICH E2A, E2B и ICH E6).

1.7. Анализ данных

Протокол исследования должен иметь план анализа, который должен соответствовать цели и дизайну исследования, принимая во внимание методы распределения пациентов, методы измерения конечных точек, проверяемые гипотезы, и аналитические подходы к общим проблемам, включая раннее исследование синдрома отмены исследуемого препарата и нарушения при выполнении протокола. Описание используемых статистических методов, включая выбор времени любого запланированного временного анализа (ов), должно быть включено в протокол (ICH E3, ICH E6 и ICH E9).

Результаты клинического исследования должны быть проанализированы в соответствии с планом, проспективно заявленным в протоколе, и все отклонения от плана должны быть указаны в отчете об исследовании.

Как правило, клиническое исследование планируют продолжать до его планового завершения (критерии преждевременного прекращения исследования должны быть четко обозначены в протоколе), хотя в некоторых исследованиях возможность ранней остановки формально признана. В таких случаях это должно быть четко описано в протоколе с должным статистическим вниманием к общим уровням статистической значимости и потребности регулировать оценки критерия(ев) эффективности лечения (ICH E9).

Данные по безопасности должны включать мониторинг и регистрацию всех нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений для всех клинических исследований, соответственно они должны быть сведены в таблицу и классифицированы по степени тяжести и их вероятным причинным отношениям с исследуемым препаратом по шкале ВОЗ (ICH E2A).

1.8. Представления протокола исследования

Проект протокола клинического исследования должен быть представлен в уполномоченный орган и Совет по этике.

2. ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнение различных фаз клинических исследований ЛС представлено в таблице 1.

Таблица 1
Сравнение различных фаз клинических исследований лекарственных средств

	Фазы клинических исследований лекарственных средств			
	Фаза I	Фаза II	Фаза III	Фаза IV
Цели	Определение метаболического и фармакологического действия, максимально-переносимой дозы	Оценка эффективности, кратковременные ПЭ, оценка общего риска для определенной популяции и определенного заболевания	Получение дополнительной информации по клинической эффективности, оценка общего соотношения польза/риск	Мониторинг безопасности на большой популяции, определение дополнительных показаний
Задачи	Биоэквивалентность, Биодоступность,	Взаимодействие ЛС–болезнь, лекарственное	Взаимодействие ЛС–болезнь, ЛС–взаимодействие,	Фармакоэпидемиологические данные, эффективность и безопасность в больших и раз-

	Фазы клинических исследований лекарственных средств			
	Фаза I	Фаза II	Фаза III	Фаза IV
	переносимые дозы, метаболизм, фармакокинетика, фармакодинамика	взаимодействие, эффективность различных режимов дозирования, фармакокинетика, фармакодинамика, безопасность	дозовый интервал, риск/польза, эффективность и безопасность	личных популяциях, фармакоэкономика
Изучаемые параметры	Показатели жизнедеятельности, уровень концентрации, побочные эффекты	Режим дозирования и переносимость, побочные эффекты, эффективность	Лабораторные данные, побочные эффекты, эффективность	Эффективность, фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, побочные эффекты
Характеристика дизайна	Неослепленное неконтролируемое	Сравнительное плацебоконтролируемое, узкие критерии включения	Рандомизированное, контролируемое, 2–3 цели, более широкие критерии включения	Неконтролируемое, наблюдательное
Продолжительность	До 1 года	Несколько месяцев	Несколько лет	Неограниченная
Изучаемая популяция	Здоровые добровольцы или пациенты с определенным заболеванием (рак, ВИЧ)	Пациенты с определенным заболеванием	Пациенты с определенным заболеванием	Пациенты с определенным заболеванием, особые популяции
Количество пациентов	20–80	200–300	Сотни–тысячи	Тысячи
Примеры	Изучение однократной дозы лекарства X у здоровых добровольцев	Двойное слепое клиническое исследование эффективности и безопасности лекарства X по сравнению с плацебо у пациентов с артериальной гипертензией	Изучение лекарства X по сравнению со стандартным лечением при артериальной гипертензии	Фармакоэкономическое изучение нового лекарства X по сравнению со стандартным лечением при артериальной гипертензии

1. Фаза I (наиболее типичный вид исследования: фармакология у человека)

Фаза I — первый опыт применения нового активного вещества у человека с его предварительной оценкой. Обычно такие исследования проводятся на небольшой группе (до 100) здоровых добровольцев (таблица 1). При этом изучают:

- безопасность и переносимость однократной дозы;
- безопасность и переносимость многократных доз;
- фармакокинетические параметры;
- фармакодинамические эффекты.

Около одной трети лекарственных веществ-кандидатов отсеивается на фазе I исследований в связи с плохой переносимостью или плохой абсорбцией.

Поэтому главная цель исследований – решить, стоит ли продолжать работу над новым препаратом, и, если удастся, установить дозы, которые будут использоваться у пациентов во время II фазы клинических исследований. В ходе этой фазы исследователи получают предварительные данные о безопасности нового препарата и впервые описывают его фармакокинетику и фармакодинамику у человека.

От тщательности выполнения исследований на фазе I зависит дальнейшая судьба препарата и результативность клинических исследований.

Особое внимание должно уделяться выбору начальной дозы препарата для первого назначения человеку во время проведения I фазы клинических исследований. На этом этапе, как правило, нет достаточных данных, полученных на животных, которые позволили бы построить научно-обоснованную фармакокинетическую модель для точного выбора безопасной дозы. Даже если на стадии доклинического изучения у животных была установлена зависимость токсических эффектов от концентрации препарата в крови, существует ряд неизвестных на тот момент факторов, не позволяющих переносить эти данные на человека. Прежде всего, может быть существенное различие в биодоступности и метаболизме нового потенциального ЛС у животных и человека. Токсичность препарата у животного может быть вызвана не самим веществом, а его метаболитом, который в организме человека может и не образовываться, или иметь место в незначительных количествах. Для каждого фармакологического вещества должна быть определена наибольшая доза, которая не вызвала бы существенных изменений в состоянии гомеостаза подопытных животных по сравнению с контрольной группой – доза без наблюдаемого отрицательного эффекта (ДБНОЭ). Стратегия определения максимальной рекомендованной начальной дозы (МРНД) для проведения I фазы клинических исследований новых потенциальных ЛС с участием взрослых здоровых добровольцев сводится к следующему. Величины ДБНОЭ, определенные в качественно проведенных токсикологических исследованиях на различных видах животных, пересчитывают в эквивалентную дозу для человека, используя коэффициент безопасности. Этот процесс рассчитан на нахождение верхнего предела рекомендованной начальной дозы и ни в коей мере не препятствует использованию препарата в более низких начальных дозах. Такой подход к оценке безопасности нового фармакологического средства соответствует современным гармонизированным требованиям, принятым FDA и ICH.

Иногда невозможно провести исследования I фазы у здоровых добровольцев. Препараты со значительной потенциальной токсичностью, например, цитотоксические препараты обычно исследуются на пациентах (онкологические заболевания, СПИД). В этом случае проводятся нетерапевтические исследования с участием пациентов с этой патологией в специализированных учреждениях. Исследования в Фазе I могут быть открытыми, контролируруемыми по исходным точкам, или могут иметь рандомизацию и ослепление с целью улучшения точности наблюдения. Длительность проведения исследований на фазе I в среднем составляет от 6 месяцев до одного года.

Исследования, проводимые в фазе I, обычно характеризуются одним или несколькими аспектами.

1.1. Оценка начальной безопасности и переносимости

Начальное и последующее введение исследуемого нового лекарственного средства человеку обычно направлено на определение переносимости диапазона доз, необходимых для последующих клинических исследований, и определение природы побочных реакций, которые могут ожидать. Такие исследования включают как однократное, так и повторное многократное введение дозы.

1.2. Фармакокинетика

Оценка всасывания, распределения, метаболизма и выведения препарата продолжается во время всего плана разработки нового лекарственного средства. Их предварительная оценка — важная цель фазы I. Фармакокинетика может быть оценена в отдельных исследованиях или являться фрагментом исследований эффективности, безопасности и переносимости. Как правило, фармакокинетические исследования, независимо от того, на каком этапе клинической разработки препарата их проводят, относятся к исследованиям фазы I. Фармакокинетические исследования особенно важны для оценки очищенности лекарственного вещества и возможного накопления исходного лекарственного средства и/или метаболитов, а также при оценке потенциальных межлекарственных взаимодействий. Некоторые исследования фармакокинетики обычно проводятся в более поздние фазы, чтобы ответить на специализированные вопросы. Для многих перорально применяемых лекарств важно оценить влияние пищи на биодоступность. Для выполнения фармакокинетических исследований на поздних фазах необходимо включать в клинические исследования субпопуляции пациентов с замедленной элиминацией (почечная или печеночная недостаточность), а также пожилых, детей и этнические группы.

Исследования лекарственного взаимодействия важны для многих препаратов; они проводятся в поздних фазах, но информация, полученная при исследовании метаболизма и потенциальных взаимодействий на животных, и *in vitro*, может диктовать выполнение таких исследований на ранних фазах.

1.3. Оценка фармакодинамики

В зависимости от лекарственного средства и конечных точек исследования, фармакодинамические исследования и исследования связи уровня концентрации лекарственных средств в крови с эффектом (ФК/ФД исследования) могут проводиться на здоровых добровольцах или пациентах с определенным заболеванием. На пациентах, если это является измеряемым, фармакодинамические данные могут обеспечивать раннюю оценку активности и потенциальной эффективности, а также способствовать планированию дозировок и режимов дозирования в поздних исследованиях.

1.4. Раннее измерение активности лекарственного средства

Предварительные исследования активности или потенциальной терапевтической пользы могут проводиться в Фазе I и рассматриваться как вторичная цель. Такие исследования обычно характерны для поздних фаз, но могут быть выполнены в фазе I для лекарственных средств с короткой продолжительностью действия и, когда их активность может быть измерена.

2. Фаза II (Наиболее типичный вид исследования: терапевтическая оценка (терапевтическое изучение))

Обычно это первый опыт применения у пациентов с заболеванием, для лечения которого предполагается использовать препарат. Объем этих исследований значительно больше, чем в фазе I, 100–200 (до 500) пациентов. Вторая фаза делится на IIa и IIb. Фаза IIa — это терапевтические пилотные исследования (pilot studies), т.к. полученные в них результаты обеспечивают оптимальное планирование последующих исследований. Фаза IIb — это более обширные исследования у пациентов с заболеванием, которое является основным показанием к назначению нового лекарственного средства.

Главная цель — доказать эффективность и безопасность препарата. Результаты этих исследований (pivotal trial) служат основой для планирования исследований III фазы.

Фаза II начинается с инициирования исследований, в которых первичная цель состоит в том, чтобы изучить терапевтическую эффективность на пациентах. Обязательным условием проведения фазы II является сравнительный дизайн и включение контрольной группы. Последующие исследования обычно рандомизированные, плацебоконтро-

лируемые и параллельно управляемые, чтобы оценить эффективность лекарственного средства и безопасность для специфического терапевтического показания. Исследования в фазе II обычно проводятся в группе пациентов, которые отобраны по относительно узким критериям, т.е. формируется относительно гомогенная популяция.

Важная цель фазы II состоит в определении доз и режима дозирования для исследования фазы III. Ранние исследования в этой стадии часто используют дизайн титрования дозы (ICH E4) для формирования ранней оценки реакции на дозировку, а в более поздних исследованиях могут подтверждаться отношения доза–ответ для рассматриваемого признака, используя признанную параллель (dose response). Дизайн клинического исследования «титрование дозы» может быть также применен в фазе III КИ (подтверждающая реакция доза–ответ).

Дополнительные цели клинических исследований фазы II могут включать оценку потенциальных конечных точек исследования: терапевтические режимы (включая сопутствующую терапию); целевые популяции (например, состояние средней тяжести против тяжелого) для дальнейшего изучения в фазе II или фазе III. Этих целей можно достигать оценочным анализом, анализом групп данных, путем включения в исследование множественных конечных точек.

3. Фаза III (Наиболее типичный вид исследования: терапевтическое подтверждение)

Многоцентровые исследования с участием больших (и, по возможности, разнообразных) групп пациентов (в среднем, 1000–3000 человек). Основная цель – получение дополнительных данных о безопасности и эффективности различных лекарственных форм препарата, о характере наиболее частых нежелательных реакций и т.п. Чаще всего клинические исследования этой фазы – двойные слепые, контролируемые, рандомизированные, а условия исследований максимально приближены к обычной реальной рутинной медицинской практике. Данные, полученные в клинических исследованиях фазы III, являются основой для создания инструкций по медицинскому применению препарата и для решения вопроса о его регистрации.

Фаза III начинается с инициирования исследований, в которых первичная цель состоит в том, чтобы продемонстрировать или подтвердить терапевтическую пользу.

Исследования в фазе III предназначены для подтверждения предварительных сведений, накопленных в фазе II, о том, что лекарственное средство безопасно и эффективно для использования по определенным показаниям и в соответствующих популяциях. Эти исследования предназначены, чтобы обеспечить адекватное основание для одобрения и для маркетинга. В исследованиях фазы III может быть продолжено изучение отношения доза–эффект, использование лекарственного средства в более широких популяциях, при различных стадиях болезни, или в комбинации с другим лекарственным средством. Для лекарственных препаратов с длительным периодом полувыведения и применяемых в течение длительного периода времени исследования обычно проводят в фазе III, хотя они могут быть начаты и в фазе II (ICH E1 и ICH E7). Эти исследования необходимы для оценки общей клинической безопасности длительно применяемых препаратов, а также их безопасности у пожилых. Данная информация из фазы III необходима для создания адекватной инструкции по медицинскому применению.

Результаты исследования фазы III становятся определяющими при принятии решения о регистрации нового лекарственного средства. Рекомендация к медицинскому применению считается обоснованной, если новый препарат более эффективен, чем уже известные ЛС аналогичного действия; обладает эффектами, которые не свойственны уже существующим препаратам; обладает лучшей переносимостью, чем известные препараты (при одинаковой эффективности); эффективен в тех случаях, когда лечение известными препаратами безуспешно; более выгоден в фармакоэкономическом отношении или по-

звolyет использовать более простые методы лечения или более удобную лекарственную форму; имеет преимущества при совместном применении с другими ЛС.

4. Фаза IV (терапевтическое использование)

Клинические исследования фазы IV проводятся после регистрации и выхода препарата на фармацевтический рынок с целью получить более подробную информацию о длительном применении в различных группах пациентов и при различных факторах риска и т.д., и, таким образом, более полно оценить стратегию применения лекарственного средства. В исследовании принимает участие большое количество пациентов, что позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся нежелательные явления.

Если лекарственное средство собираются применять по новому показанию, еще не зарегистрированному, то для этого проводятся дополнительные исследования, начиная с фазы II.

Исследования терапевтического использования идут вне предшествующей демонстрации безопасности лекарственного средства, эффективности и определения дозы. Они могут иметь любой дизайн, но должны иметь соответствующие научные цели. Обычно клинические исследования, проводимые в фазе IV, включают дополнительное изучение межлекарственного взаимодействия, безопасности и исследования, предназначенные для поддержки использования препарата по показаниям.

ГЛАВА 3

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., профессор Д.А. Сычев, к. б. н. Р.Е. Казаков, н. с. А.О. Чикало

Введение

Настоящие методические рекомендации предназначены фармацевтическим компаниям, контрактным исследовательским организациям и другим исследователям, которые занимаются разработкой и изучением новых лекарственных средств (ЛС), для оценки влияния генетических особенностей человека на параметры фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности ЛС.

При этом даются рекомендации о том, когда следует применять фармакогенетическое тестирование при проведении клинических исследований ЛС I–IV фаз, включая формулировку полученной «генетической» информации в инструкции по медицинскому применению ЛС.

Настоящие рекомендации гармонизированы с аналогичными рекомендациями FDA.

1. Клиническая фармакогенетика и фармакогенетическое тестирование

Клиническая фармакогенетика — это раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий место и роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на ЛС: эффективность, неэффективность, развитие неблагоприятных побочных реакций (НПР). Закономерности, выявляемые фармакогенетикой, позволяют врачу индивидуально подходить к выбору как самих ЛС, так и их доз у каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию. Предметом изучения клинической фармакогенетики выступают особенности генетического аппарата, которые ассоциированы с изменениями фармакологического ответа (генетически детерминированный фармакологический ответ) у пациента. Клиническая фармакогенетика является смежной дисциплиной на стыке клинической фармакологии и клинической генетики. Хотя роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС известна давно, понимание механизмов, связывающих генетические особенности пациента с изменением эффективности и безопасности фармакотерапии, с развитием соответствующих методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека».

Эти генетические факторы (по сути, генетические особенности пациента), как правило, представляют собой полиморфные участки генов, продукты которых, так или иначе, участвуют в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов.

Во-первых, это гены, кодирующие ферменты биотрансформации и транспортеры, которые осуществляют всасывание, распределение и выведение ЛС из организма. В настоящее время активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств, в частности изоферментов цитохрома P-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и т.д.), ферментов II фазы биотранс-

формации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы) и транспортеров ЛС (Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов и катионов).

Во-вторых, это гены, кодирующие «молекулы-мишени» ЛС или функционально связанные с данными структурами белки (рецепторы, ферменты, ионные каналы). Также сюда включены гены, продукты которых участвуют в различных патологических процессах (факторы свертывания крови, аполипопротеины, гены системы HLA и т.д.), «против» которых направлена соответствующая фармакотерапия.

Вышеописанные генетические особенности пациентов, ассоциированные с изменениями фармакологического ответа, определяются при проведении фармакогенетического тестирования. Фармакогенетический тест — это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР). При этом в качестве источника ДНК для ПЦР (т.е. генетического материала) используются чаще всего кровь больного или соскоб букального эпителия. Сбор этого биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру.

Таким образом, фармакогенетические исследования могут способствовать более глубокому пониманию межиндивидуальных различий в эффективности и безопасности исследуемых ЛС.

2. Значение фармакогенетического тестирования при проведении клинических исследований лекарственных средств

В течение всего процесса разработки и изучения ЛС могут быть использованы генетические данные для различных целей:

определение межиндивидуальных различий в фармакологическом ответе на ЛС;

определение межиндивидуальных различий в реакциях межлекарственного взаимодействия;

выявление молекулярных основ резистентности к ЛС и развития НЛР;

разработка протоколов клинических исследований ЛС для «проверки» фармакологических эффектов ЛС в определенных подгруппах пациентов в зависимости от их генетических особенностей.

Фармакогенетическое тестирование может выявить лиц, которые:

вероятнее всего «ответят» на ЛС, т.е. ЛС у них будет максимально эффективным;

имеют более высокий риск развития НЛР;

для которых маловероятна польза от применения ЛС (резистентность к ЛС);

нуждаются в изменении дозы или интервала дозирования на основе результатов фармакогенетического тестирования.

Число фармакогенетических тестов, которые призваны сделать лекарственную терапию более эффективной и безопасной продолжает быстро расти, особенно в онкологической практике, растет интерес к их использованию в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, эпилепсии, ВИЧ-инфекции, болевого синдрома, психических заболеваний, т.е. в тех областях, в которых применяются ЛС, фармакокинетика и фармакодинамика которых находится под генетическим контролем.

Даже когда результаты фармакогенетических исследований являются «отрицательными» (когда обнаруживается ассоциация между полиморфизмом того или иного гена и нарушением фармакологического ответа), подобная информация может помочь рационализации дальнейшего изучения ЛС, подтвердив, что некоторые метаболические пути (или другие фармакокинетические процессы), вероятно, не вносят значительный вклад в межиндивидуальные различия эффективности и/или безопасности ЛС.

Информация о фармакокинетике и соответствующих фармакодинамических эффектах (как правило, полученные в результате исследований I и II фаз клинических исследований ЛС) может дать информацию о возможных генах-кандидатах, полиморфизм в

которых может являться генетической основой межиндивидуальных различий в профили эффективности и безопасности ЛС. Это позволит выделять подгруппы пациентов для дальнейших клинических исследований ЛС, у которых оно окажется максимально эффективным и безопасным, что в будущем, когда ЛС будет применяться в реальной клинической практике, позволит избежать проблем с безопасностью ЛС.

Таким образом применение фармакогенетического тестирования в I–III фазах клинических исследований ЛС может:

1. Определить популяцию пациентов, которые должны получать более низкие или более высокие дозы ЛС, в соответствии с различиями генетически детерминированными различиями фармакокинетических процессов (особенно биотрансформации и выведения ЛС). Эти феномены можно распознать по полиморфизмам генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры ЛС.

2. Определить популяции пациентов, которые «ответят» на ЛС, т.е. оно будет максимально эффективным на основе полиморфизма генов, кодирующих молекулы-мишени (рецепторы, ферменты, ионные каналы), что уже используется в онкологической практике. Прогноз различий в реакции на ЛС может привести к стратегиям «обогащения» включаемых в клинические исследования пациентов, что основано на отборе результатов фармакогенетического тестирования.

3. Определить диапазон доз для последующих клинических исследований по выявлению реакции пациентов на дозу на основе результатов фармакогенетического тестирования, что должно способствовать получению максимальной эффективности и/или минимального риска развития НЛР. При этом, при проведении клинических исследований III фазы будет оцениваться несколько доз для определения эффективности ЛС и рисков развития НЛР. Однако это положение не относится к III фазе клинических исследований противоопухолевых ЛС, продуктов клеточных технологий или генотерапии.

4. Определить группы пациентов высокого риска развития НЛР или пациентов резистентных к ЛС. На сегодняшний день, скорее всего, использование такой информации будет заключаться в выявлении «медленных метаболитов» или «быстрых метаболитов» (например, носителей различных аллельных вариантов CYP2D6): они могут не включаться в клинические исследования или дозы ЛС для данных категорий пациентов, быть изменены в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования.

Применение фармакогенетического тестирования в клинических исследованиях II фазы может сформировать гипотезу влияния генетических особенностей пациентов на параметры эффективности и безопасности. Данная гипотеза должна быть «проверена» в клинических исследованиях III фазы. При этом полученные в большинстве случаев данные носят научный характер за исключением случаев, когда носительство полиморфизмов тех или иных генов очень сильно ассоциировано с высокой эффективностью/развитием серьезных НЛР/резистентностью к ЛС (например, мутации KRAS и эффективность препаратов «цетуксимаб» и «панитумумаб», назначаемых при раке толстой кишки), т.е. выявление полиморфизма того или иного гена с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозирует высокую эффективность/развитие серьезных НЛР/резистентность к ЛС. При этом данная информация должна быть обязательно включена в инструкции по медицинскому применению ЛС.

3. Значение результатов клинических исследований лекарственных средств, в которых применялось фармакогенетическое тестирование

Полученная «генетическая» информация в ходе клинических исследований, в которых применялось фармакогенетическое тестирование, может улучшить эффективность и безопасность применения ЛС после его регистрации и в процессе широкого клинического использования ЛС. Ниже приведены примеры ЛС, для которых «генетическая» информация, полученная в ходе клинических исследований I–IV фаз,

оказывается полезной для обеспечения максимально эффективной и безопасной фармакотерапии.

Варфарин. Однозначно доказано, в т.ч. и в отечественных исследованиях, что носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и генотип *AA* по полиморфному маркеру *G1639A* ассоциируются с низкими подобранными дозами варфарина, нестабильностью антикоагулянтного эффекта, более частыми кровотечениями при его применении. Выбор начальной дозы варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования может быть рассчитан с помощью on-line-калькулятора (<http://www.warfarindosin.org>) или с помощью модуля «Фармакогенетика» программы PharmSuite (<http://pharmsuite.ru>): рассчитывается индивидуальная начальная доза варфарина, далее доза препарата подбирается по МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Результаты фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* и *VKORC1* могут прогнозировать диапазон колебания поддерживающей суточной дозы варфарина. Использование фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина может способствовать уменьшению сроков подбора его дозы, снижению частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции в 3 раза, кровотечений в 4,5 раза, госпитализаций пациентов по поводу кровотечений и тромботических осложнений на 43% и, в конечном итоге, снижению затрат на лечение примерно на 100 рублей на 1 пациента в месяц.

Абакавир. Носительство аллельного варианта *HLA-B*5701* ассоциируется с развитием синдрома гиперчувствительности при применении абакавира: у 50% пациентов, несущих аллельный вариант *HLA-B*5701* (в гомозиготном или гетерозиготном состоянии), при применении абакавира развивается синдром гиперчувствительности. При выявлении носительства аллельного варианта *HLA-B*5701* (гомозиготного или гетерозиготного) следует отказаться от применения абакавира. Скрининг пациентов на носительство аллельного варианта *HLA-B*5701* позволяет снизить частоту развития синдрома гиперчувствительности при применении абакавира до 0%.

Тамоксифен. Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* ассоциируется с медленной скоростью образования активного метаболита тамоксифена (эндоксифена) в печени и низкой эффективностью тамоксифена (короткая длительность ремиссии) у пациенток с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы. Выявление как гомозиготного, так и гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* прогнозирует низкую эффективность тамоксифена, в таких случаях следует отказаться от применения тамоксифена и выбрать ингибиторы ароматазы.

4. Отбор образцов ДНК при проведении клинических исследований лекарственных средств

Важной предпосылкой для успешного использования «генетической» информации в разработке и изучении ЛС является надлежащий сбор и хранение образцов ДНК, желательное при проведении клинических исследований всех фаз с I по IV. Потенциальные планы для общего отбора образцов ДНК должны быть предусмотрены на момент рандомизации или начала клинического исследования с целью снижения вероятности возникновения смещения выборки, даже если эти образцы изучаются только в более позднее время или после завершения клинического исследования.

Таким образом, становится возможным искать объяснения для межиндивидуальных различий в фармакокинетике, фармакодинамике, параметрах эффективности и безопасности ЛС, непредвиденные до начала клинического исследования.

Биологическими материалами, из которых будет выделяться ДНК могут быть:

Кровь. Венозная кровь в объеме 1,5–3 мл наливается в специальную пробирку (содержит ЭДТА), закрывается крышечкой и тщательно перемешивается (10 переворотов

пробирки), на пробирку наклеивается лейбл, на котором указывается фамилия и инициалы пациента, дата взятия образца. Пробирка с кровью доставляется в лабораторию или замораживается в любой морозильной камере до момента передачи в лабораторию. Транспортировка пробирки с кровью не требует каких-либо охлаждающих средств. Не допускается контакта крови с гепарином!

Буккальный эпителий. Сполоснуть рот кипяченой водой. Для взятия соскоба можно использовать ватную палочку из новой неповрежденной упаковки. Аккуратно вскрыть упаковку, палочку держать за один конец, а другим концом круговыми движениями потереть внутреннюю поверхность щеки в течение 30 секунд с небольшим нажимом, при этом одновременно прокручивая, чтобы собрать как можно больше эпителиальных клеток. Палочку поместить в новый неиспользованный бумажный конверт, отрезать таким образом, чтобы конец с биологическим материалом остался в конверте. Конверт закрыть и подписать. Хранение и транспортировку осуществлять при комнатной температуре. Не нагревать!

Опухолевая ткань для определения соматических мутаций.

В идеале, согласие на сбор должно быть получено от всех участников клинических исследований. Следует предпринять усилия для сбора генетических образцов при регистрации и/или в начале исследования, чтобы избежать потенциальной необъективности, связанной с задержкой отбора образцов. Это особенно важно в исследованиях, где многие пациенты не участвуют в нем до конца, не соблюдают протокол исследования или выходят из исследования до получения клинических данных. ДНК всех участников клинических исследований должна быть сохранена на случай «нового» генетического исследования, инициированного после завершения текущих, когда могут стать известными новые гены-кандидаты, которые могут определять эффективность и безопасность ЛС. В некоторых случаях, например, когда известна молекула-мишень в опухолевой ткани для противоопухолевого ЛС, влияние полиморфизма гена, кодирующего данную молекулу-мишень могут быть предсказаны до начала клинических исследований.

Рутинный отбор образцов ДНК должен предоставлять претендентам (applicants) возможность исследовать причины недостаточной эффективности или появления НЛР у разных людей, используя такие подходы, как поиск ассоциаций данных изменений фармакологического ответа с полиморфизмами тех или иных генов.

Поэтому, по возможности, процедуры информированного согласия участников клинических исследований должна быть предусмотрена в протоколе, в согласии должны быть отражены следующие моменты:

Цели фармакогенетического тестирования.

Точность фармакогенетического тестирования для выбора оптимальной схемы фармакотерапии.

Информация, которую дает фармакогенетическое тестирование.

Потенциальная польза и риски проведения фармакогенетического тестирования.

Сроки хранения генетического материала.

Гарантия сохранения конфиденциальности о результатах фармакогенетического тестирования.

5. Фармакогенетическое тестирование в различных фазах клинических исследований лекарственных средств

Исследования *in vitro* биотрансформации (изоферментов цитохрома Р-450), транспорта (транспортера ЛС Р-гликопротеина), или мишеней лекарств (рецепторов, ферментов, ионных каналов и т.д.) могут помочь определить гены-кандидаты и необходимость фармакогенетического тестирования при проведении клинических исследований, что должно быть отражено в протоколе. Последующие клинические исследования представляют возможности для интегрирования генетических факторов для оценки межличностной вариативности у различных индивидуумов и ее последствий для дальнейших

клинических исследований. На сегодняшний день многие из этих исследований не включают в себя рандомизацию на основе результатов фармакогенетического тестирования для выбора схем лечения в клиническом исследовании.

Применение фармакогенетического тестирования в клинических исследованиях, оценивающих фармакокинетику/фармакодинамику ЛС у здоровых добровольцев. ФК исследования с однократной или многократно возрастающей дозой лекарства обеспечивают важную информацию о фармакокинетики лекарства и помогают предположить степень межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики, которую можно ожидать в последующих исследованиях в виде фармакодинамических и клинических последствий (вариабельность параметров эффективности и безопасности). При этом особое внимание должно быть уделено ЛС, для которого преобразование в активный метаболит из неактивных исходных соединений происходит через полиморфный метаболический путь, т.е. с участием генетически полиморфных изоферментов цитохрома Р-450: СYP2D6, СYP2С9, СYP2С19. Желательно охарактеризовать метаболизм ЛС и изучить биологическую активность соответствующих метаболитов на ранних стадиях разработки лекарства. В таких случаях различия в действии метаболита у отдельных людей могут иметь последствия для дозирования, эффективности и безопасности ЛС. Там, где метаболиты лекарства имеют важные клинические эффекты (если ЛС является пролекарством, например, тамоксифен, клопидогрел), неспособность формировать активный метаболит может оказать существенное воздействие на эффективность ЛС, включая негативное влияние на прогноз пациента из-за высокого риска осложнений его течения. Также большое значение могут иметь полиморфизмы генов, кодирующие молекулы-мишени ЛС. При этом большое количество полиморфизмов генов может быть определено с помощью чип-технологий. Следует также иметь в виду, что для ЛС, фармакокинетика которого зависит от функционирования генетически полиморфных изоферментов цитохрома Р-450 и/или транспортеров (например, Р-гликопротеина), в дальнейших клинических исследованиях следует оценивать возможность развития реакций межлекарственного взаимодействия на уровне системы ферментов биотрансформации и транспортеров. При этом следует оценивать различия в реакциях межлекарственного взаимодействия у индивидуумов с различными уровнями генетически детерминированной активности изоферментов цитохрома Р-450 и транспортеров ЛС.

Применение фармакогенетического тестирования в клинических исследованиях, оценивающих фармакокинетику/фармакодинамику ЛС у пациентов. Если у здоровых добровольцев наблюдается значительная межиндивидуальная вариабельность фармакокинетики ЛС, то подтверждение клинического значения данного феномена должно быть получено в ходе клинических исследований у пациентов. При этом фармакогенетическое тестирование в клинических исследованиях ЛС с участием пациентов позволяет:

отобрать пациентов для проведения клинических исследований, т.е. «насыщение» исследования лицами с потенциально положительным эффектом на ЛС и исключение больных, для которых ЛС вероятно будет вызывать НЛР;

стратифицировать группы в рамках клинических исследований;

скорректировать дозы для пациентов при проведении клинических исследований.

При этом фармакогенетическое тестирование может увеличить «эффект» от ЛС, снизить частоту НЛР и повысить шансы на общий успех исследования.

6. Фармакогенетическая информация в инструкции по медицинскому применению по результатам клинических исследований лекарственных средств

По результатам клинического исследования ЛС, фармакогенетическая информация должна быть помещена в инструкцию по медицинскому применению в следующих случаях:

Обнаружена ассоциация между полиморфизмом того или иного гена с изменениями фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛС (информация в разделы «Фармакокинетика», «Фармакологическое действие»).

Обнаружена необходимость коррекции режима дозирования в зависимости от носительства полиморфизма того или иного гена (информация в разделы «Режим дозирования», «Особые указания»).

Обнаружено, что отказ от ЛС у пациентов, являющихся носителями полиморфизма того или иного гена, приводит к снижению частоты серьезных НЛР (информация в разделы «Побочное действие», «Противопоказания»).

Обнаружено, что у носителей полиморфизма того или иного гена эффективность от применения ЛС ассоциируется с высокой (информация в раздел «Показания»).

«Отрицательные» результаты клинических исследований, в которых применялось фармакогенетическое тестирование, могут быть отражены в инструкциях по медицинскому применению ЛС только в том случае, если для ЛС из той же фармакологической группы имеются «положительные» результаты клинических исследований, в которых применялось фармакогенетическое тестирование.

Приложение 1

Методология проведения исследований биотрансформации и транспортеров ЛС *in vitro*

А. Идентификация фермента, участвующего в биотрансформации ЛС *in vitro*

Исследования для идентификации фермента, участвующего в метаболической трансформации препарата, часто называемые исследованиями фенотипирования реакции, представляют собой набор экспериментов, которые определяют специфические ферменты, ответственные за биотрансформацию ЛС. В окислительных и гидролитических реакциях принимают участие ферменты семейства цитохрома Р-450 (СУР) и ферменты, не относящиеся к СУР. Эффективным подходом является определение метаболического профиля (определение образовавшихся метаболитов и их количественной значимости) ЛС и оценка относительного вклада изоферментов цитохрома Р-450 в клиренс перед началом исследований для определения специфических изоферментов цитохрома Р-450, участвующих в биотрансформации ЛС. Идентификация изоферментов цитохрома Р-450 обоснована, если изоферменты цитохрома Р-450 вносят вклад в более чем 25% общего клиренса ЛС. Идентификация *in vitro* изоферментов цитохрома Р-450, подвергающих ЛС биотрансформации, и помогает предсказать потенциал для межлекарственных взаимодействий *in vivo*, влияние активности полиморфных ферментов на распределение препарата и формирование токсических или активных метаболитов. Существует небольшое количество документально зарегистрированных случаев клинически значимых межлекарственных взаимодействий, связанных с ферментами, не относящимися к СУР, но идентификация ферментов этого типа, подвергающих препарат биотрансформации (т.е. глюкозурилтрансфераз, сульфоттрансфераз и N-ацетилтрансфераз), приветствуется. Несмотря на то, что классические исследования биотрансформации не являются общим требованием при исследовании терапевтических биопрепаратов, определенные белковые препараты модифицируют биотрансформацию ЛС, в которой участвуют изоферменты цитохрома Р-450.

1. Эксперименты по идентификации пути биотрансформации (определение метаболического профиля)

(а) Обоснование и цели

Данные, полученные в ходе исследований по идентификации пути биотрансформации ЛС *in vitro*, помогают определить, обосновано ли проведение экспериментов для определения ферментов, участвующих в биотрансформации ЛС, и позволяют разработать соответствующий дизайн любых таких экспериментов. Эксперименты по идентификации пути

биотрансформации должны оценивать количество и классы метаболитов, образующихся из ЛС, а также параллельность или последовательность путей биотрансформации.

(b) Выбор ткани для экспериментов по идентификации пути биотрансформации

Человеческие ткани, включая свежеизолированные гепатоциты, замороженные гепатоциты и свежеизолированные срезы печени, обеспечивают клеточную целостность в отношении ферментной архитектуры и содержат полный набор ферментов, участвующих в метаболической трансформации лекарственных препаратов. Субклеточные фракции ткани печени, фракции, которые включают микросомы, S9, цитозоль (добавление соответствующих ко-факторов при необходимости) или рекомбинантные ферменты могут использоваться в комбинации с упомянутыми выше тканями для идентификации образующихся из конкретного препарата метаболитов и классов вовлеченных в процесс ферментов.

(c) Дизайн экспериментов по идентификации пути биотрансформации

Одна из методик идентификации пути биотрансформации — инкубация препарата с гепатоцитами или срезами печени с последующим хроматографическим анализом инкубационной среды и внутриклеточного содержимого при помощи тандемной масс-спектрометрии (ТМСМ). Этот тип экспериментов приводит к прямой идентификации метаболитов, образовавшихся в ходе окислительных, гидролитических и реакций II фазы биотрансформации, и обеспечивает получение информации, касающейся параллельности или последовательности путей метаболической трансформации. Другая методика — анализ инкубационной среды при помощи ТМСМ с использованием УФ, флуоресцентного или радиохимического обнаружения.

В свете известной множественности и перекрывающейся специфичности ферментов, участвующих в биотрансформации ЛС, в отношении субстратов, а также возможности наличия либо параллельных, либо последовательных путей метаболической трансформации, эксперименты должны включать несколько концентраций препарата с различным временем инкубации. Ожидаемые равновесные концентрации препарата в плазме *in vivo* могут быть полезными для определения диапазона концентраций препарата, используемых для этих экспериментов.

(d) Системы и условия исследования in vitro

Методы, перечисленные в таблице 1, могут использоваться для идентификации окислительных путей, связанных и не связанных с СYP, ответственных за образование наблюдающихся метаболитов.

Таблица 1

Методы идентификации путей биотрансформации ЛС

Система <i>in vitro</i>	Условие	Тесты
Микросомы	+/- NADPH	СYP, FMO против других оксидаз
Микросомы, гепатоциты	+/- 1-аминобензотриазол	Инактиватор СYP широкой специфичности
Микросомы	Предшествующая обработка температурой 45° С	Инактивирует FMO
S-9	+/- паргилин	Инактиватор MAO широкого спектра
S-9, цитозоль	+/- менадион, аллопуринол	Ингибиторы Мо-СО (оксидаза)

2. Исследования, разработанные для идентификации изоферментов цитохрома P-450, участвующих в биотрансформации ЛС

Если данные исследований *in vivo* у человека показывают, что изоферменты цитохрома P-450 вносят вклад более чем в 25% клиренса препарата, необходимо проведение исследований *in vitro* для идентификации изоферментов цитохрома P-450, участвующих в биотрансформации препарата. Эта рекомендация включает случаи, при которых за окислительной биотрансформацией следуют реакции конъюгации, так как межлекарственное взаимодействие, которое ингибирует окисление исходного ЛС, может привести к повышенным уровням исходного ЛС.

(а) Общие экспериментальные методы для идентификации изоферментов цитохрома P-450, участвующих в биотрансформации ЛС

Существует три хорошо охарактеризованных метода для идентификации отдельных изоферментов цитохрома P-450, ответственных за биотрансформацию ЛС. Соответственно, эти методы используют:

специфические химические вещества или антитела в качестве ингибиторов фермента;

индивидуальные человеческие рекомбинантные изоферменты цитохрома P-450;

банк человеческих микросом печени, охарактеризованных по активности СYP, приготовленных из отдельных печеней доноров.

Мы рекомендуем проводить, по крайней мере, два из трех методов для идентификации специфических ферментов, ответственных за биотрансформацию ЛС. Для первой группы методов могут использоваться либо объединенные микросомы печени человека, либо микросомы, приготовленные из печени отдельных доноров. Для корреляционного анализа третьей группы методов, должен использоваться банк охарактеризованных микросом из отдельных донорских печеней.

Там, где это возможно, эксперименты для идентификации изоферментов цитохрома P-450, ответственных за биотрансформацию ЛС, должны проводиться с концентрациями ЛС, предполагающимися подходящими по результатам фармакокинетических экспериментов. Эксперименты по идентификации ферментов должны проводиться при начальных условиях скорости (линейность скорости продукции метаболитов по отношению к времени и концентрации ферментов). В некоторых случаях эксперименты проводятся при нелинейных условиях вследствие аналитической чувствительности; результаты таких экспериментов должны интерпретироваться с осторожностью. Таким образом, для количественного определения каждого метаболита, образующегося под воздействием отдельных изоферментов цитохрома P-450, выбранных для идентификации, должны быть разработаны надежные аналитические методы, основанные на надежной научной базе. Для рацемических препаратов изомеры должны исследоваться отдельно.

(b) Использование специфических химических ингибиторов для идентификации изоферментов цитохрома P-450, участвующих в биотрансформации ЛС

Большинство химических ингибиторов не абсолютно специфичны для конкретных изоферментов цитохрома P-450, однако ценной характеристикой химических ингибиторов является их коммерческая доступность. Несмотря на отсутствие комплексности, химические ингибиторы, перечисленные в таблице 2, могут быть использованы для идентификации отдельных изоферментов цитохрома P-450, ответственных за биотрансформацию препарата, а также для определения относительного вклада отдельных изоферментов цитохрома P-450.

Таблица 2

Химические ингибиторы изоферментов цитохрома P-450 для исследований *in vitro*

Изофермент цитохрома P-450	Предпочтительный ингибитор	K _i (мМ)	Приемлемый ингибитор	K _i (мМ)
CYP1A2	Фурафиллин	0,6–0,73	α-нафтовлавон	0,01
CYP2A6	Транилципромин метоксален	0,02–0,2 0,01–0,2	Пилокарпин Триптамин	4 1,7
CYP2B6	–	–	Сертралин Фенциклидин Тиотепа Клопидогрел Тиклопидин	3,2 10 4,8 0,5 0,2
CYP2C8	Монтелукаст Кверцетин	1,1 1,1	Триметоприм Гемфиброзил Росиглитазон Пиоглитазон	32 69–75 5,6 1,7
CYP2C9	Сульфафеназол	0,3	Флуконазол Флувоксамин Флуоксетин	7 6,4–19 18–41
CYP2C19	–	–	Тиклопидин Ноткатон	1,2 0,5
CYP2D6	Хинидин	0,027–0,4	–	–
CYP2E1	–	–	Клометиазол Диаллилдисульфид	12 150
CYP3A4	Кетоконазол Итраконазол	0,0037– 0,18 0,27–2,3	Тролеандомицин Верапамил	17 10–24

(с) Использование рекомбинантных ферментов для идентификации изоферментов цитохрома P-450, участвующих в биотрансформации ЛС

В случае, если препарат подвергается биотрансформации под воздействием только одного рекомбинантного человеческого фермента CYP, интерпретация результатов проводится относительно прямолинейно. Однако в случае если в процесс вовлечено более одного рекомбинантного фермента CYP, измерение активности фермента по отдельности обеспечит получение информации о вкладе отдельных путей в биотрансформацию ЛС.

Рекомбинантные изоферменты цитохрома P-450 не присутствуют в исходном окружении и часто гиперэкспрессируются. Дополнительные белки (NADPH-CYP редуктаза и цитохром b5) или состав липидов мембраны могут отличаться от нативных микросом. Имеются данные о нескольких методах количественного масштабирования полученной метаболической активности при использовании рекомбинантных изоферментов цитохрома P-450 для определения активности, ожидаемой для микросом печени человека. Эти техники могут помочь в определении относительного вклада каждого из ферментов в общем образовании метаболитов, но могут не отражать абсолютные скорости их формирования в микросомах печени человека *in vitro*.

(d) Использование специфических антител для идентификации изоферментов цитохрома P-450, участвующих в биотрансформации ЛС

Ингибирующий эффект антитела должен тестироваться при достаточно низких и высоких концентрациях для получения титрационной кривой. Если в биотранс-

формации препарата вовлечен только один изофермент цитохрома P-450, ингибирование более 80% ожидается в наборе объединенных (pooled) или индивидуальных микросом. Если степень ингибирования мала, сложно определить, является ли частичное ингибирование результатом вовлечения других изоферментов цитохрома P-450 в метаболическую трансформацию препарата, или антитело обладает слабым действием.

(е) Использование корреляционных анализов для идентификации изоферментов цитохрома P-450, участвующих в биотрансформации ЛС

Эта методика опирается на статистический анализ для определения корреляции между скоростью продукции отдельного метаболита и активностями, определенными для каждого изофермента цитохрома P-450 в наборе микросом, приготовленных из печени отдельных доноров.

Набор охарактеризованных микросом должен включать микросомы, приготовленные, по крайней мере, из 10 отдельных печеней доноров. Вариация метаболической активности для каждого изофермента цитохрома P-450 должна быть достаточной между отдельными донорскими печенями, для того, чтобы обеспечить адекватную статистику. Активность ферментов в наборе микросом, использованных для корреляционных исследований, должна определяться с использованием подходящих субстратов-образцов и экспериментальных условий.

Результаты сомнительны, если одна удаленная точка определяет коэффициент корреляции. В случае если линия регрессии не проходит через исходную точку или около исходной точки, это может говорить о вовлечении нескольких изоферментов цитохрома P-450 или отражать наследственную нечувствительность набора микросом.

В. Оценка ингибирования изоферментов цитохрома P-450 *in vitro*

Препарат, который ингибирует специфический фермент, участвующий в биотрансформации ЛС, может снизить метаболический клиренс совместно вводимого препарата, который является субстратом ингибированного пути метаболической трансформации. Следствием снижения метаболического клиренса является повышение концентрации в крови совместно вводимого препарата, что может привести к развитию НЛР или усилению терапевтических эффектов. С другой стороны, ингибированный путь биотрансформации может также приводить к снижению образования активного метаболита совместно вводимого препарата, приводя к снижению эффективности этого препарата.

1. Маркерные субстраты

Эксперименты *in vitro*, проводимые для определения способности препарата ингибировать конкретный изофермент цитохрома P-450, включают инкубацию препарата с маркерными субстратами для изоферментов цитохрома P-450.

Существует два научных критерия для выбора маркерного субстрата:

субстрат должен быть селективным (преимущественно подвергаться биотрансформации под воздействием одного фермента объединенных микросом человеческой печени или рекомбинантными ферментами P-450;

субстрат должен обладать простой метаболической схемой (в идеальном случае с отсутствием последовательной биотрансформации).

Существуют также некоторые практические критерии – коммерческая доступность субстрата и метаболита(ов); количественные анализы, которые являются чувствительными, быстрыми и простыми; и приемлемое время инкубации.

Предпочтительные субстраты, перечисленные в таблице 3, соответствуют большинству критериев, перечисленных выше, и считаются научным сообществом приемлемыми.

Таблица 3

Предпочтительные и приемлемые химические субстраты для экспериментов *in vitro*

Изофермент цитохрома P-450	Предпочтительный субстрат	K _i (мМ)	Приемлемый субстрат	K _i (мМ)
CYP1A2	О-деэтилированный метаболит фенаcetина;	1,7–152	N-деметилированный метаболит теофиллина; 3-N-деметилированный метаболит кофеина	280–1230 220–1565
CYP2A6	7-гидроксилированный метаболит кумарина	0,3–2,3	–	–
CYP2B6	Гидроксилированный метаболит эфавиренза; Гидроксилированный метаболит бупропиона	17–23 67–168	Гидроксилированный метаболит пропoфола; N-деметилированный метаболит S-мефенитоина	3,7–94 1910
CYP2C8	6-гидроксилированный метаболит таксола	5,4–19	Пара-гидроксилированный метаболит розиглитазона	4,3–7,7
CYP2C9	Метил-гидроксилированный метаболит толбутамида; 7-гидроксилированный метаболит S-варфарина; 4'-гидроксилированный метаболит диклофенак	67–838 1,5–4,5 3,4–52	4'-гидроксилированный метаболит флубипрофена; 4-гидроксилированный метаболит фенитоина	6–42 11,5–117
CYP2C19	4'-гидроксилированный метаболит S-мефенитоина	13–35	5-гидроксилированный метаболит омепразола; O-делкилированный метаболит флуоксетина	17–26 3,7–104
CYP2D6	O-деметилированный метаболит декстраметорфана	0,44–8,5	4-гидроксилированный метаболит дебризохина	5,6
CYP2E1	6-гидроксилированный метаболит хлороксазона	39–157	4-гидроксилированный метаболит анилина	6,3–24
CYP3A4, CYP3A5	1-гидроксилированный метаболит мидазолама; 6-бета гидроксилированный метаболит тестостерона	1–14 52–94	N-деметилированный метаболит эритромицина; 4-гидроксилированный метаболит триазолама	33–88 234

2. Соображения относительно дизайна исследований ингибирования изоферментов цитохрома P-450 *in vitro*

(а) Типичные эксперименты для определения значений IC₅₀ включают инкубацию субстрата, если скорость метаболизма является достаточной, в концентрациях ниже его K_m для того, чтобы более тесно связать IC₅₀ ингибитора с K_i. Для определения K_i, как концентрация субстрата, так и концентрация ингибитора, должны варьировать для того, чтобы покрыть диапазоны выше и ниже K_m препарата и K_i ингибитора.

(б) Обычно используются концентрации микросомальных белков ниже 1 мг/мл.

(с) Так как сила буфера, его тип и рН могут значительно повлиять на V_{max} и K_m, рекомендуется использование стандартизированных условий для количественного анализа.

(d) В ходе исследования не должно возникать истощения субстрата или ингибитора более чем на 10–30%. Однако для субстратов с низкой K_m , может оказаться сложным избежать более чем 10% истощения субстрата при низких концентрациях субстрата.

(e) Мы предлагаем использовать линейную зависимость между временем и количеством образовавшегося продукта.

(f) Мы рекомендуем использовать линейную зависимость между количеством фермента и количеством образовавшегося продукта.

(g) Любые растворители могут использоваться в низких концентрациях (< 1% (об/об) и предпочтительно < 0,1%). Некоторые растворители ингибируют или индуцируют ферменты. Эксперимент может включать контроль с отсутствием растворителя и с растворителем.

(h) Возможно использование активного контроля (известный ингибитор).

3. Определение того, является ли новая молекулярная субстанция обратимым ингибитором

Теоретически значительное ингибирование фермента возникает тогда, когда концентрация имеющегося ингибитора в активном центре сопоставима с K_i или превышает K_i . Теоретически степень взаимодействия (R , выраженная в виде кратности изменения АУС) может быть получена из следующего уравнения: $R = 1 + [I]/K_i$, где $[I]$ – это концентрация ингибитора, воздействующего на активный центр фермента, а K_i – константа ингибирования.

Хотя соотношение $[I]/K_i$ используется для предсказания вероятности ингибирующих лекарственных взаимодействий, существуют факторы, которые влияют на выбор подходящих $[I]$ и K_i . Факторы, которые влияют на $[I]$, включают неопределенность в отношении концентрации, которая наилучшим образом представляет концентрацию в области связывания фермента (ферменты, расположенные в желудочно-кишечном тракте, против печеночных ферментов) и неопределенность в отношении влияния пресистемного воздействия. Факторы, которые влияют на K_i , включают специфичность субстрата, связывание с компонентами инкубационной системы и истощение субстрата и ингибитора.

Текущий рекомендуемый подход

Вероятность взаимодействия *in vitro* прогнозируется на основании соотношения $[I]/K_i$, где $[I]$ представляет собой среднее равновесное значение C_{max} для общего количества препарата (связанного и несвязанного) после введения наиболее высокой предполагаемой клинической дозировки. С увеличением соотношения возрастает вероятность взаимодействия. В нижеследующей таблице предложены вероятности взаимодействия *in vivo* на основании оценочных соотношений $[I]/K_i$. Предполагаемое соотношение $[I]/K_i$ более 0,1 считается положительным и рекомендуется последующее исследование *in vivo*.

Таблица 4
Предсказание клинической значимости конкурентного ингибирования СУР

$[I]/K_i$	Предсказание
$[I]/K_i > 1$	Вероятно
$1 > [I]/K_i > 0,1$	Возможно
$0,1 > [I]/K_i$	Маловероятно

Несмотря на то что количественные предсказания межлекарственных взаимодействий *in vivo* при проведении исследований *in vitro* невозможны, ранжирование активности различных изоферментов цитохрома Р-450 для одного препарата может помочь расставить

приоритеты для оценки межлекарственных взаимодействий *in vivo*. При получении различных соотношений [I]/K_i для основных изоферментов цитохрома P-450 (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A), уместно начать проведение исследований *in vivo*, начиная с CYP, характеризующегося наибольшим соотношением [I]/K_i (или наименьшей K_i). В случае если CYP с наибольшим соотношением [I]/K_i (или наибольшей K_i) не обнаруживает взаимодействия *in vivo*, не потребуется проведения исследований *in vivo* с другими CYP с более низким соотношением [I]/K_i (или большей K_i). Для ингибирования CYP3A необходимо оценивать два структурно не связанных субстрата. В случае если одно из двух исследований позволяет предположить наличие потенциального взаимодействия (т.е. [I]/K_i более 0,1), необходимо проведение исследования *in vivo*.

4. Определение того, является ли новая молекулярная субстанция ингибитором, основанным на определенном механизме

Зависимое от времени ингибирование должно исследоваться в ходе стандартных скрининговых протоколов *in vitro*, так как этот феномен не может быть предсказан с полной достоверностью на основании химической структуры. Рекомендуется проведение 30-минутной преинкубации потенциального ингибитора перед добавлением субстрата. Любая зависимая от времени или концентрации, а также потеря скорости формирования продукта указывает на ингибирование, основанное на определенном механизме. Для соединений, содержащих амины, формирование промежуточного метаболического комплекса может быть прослежено спектроскопически. Обнаружение зависимой от времени кинетики ингибирования *in vitro* указывает на необходимость проведения последующих исследований у людей *in vivo*.

С. Оценка индукции изоферментов цитохрома P-450 *in vitro*

Препарат, который индуцирует фермент, подвергающий биотрансформации другой препарат, может увеличить скорость метаболического клиренса совместно вводимого препарата, если он является субстратом индуцируемого пути биотрансформации. Потенциальным последствием такого типа межлекарственного взаимодействия становится снижение концентрации препарата в крови до субтерапевтической. С другой стороны, индуцированный путь биотрансформации может привести к усилению образования активного вещества, приводя к возникновению побочных эффектов.

1. Химические индукторы в качестве положительного контроля

При исследовании способности препарата индуцировать определенный изофермент цитохрома P-450 эксперимент должен включать приемлемый индуктор фермента в качестве контроля. Примеры таких индукторов перечислены в таблице 5. Использование положительного контроля объясняется вариабельностью каталитической ферментной активности в препаратах гепатоцитов различных доноров. Вещества, используемые в качестве положительного контроля, должны быть мощными индукторами (более чем двукратное увеличение активности фермента в отношении маркерного субстрата при концентрации индуктора менее 500 мкМ).

Таблица 5

Химические индукторы для экспериментов *in vitro*

Изофермент цитохрома P-450	Предпочтительный индуктор	Концентрации индуктора (мкМ)	Кратность индукции	Приемлемый индуктор	Концентрации индуктора (мкМ)	Кратность индукции
CYP1A2	Омепразол Бета-нафтофлавон; 3-метилхолантрен	25–100 33–50 1,2	14–24 4–23 6–26	Лансопразол	10	10

Изофермент цитохрома P-450	Предпочтительный индуктор	Концентрации индуктора (µM)	Кратность индукции	Приемлемый индуктор	Концентрации индуктора (µM)	Кратность индукции
CYP2A6	Дексаметазон	50	9,4	Пиразол	1000	7,7
CYP2B6	Фенобарбитал	500–1000	5–10	Фенитоин	50	5–10
CYP2C8	Рифампин	10	2–4	Фенобарбитал	500	2–3
CYP2C9	Рифампин	10	3,7	Фенобарбитал	100	2,6
CYP2C19	Рифампин	10	20	–	–	–
CYP2D6	Не идентифицировано	–	–	–	–	–
CYP2E1	Не идентифицировано	–	–	–	–	–
CYP3A4	рифампин	10–50	4–31	Фенобарбитал Фенитоин Таксол Дексаметазон	1000–2000 50 4 33–250	3–31 12,5 5,2 2,9–6,9

2. Дизайн исследований лекарственной индукции *in vitro*

В настоящее время наиболее надежным методом исследования способности препарата индуцировать ферменты является количественная оценка ферментативной активности в первичных культурах гепатоцитов после терапии, включающей потенциальный препарат-индуктор, препарат-индуктор в качестве положительного контроля (таблица 5) и гепатоциты, обработанные средой (отрицательный контроль), соответственно. Свежевыделенные человеческие гепатоциты или замороженные гепатоциты, которые можно размораживать и выращивать в культуре, являются предпочтительной тканью печени для этих исследований; иммортализованные клетки печени приемлемы, если при помощи положительного контроля можно показать, что в этой линии могут быть индуцированы CYP3A4 и CYP1A2.

(а) Концентрации тестового препарата должны основываться на концентрациях препарата в плазме человека, ожидаемых при использовании в клинике. Должны исследоваться как минимум три концентрации, попадающие в терапевтический диапазон, включая, по крайней мере, одну концентрацию, которая на порядок превышает среднюю ожидаемую концентрацию препарата в плазме. В случае если эта информация не доступна, должны быть исследованы концентрации в диапазоне двух порядков.

(б) После воздействия на гепатоциты в течение от 2 до 3 дней результирующие активности ферментов могут быть определены при помощи соответствующих маркерных препаратов, специфичных для изоферментов цитохрома P-450 (таблица 3). Для мониторинга вызванных препаратом изменений ферментов могут использоваться либо монослои из цельных клеток, либо изолированные микросомы; однако использование первой ткани является наиболее простым и наиболее прямым методом.

(с) При использовании свежевыделенных человеческих или замороженных гепатоцитов для исследования индукции, эксперименты должны проводиться с гепатоцитами, выделенными, по крайней мере, из трех разных донорских печеней вследствие различий индукционного потенциала внутри одного организма.

(d) При использовании иммортализованных клеток печени человека эксперименты по исследованию индукции должны проводиться троекратно.

3. Конечные точки для последующего предсказания индукции ферментов

При анализе результатов экспериментов для определения способности препарата индуцировать ферментативную активность уместны следующие соображения.

(а) Препарат, который вызывает изменение, которое равно или превышает 40% положительного контроля, может рассматриваться в качестве положительного индуктора фермента *in vitro*, обосновано проведение исследования *in vivo*.

$\% \text{ положительного контроля} = ((\text{активность клеток, обработанных тестовым препаратом} - \text{активность отрицательного контроля}) \times 100) / (\text{активность положительного контроля} - \text{активность отрицательного контроля})$

(b) Альтернативная конечная точка — использование значения EC50 (эффективная концентрация, при которой наблюдается 50% индукция), которое представляет собой индекс активности, который может быть использован для сравнения активности различных веществ.

(c) Основываясь на современных знаниях о клеточных механизмах, ведущих к индукции фермента CYP, если исследования индукции с тестовым препаратом подтверждают, что вещество не является индуктором CYP3A4, можно сделать заключение, что тестовый препарат также не является индуктором CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19.

4. Другие методы, предложенные для идентификации индукции изоферментов цитохрома P-450 *in vitro*

Несмотря на то, что наиболее надежным методом количественного определения индукционного потенциала препарата является измерение ферментативной активности после инкубации препарата в первичных культурах человеческих гепатоцитов, исследуются также другие методы. Некоторые из этих методов кратко описаны ниже.

(а) Western immunoblot или иммунопреципитация со специфическими поликлональными антителами.

Относительный количественный анализ определенного изофермента P-450 требует, чтобы электрофоретическая система четко расщепляла отдельные ферменты и/или чтобы первичные антитела были специфичны для исследуемого количественно фермента. Препараты антител к ферментам отличаются высокой степенью вариабельности.

(b) Измерение уровней мРНК при помощи полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR). RT-PCR может количественно определить экспрессию мРНК для специфического изофермента цитохрома P450, но не обязательно является информативной в отношении ферментативной активности. Измерение уровней мРНК является полезным, в случае если наблюдается как ингибирование фермента, так и его индукция.

(c) Количественный анализ генов рецепторов, регулирующих индукцию изоферментов цитохрома P-450.

Были идентифицированы клеточные рецепторы, регулирующие индукцию изоферментов цитохрома P-4501A, CYP2B и CYP3A. Разработаны наборы для количественного анализа связывания высокопроизводительного ароматического углеводородного рецептора и прегнан X рецептора и наборы для клеточного анализа репортерного гена, которые используются для скрининга соединений, которые обладают индукционным потенциалом в отношении CYP1A и CYP3A. Хотя результаты этих анализов обеспечивают данные, подтверждающие индукционный потенциал соединения, они не всегда отражают активность фермента.

Методология проведения проб для оценки активности изоферментов цитохрома P-450 *in vivo*

А. Методика проведения пробы для оценки активности СУР3А4–МЕГХ-тест

Суть теста заключается в определении в плазме крови концентрации моноэтилглицинсилидида (МЕГХ), который является метаболитом лидокаина, образующийся под действием СУР3А4, после внутривенного введения данного препарата. МЕГХ-тест проводится следующим образом. Перед введением лидокаина производится забор крови из периферической или центральной вены — 0 минута. Введение лидокаина осуществляется в течение 1–2 минут внутривенно в дозе 1 мг/кг, разведенном в 5–10 мл физиологического раствора. Через 15 и 30 минут после введения лидокаина осуществляют забор крови из вен, отличных от места введения данного ЛС. Пробы отбирают в стеклянные или пластмассовые центрифужные пробирки, центрифугируют 10 минут при 3000 об/мин, плазму переносят в пластиковые пробирки и если определение МЕГХ не планируется сразу же после проведения процедуры отбора, то пробы замораживают и хранят при температуре не выше -20°C . Перед измерением замороженному материалу дают максимально оттаять при комнатной температуре и тщательно перемешивают. Повторное размораживание проб нежелательно, так как это может повлиять на результат измерения. Определение концентрации МЕГХ проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на флюориметрическом детекторе или иммуноферментным методом на приборе Tdx с помощью специальных коммерческих наборов.

В. Методика проведения пробы для оценки активности СУР3А4 по соотношению 6 β -гидрокортизол/кортизол в моче

Оценка активности СУР3А4 может определяться по отношению концентрации 6 β -гидрокортизола к концентрации кортизола (6 β -гидрокортизол/кортизол) в утренней моче, т.к. 6 β -гидрокортизол образуется из кортизола исключительно под действием СУР3А4. Вся во время утреннего туалета собирается в отдельную емкость, затем из нее перемещается в пластмассовую пробирку, допускается замораживание мочи. Также преимуществом теста является возможность сбора материала (мочи) в домашних условиях. Концентрации 6 β -гидрокортизола и кортизола в моче определяется методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе, что является главным недостатком теста, т.к. делает его дорогим. Низкие значения отношения 6 β -гидрокортизол/кортизол соответствует низкой активности СУР3А4, а высокие значения отношения 6 β -гидрокортизол/кортизол — высокой активности СУР3А4.

С. Методика проведения пробы для оценки активности СУР2С9 — лозартановый тест

Тест основан на том, что лозартан метаболизируется преимущественно под влиянием СУР2С9 до активного метаболита E-3174. Тест проводят следующим образом. Утром натощак назначают 50 мг лозартана, в течение 8 часов собирают мочу в отдельную емкость, затем часть из нее перемещается в пластмассовую пробирку, допускается замораживание мочи. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяют концентрации лозартана и E-3174 в моче, рассчитывается отношение E-3174/лозартан. Низкие значения отношения E-3174/лозартан соответствуют низкой активности СУР2С9, а высокие значения отношения E-3174/лозартан — высокой активности СУР2С9.

Список литературы

1. Конституция РФ. Новая редакция // Российская газета от 30.12.2009 г.
2. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика».
3. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.)
4. Постановление Правительства РФ от 13 сентября 2010 г. № 714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата».
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 августа 2010 года № 774 н «О Совете по этике».
6. Хельсинкская Декларация Всемирной медицинской Ассоциации // Последняя редакция – 2008 год.
7. Федеральный Закон от 12.04. 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями от 27.06.,11.10. и 29.11.2010 г. // Российская газета от 14.04.2010 г. №78.
8. Attachment to Guidance on Pharmacogenomic Data Submissions (Examples of Voluntary Submissions or Submissions Required Under 21 CFR 312, 314, or 601) // FDA.–2005–p. 11.
9. Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions // FDA.– 2005– p.25.
10. Guidance for Industry Clinical Pharmacogenomics: remarketing Evaluation in Early Phase Clinical Studies // FDA.– 2011– p. 24.
11. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE // Guideline for Good Clinical Practice. E6(R1).– Current Step 4 version.– 10 June .– 1996.
12. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE on Structure and Content of Clinical Study Reports. ICH Steering Committee, 30 November, 1995.
13. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice // EMEA.– 2006.

Раздел II

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ НЕКОТОРЫХ
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ
ГРУПП**

ГЛАВА 4

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

СОСТАВИТЕЛИ: акад. РАМН В.Г. Кукес, д. м. н., проф. Т.Е. Морозова, д. м. н., проф. А.К. Стародубцев, д. м. н., проф. В.В. Чельцов, д. м. н., проф. Д.А. Сычев, к. м. н., доцент Е.А. Сокова, к. м. н. О.В. Дралова

Введение

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) – лекарственные средства, избирательно блокирующие бета-адренорецепторы и устраняющие эффекты адреналина на эффекторные органы, опосредуемые через бета-адренорецепторы.

β -АБ представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу лекарственных препаратов, единственным общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении β_1 -адренергических рецепторов. Наряду с блокадой β_1 -адренергических рецепторов β -адреноблокаторы могут блокировать β_2 -адренорецепторы. В первом случае говорят о неселективных β -адреноблокаторах, во втором – о β_1 -селективных препаратах. Также β -адреноблокаторы различаются наличием или отсутствием внутренней симпатомиметической активности (ВСА), вазодилатирующего действия, липофильностью.

Препараты этой группы конкурентно вытесняют адреналин из связи с бета-адренорецепторами на эффекторном органе. Избирательно действующие на сердце бета-адреноблокаторы (селективные) отличаются более высоким сродством к β_1 -адренорецепторам миокарда, нежели к β_2 -адренорецепторам сосудов и бронхов (преимущественно в терапевтических дозах). Неселективные бета-адреноблокаторы действуют как на β_1 так и на β_2 -адренорецепторы.

β -АБ оказывают гипотензивное, антиангинальное, антиаритмическое, отрицательное ино-, хроно-, дромо- и батмотропное действия. Ингибируя бета-адренорецепторы сердца, 75% из которых составляют бета-1 и 25% – бета-2-рецепторы, уменьшают стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижают внутриклеточный ток ионов кальция. Это ведет к урежению ЧСС, угнетению проводимости и снижению сократимости миокарда. Некоторые бета-адреноблокаторы имеют собственную симпатомиметическую и мембраностабилизирующую активность. Степень урежения ЧСС определяется состоянием симпатической системы в покое; при невысоком уровне активности симпатической системы ЧСС в покое не меняется, при физической и психоэмоциональной нагрузке вызывают уменьшение степени прироста ЧСС, сердечного выброса и потребности миокарда в кислороде. Выраженность уменьшения ЧСС и сердечного выброса в состоянии покоя меньше у бета-адреноблокаторов с симпатомиметической активностью. У β -АБ без собственной симпатомиметической активности есть тенденция к повышению периферического сопротивления сосудов. В первые 24 ч после назначения уменьшает сердечный выброс, повышает общее периферическое сопротивление, которое через 1–3 суток возвращается к исходному.

Антиангинальный эффект обусловлен снижением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС (удлиняет диастолу и улучшает перфузию миокарда) и снижения сократимости, а также сужением коронарных сосудов неинтегрированных

участков, что приводит к перераспределению крови в зоны ишемизированных участков миокарда. Механизм гипотензивного действия заключается в ингибировании пресинаптических β_2 -рецепторов, в связи с чем снижается высвобождение норадреналина в синаптическую щель, и, следовательно, стимуляция α -рецепторов кровеносных сосудов, уменьшении активности ренин-ангиотензиновой системы (блокада β_1 -рецепторов юкстагломерулярных клеток почек), угнетении сосудодвигательного центра (для препаратов, проникающих в ЦНС), восстановлении барорецепторного механизма (в связи со снижением сердечного выброса).

Антиаритмический эффект определяется угнетающим действием на такие факторы, как повышение активности симпатической нервной системы и цАМФ, что играет важную роль в возникновении фибрилляции желудочков при ишемии миокарда и повышении артериального давления. Угнетают проведение импульса в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через AV-узел и по дополнительным путям. Внутренняя симпатомиметическая активность у некоторых препаратов обуславливает меньшую степень урежения ритма сердца как в покое так и при нагрузке по сравнению с чистыми β -АБ. Они менее эффективны при стенокардии, т.к. в этом случае особенно важно уменьшение ЧСС. Они также меньше снижают сердечный выброс.

Синдром отмены менее вероятен у β -АБ с собственной симпатомиметической активностью, т.к. при их приеме не увеличивается количество рецепторов, что обычно бывает при длительной блокаде бета-адренорецепторов. Большинство селективных β -АБ в терапевтических дозах не оказывают кардиодепрессивного действия, не влияют на обмен глюкозы и не вызывают задержки ионов натрия в организме. Селективные β -АБ в меньшей степени, чем неселективные влияют на высвобождение инсулина и углеводный обмен, маскируют симптомы гипогликемии у больных сахарным диабетом, повышают содержание триглицеридов, уменьшают содержание свободных жирных кислот и липопротеинов высокой плотности. При применении в терапевтических дозах селективные β -АБ оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий и на липидный обмен, чем неселективные.

1. Цели и задачи при клинических исследованиях β -АБ

Цели и задачи формулируются в протоколе исследования в соответствии с фазой исследования, причем основная цель должна быть предельно конкретна, а число второстепенных ограничено.

Цели клинических исследований β -АБ:

определение фармакокинетических параметров и безопасности нового исследуемого β -АБ у человека. Фармакодинамический облигатный контроль включает изучение ЧСС в покое, измерение среднего САД и ДАД, ЭКГ, в отдельных случаях ЭХО-КГ;

показать эффективность и безопасность нового β -АБ на определенном контингенте больных;

получение дополнительной информации об эффективности и безопасности нового β -АБ, что необходимо для оценки отношения польза/риск и полного описания ЛС;

уточнение особенностей действия лекарственного средства, включая побочные эффекты.

1.1. Критерии включения

Больные с артериальной гипертонией.

Больные с ИБС: стенокардией напряжения, стенокардией покоя, нестабильной стенокардией, острой фазой инфаркта миокарда, для вторичной профилактики после инфаркта миокарда.

Больные с хронической сердечной недостаточностью.

Больные с гиперкинетическим синдромом; нарушениями ритма сердца: синусовой тахикардией, пароксизмальной предсердной тахикардией, наджелудочковой и желудоч-

ковой экстрасистолией, наджелудочковой тахикардией, для контроля числа желудочковых сокращений при мерцании или трепетании предсердий, желудочковые тахиаритмии, аритмии при феохромоцитоме (в комбинации с альфа-адреноблокаторами), пролапсе митрального клапана, врожденном синдроме удлиненного интервала Q-T.

Больные с эссенциальным тремором.

Больные с синдромом страха.

Больные с мигренями.

Больные с диффузно-токсическим зобом, тиреотоксическим кризом.

Больные с открытоугольной глаукомой в начальной или развитой стадии заболевания с умеренно повышенным или высоким внутриглазным давлением.

1.2. Критерии не включения

Основными критериями исключения больных являются противопоказания, побочные эффекты и взаимодействие, указанные в инструкции по клиническому исследованию данного лекарственного средства и многочисленных научных данных в литературных источниках:

Больные с гиперчувствительностью.

Беременные и кормящие женщины.

Дети.

Больные с AV блокадой II–III ст., синоаурикулярной блокадой, выраженной брадикардией (ЧСС менее 50 ударов в мин), синдромом слабости синусового узла.

Больные с артериальной гипотонией.

Больные со стенокардией Принцметалла.

Больные с декомпенсированным хроническим легочным сердцем.

Больные с бронхиальной астмой.

Больные с ХОБЛ, эмфиземой (кроме высокоселективных β-АБ).

Больные с сахарным диабетом (кроме кардиоселективных β-АБ).

Больные с метаболическим ацидозом.

Больные, которым планируются хирургические вмешательства под общим наркозом эфиром или хлороформом.

Больные с заболеваниями периферических сосудов, осложненными гангреной, перемежающейся хромотой или болью в покое.

Больные с миастенией, слабостью.

Больные с депрессиями, галлюцинациями, нарушениями сна.

Больные с кардиогенным шоком.

Больные с сахарным диабетом I типа.

Больные с гипокалиемией.

Больные с терминальной почечной недостаточностью.

2. Оценка эффективности

2.1. Обязательные методы контроля

1. Анализ жалоб больного в динамике (регрессия стенокардитического синдрома, головных болей, улучшение субъективного самочувствия больных, уменьшение жалоб, связанных с повышенным артериальным давлением, отсутствие перебоев в работе сердца, сердцебиений, уменьшение жалоб, связанных с сердечной недостаточностью, уменьшение тремора, страха).

2. Физикальный осмотр (перкуссия, пальпация, аускультация по органам).

3. Контроль АД и пульса.

4. Контроль ЭКГ для регистрации уменьшения ишемии миокарда, антиаритмического действия препаратов, гипертрофии миокарда.

2.2. Факультативные методы контроля

1. Суточное мониторирование АД.
2. Суточное мониторирование ЭКГ.
3. Велоэргометрия (тредмил-тест) с парными нагрузочными пробами.
4. ЭхоКГ (динамика массы миокарда ЛЖ, размеров полостей сердца, показателей систолической и диастолической функции миокарда и др.).
5. Чреспищеводная электрокардиостимуляция/тест частой предсердной стимуляции.
6. Радионуклидная вентрикулография с определением параметров локальной сократимости миокарда.
7. Определение фармакокинетических параметров, в том числе суточное мониторирование концентрации препарата в крови.

2.3. Оценка безопасности

Оценка безопасности нового лекарственного препарата проводится на основании выявления и регистрации симптомов/состояний, отвечающих определениям неблагоприятного или серьезного неблагоприятного явления.

3. Обязательные методы контроля

1. Анализ жалоб больных на нарушение дыхания, чувство холода и ощущение покалывания в конечностях, головную боль, головокружение, обмороки, нарушение сна, чувство усталости, депрессию, тошноту, рвоту, метеоризм, диарею, запор, сухость во рту, мышечную слабость, парестезии, чихание, заложенность носа, кожные аллергические реакции (экзантема, крапивница, зуд), обострение псориатических высыпаний, гриппоподобную симптоматику, боли в конечностях, сухость в глазах, стенокардитические боли, боли в ногах при ходьбе, снижение потенции, снижение способности к быстрым психическим и двигательным реакциям, возбуждение, нарушение зрения, кератоконъюнктивит.
2. Физикальный осмотр (перкуссия, пальпация, аускультация) — выявление отеков, одышки, аритмии, кожных сыпей и т.д.
3. Контроль уровня АД (гипотония).
4. Контроль ЧСС (брадикардия).
5. Контроль ЭКГ (брадикардия, СА, АВ-блокады).
6. Функция внешнего дыхания (бронхоспазм).
7. Контроль за уровнем глюкозы.

4. Факультативные методы контроля

1. Контроль за функциональным состоянием печени (трансаминазы, билирубин).
2. Контроль за показателями липидного обмена (холестерин, триглицериды, липопротеиды).
3. Контроль за азотвыделительной функцией почек (клиренс креатинина, мочевины, креатинин).
4. Контроль за титрами антинуклеарных антител.
5. Контроль за показателями клинического анализа крови (тромбоцитопения и лейкопения).
6. Осмотр офтальмолога (измерение внутриглазного давления, сосуды сетчатки глаза).
7. Клинический анализ мочи.

ГЛАВА 5

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., проф. Т.Е. Морозова, д. м. н., проф. А.К. Стародубцев, д. м. н., проф. О.Д. Остроумова, д. м. н., проф. Л.И. Святой, д. м. н., проф. В.В. Архипов, к. м. н. О.В. Дралова

Введение

Под «блокаторами медленных кальциевых каналов» (БМКК) следует понимать органические соединения, избирательно блокирующие деятельность потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа, в результате чего ограничивается поступление Ca^{2+} в клетку. Антагонисты кальция, ингибируя трансмембранный ток ионов Ca^{2+} , уменьшают расщепление АТФ, потребление кислорода миокардом, силу сердечных сокращений, оказывают сосудорасширяющий эффект. Несмотря на принадлежность к одной группе веществ, антагонисты кальция отличаются значительной химической и фармакологической гетерогенностью, селективностью действия на сердце и сосуды. Особенности строения препаратов из разных химических групп определяют различия в тканевой избирательности. Так, фенилалкиламины действуют преимущественно на сердце (особенно на проводящую систему) и в меньшей степени на артериальные сосуды. Дигидропиридины, напротив, преимущественно влияют на артериальные сосуды и в незначительной степени на сердце. При этом фенилалкиламины и бензотиазепины нейтрализуют стимулирующее влияние катехоламинов на миокард путем прямого кардиодепрессивного действия, а применение дигидропиридинов (особенно короткого действия) может привести к тахикардии и увеличению потребности миокарда в кислороде.

Дигидропиридиновые БМКК снижают тонус коронарных сосудов и увеличивают коронарный кровоток. БМКК обладают кардиопротективными свойствами: уменьшают повреждение митохондрий в кардиомиоцитах, увеличивают концентрацию АТФ, стимулируют коллатеральный кровоток в ишемизированном миокарде. При АГ они вызывают обратное развитие гипертрофии ЛЖ.

Недигидропиридиновые БМКК уменьшают частоту сердечных сокращений и скорость атриовентрикулярного проведения.

БМКК оказывают благоприятное влияние на почки, угнетают агрегацию тромбоцитов, обладают антиатерогенными свойствами.

ЦЕЛЬЮ клинических исследований БМКК является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности этих лекарственных средств, данных об ожидаемых побочных эффектах от применения БМКК и об эффектах взаимодействия с другими лекарственными средствами.

1. Основными задачами планируемого исследования являются:

1. Определение оптимальной, максимальной, разовой, суточной, курсовой и поддерживающей доз нового препарата, а также схемы его применения.
2. Изучение влияния новых препаратов на основные функции миокарда, а также на главные параметры центральной и периферической гемодинамики.

3. Выявление нежелательных лекарственных реакций, возможного токсического действия нового препарата, выработка мер по их устранению и предупреждению.

4. Оценка эффективности нового препарата у больных АГ в зависимости от уровня артериального давления и степени сердечно-сосудистого риска.

5. Уточнение новых показаний и противопоказаний к назначению изучаемого препарата, а также выработка рекомендаций по его использованию в лечебной практике.

2. План исследования

Предпочтительно отбирать больных без сопутствующих заболеваний, так как одновременное назначение нескольких препаратов снизит эффективность оценки действия каждого конкретного препарата и может повлечь за собой развитие нежелательных лекарственных явлений из-за их взаимодействия.

Если назначаются одновременно несколько препаратов, то при этом необходимо учитывать состояние больных на фоне приема этих средств до назначения нового препарата, и этот «фон» должен оставаться (по возможности) неизменным на протяжении всего периода исследования.

Формирование групп: При выборе контингента больных главным условием является однородность группы (пол, возраст, способ введения или применения препарата и пр.) и достаточная ее численность. Формирование опытной и контрольной групп проводится рандомизированным способом (методом случайного выбора) с учетом пола, возраста и общего состояния каждого больного. Простейшим способом рандомизации является их распределение по группам в зависимости от четного и нечетного номера истории болезни.

2.1. Критерии включения

I фаза клинического исследования проводится только на здоровых добровольцах. II, III и IV фазы исследований новых препаратов возможны у больных с нижеперечисленными состояниями.

2.1.1. Фенилалкиламины:

наджелудочковые нарушения ритма и ЧСС (суправентрикулярная тахикардия, в т.ч. пароксизмальная, при WPW-синдроме, синдроме Лауна-Ганонга-Левина; синусовая тахикардия; мерцательная тахиаритмия; трепетание предсердий; предсердная экстрасистолия);

стенокардия (напряжения, стабильная без ангиоспазма, стабильная вазоспастическая);

артериальная гипертония;

гипертонический криз (в/в введение);

идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз;

гипертрофическая кардиомиопатия;

легочная гипертония.

2.1.2. Бензотиазепины:

наджелудочковые нарушения ритма (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, мерцание и трепетание предсердий, экстрасистолия);

артериальная гипертония;

стенокардия напряжения;

вариантная стенокардия.

2.1.3. Дигидропиридины:

артериальная гипертония (в т.ч. вторичная);

гипертонический криз;

гипертрофическая кардиомиопатия;

болезнь Рейно;

легочная гипертензия;
стенокардия напряжения;
вазоспастическая стенокардия;
купирование спазма коронарных артерий, возникающего в ходе диагностических или терапевтических вмешательств (чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, реканализация сосудов или аортокоронарное шунтирование);
дифференциальная диагностика между функциональным и органическим стенозом коронарных артерий;
профилактика и лечение церебральной недостаточности;
острая церебральная ишемия.

2.2. Критерии невключения

2.2.1. Критериями невключения для всех БМКК являются:

гиперчувствительность;
артериальная гипотония;
декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность;
выраженные нарушения функции печени;
выраженные нарушения функции почек;
беременность и период грудного вскармливания;
детский возраст.

2.2.2. Для производных фенилалкиламина и для производных бензодиазепина:

выраженная брадикардия;
кардиогенный шок (за исключением, вызванного аритмией);
синоаурикулярная блокада;
AV-блокада II или III степени;
синдром слабости синусового узла;
синдром Морганьи-Эдамса-Стокса;
дигиталисная интоксикация;
синдром WPW;
одновременный прием таких лекарственных средств, как бета-адреноблокаторы, хинидин и другие антиаритмики I A класса, сердечные гликозиды.

2.2.3. Для производных дигидропиридина:

выраженная тахикардия;
тяжелые нарушения ритма;
повышение внутричерепного давления;
декомпенсированный аортальный стеноз;

2.3. Оценка эффективности

2.3.1. Обязательные методы оценки

1. Анализ регрессии жалоб больных, обусловленных характером основного заболевания, по поводу которого проводится клиническое исследование — артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, стенокардия напряжения, дисфагия и т.д.
2. Контроль АД.
3. Контроль ЧСС.
4. Контроль ЭКГ (динамика гипертрофии миокарда ЛЖ, антиаритмическое действие, признаки ишемии миокарда).
5. ЭхоКГ (динамика массы миокарда ЛЖ, сократимость миокарда, сердечный выброс, фракция выброса, ОПСС, величина давления в легочной артерии и т.д.).

6. ЭГДС и рентгеноскопия пищевода (при эзофагоспазме).
7. Функция внешнего дыхания.

2.3.2. Факультативные методы оценки

1. Изучение фармакокинетических параметров.
2. Суточное мониторирование АД.
3. Холтеровское мониторирование ЭКГ.
4. Нагрузочные тесты (велоэргометрия, тредмил-тест).
5. Допплерография сосудов почек.
6. Сцинтиграфия почек.
7. Допплерография сосудов головного мозга.

2.4. Оценка безопасности

1. Анализ жалоб больных (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, сердцебиение, периферические отеки, проходящая гипотония, желудочно-кишечные эффекты, такие как запор, понос, тошнота и др.).
2. При общем осмотре выявление признаков гинекомастии, гиперплазии десен, периферических отеков (измерение окружности лодыжек, голеней).
3. Контроль АД (гипотония).
4. Контроль ЧСС (тахикардия, брадикардия, аритмия).
5. Контроль ЭКГ (нарушение синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости).
6. Контроль ЭхоКГ (показатели сократимости миокарда – для верапамила).
7. Контроль за общим анализом крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты).
8. Контроль за биохимическим анализом крови (повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, повышение уровня пролактина, гипокалиемия, гиперурикемия, повышением титра антинуклеарных антител, повышение мочевины и креатинина, гипергликемия).

ГЛАВА 6

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

СОСТАВИТЕЛИ: акад. РАМН В.Г. Кукес, д. м. н., проф. Т.Е. Морозова, д. м. н., проф. О.Д. Остроумова, к. б. н. О.Е. Пасхина, к. м. н. Т.Г. Кутузова, к. м. н. О.В. Дралова

Введение

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – препараты, основным механизмом действия которых является воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Фармакологический эффект ИАПФ связан с подавлением основного пути синтеза ангиотензина II, что в свою очередь способствует снижению уровня альдостерона. Использование ИАПФ приводит к снижению сосудистого тонуса, коронарную вазодилатацию, снижению артериального давления, уменьшению пред- и постнагрузки на миокард. Торможение роста и пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов в меди артерий приводит к увеличению их просвета, а также восстанавливает или улучшает эластичность артериальной стенки. Восстановление структуры миокарда, с одной стороны, способствует нормализации центральной гемодинамики, с другой стороны, за счет рефлекторных механизмов понижает уровень периферического сосудистого сопротивления.

Кроме того, при применении ИАПФ снижается скорость деградации брадикинина и наблюдается его накопление в эндотелии. Брадикинин непосредственно вызывает снижение тонуса гладких мышц сосудистой стенки, а также способствует высвобождению эндотелий-релаксирующих факторов – окиси азота и простагландина E₂.

Гипотензивный эффект ИАПФ не зависит от активности ренина плазмы, не сопровождается развитием рефлекторной тахикардии. Увеличение коронарного кровотока, улучшение кровоснабжения ишемизированного миокарда приводит к замедлению прогрессивной дисфункции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда. Уменьшение образования ангиотензина II вследствие применения ИАПФ также приводит к снижению степени гипертрофии сосудистой стенки и миокарда, в том числе и при сердечной недостаточности, уменьшению задержки натрия и воды. Способность ИАПФ улучшать почечный кровоток способствует нормализации внутриклубочковой гемодинамики и снижению протеинурии при гломерулонефрите.

ИАПФ уменьшают тканевую резистентность к инсулину, предупреждая развитие и прогрессирование диабетических нефро- и ангиопатий, обладают антиатеросклеротическим действием: за счет снижения проницаемости эндотелия артерий и их инфильтрации липопротеинами.

Кроме того, ИАПФ обладают урикозурическим действием, повышают фибринолитическую активность крови и оказывают цитопротекторное действие.

На фоне длительного приема ИАПФ существенно снижается (примерно на 8% в год) риск развития инфаркта миокарда и смертности больных.

1. Цели клинического исследования ИАПФ

Основная цель клинического исследования ИАПФ – получение доказательств эффективности и безопасности ИАПФ, данных об ожидаемых побочных эффектах от применения ИАПФ и об эффектах взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Основными задачами планируемого исследования могут являться:
определение оптимальной, максимальной, разовой, суточной доз нового препарата;
определение режима дозирования;
оценка эффективности препарата у больных в зависимости от уровня АД и степени сердечно-сосудистого риска;
изучение влияния нового препарата на состояние органов-мишеней (почек, сердца, сосудов), на активность нейрогуморальных систем, на основные параметры центральной и периферической гемодинамики и т.д.;
оценка эффективности нового препарата у больных с различными сопутствующими состояниями;
выявление побочных эффектов и возможного токсического действия нового препарата и выработка мер по их устранению и предупреждению;
уточнение показаний и противопоказаний к назначению изучаемого препарата, а также выработка рекомендаций по его использованию в лечебной практике.

2. План исследования

Предпочтительно отбирать больных без сопутствующих заболеваний, так как одновременное назначение нескольких препаратов снижает эффективность оценки действия каждого у конкретного препарата и может повлечь за собой развитие побочных реакций из-за их взаимодействия.

Формирование групп. При выборе контингента больных главным условием является однородность группы (пол, возраст, способ применения препарата и т.д.) и достаточная ее численность. Формирование опытной и контрольной групп проводится методом рандомизации.

Длительность участия больных в планируемом исследовании определяется конкретными целями исследования: при изучении краткосрочных эффектов исследование может длиться несколько месяцев; при изучении долгосрочных эффектов – от года до нескольких лет.

1. Критерии включения:

Основным критерием отбора больных для II, III, IV фаз исследований новых ИАПФ могут являться следующие показания:

- артериальная гипертензия;
- сниженные показатели сократительной функции миокарда левого желудочка (с/без клинических признаков ХСН);
- стабильная форма ИБС
- перенесенный инфаркт миокарда;
- сахарный диабет, диабетическая нефро- ангиопатия;
- метаболические нарушения;
- хронические заболевания почек;
- инсульт в анамнезе.

2. Критерии не включения:

Основными критериями исключения являются противопоказания и лекарственные взаимодействия, указанные в инструкции по клиническому исследованию ИАПФ и научные данные в литературных источниках.

В исследование не включаются больные:

- индивидуальная гиперчувствительность к ИАПФ, в том числе ангионевротический отек в анамнезе на ИАПФ;
- беременные и лактирующие;
- детский возраст;

больные с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки;

больные с гипотонией (САД менее 110);

больные с гиперкалиемией (калий плазмы более 5,7 ммоль/л);

больные с декомпенсированными сопутствующими заболеваниями печени;

больные с терминальной ХПН, не находящиеся на гемодиализе;

больные с первичным альдостеронизмом;

больные с гематологическими нарушениями (тяжелая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз);

больные с повышенной чувствительностью к компонентам, входящим в состав препарата.

3. Методы оценки эффективности лекарственного средства

3.1. Обязательные методы оценки эффективности:

оценка жалоб больных в динамике: регресс жалоб, связанных с повышением АД (головная боль, тошнота, рвота), ИБС (уменьшение частоты и интенсивности ангинозных приступов), ХСН (одышка, отеки);

физикальное обследование для оценки состояния органов-мишеней: рост и вес, обследование сердца, почек, периферических артерий, наличие двигательных или сенсорных расстройств;

контроль уровня АД – измерение АД не менее 2 раз в сутки;

контроль ЧСС;

оценка сопутствующих заболеваний и патологических состояний;

оценка качества жизни.

3.2. Факультативные методы оценки эффективности:

суточное мониторирование АД;

контроль ЭКГ (ЧСС, динамика гипертрофии левого желудочка по индексу Соколова-Лайона и Корнельского произведения, оценка проводимости, нарушения ритма);

контроль ЭхоКГ (ИММЛЖ, размеры полостей сердца, диастолическая и систолическая функция ЛЖ, зоны дис- и акинезии);

лабораторные исследования:

– клинический анализ крови (Hb, Ht, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ),

– биохимический анализ крови (калий, креатинин, мочевая кислота, холестерин, триглицериды, липопротеиды, глюкоза, трансаминазы печени),

– анализ мочи общий (белок (в т.ч. МАУ), глюкоза, цилиндры, эритроциты, лейкоциты);

УЗИ почек и надпочечников;

осмотр глазного дна;

расчет СКФ по формуле MDRD и расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта;

определение фармакокинетических параметров;

пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест, велоэргометрия);

пероральный тест толерантности к глюкозе;

количественная оценка протеинурии;

исследование в крови альдостерона, кортикостероидов, активности ренина;

холтеровское мониторирование ЭКГ;

сцинтиграфия почек;

доплеровское исследование почечного кровотока;

УЗИ общей сонной артерии (выявление признаков ее гипертрофии);

доплеровское исследование сосудов плеча и лодыжек;

рентгенография органов грудной клетки (динамика размеров камер сердца и признаков недостаточности кровообращения по малому кругу);
брюшная аортография;
КТ или МРТ головного мозга, почек, надпочечников;
оценка уровня социальной адаптации, когнитивных функций, сохранности профессиональных и личностных свойств.

4. Методы оценки безопасности лекарственного средства

4.1. Обязательные методы оценки безопасности:

оценка жалоб больных в динамике (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, периферические отеки, расстройства пищеварения, сухой кашель, снижение потенции, нарушение вкусовых ощущений и др.);
физикальное обследование: отеки, одышка, аритмии, сыпь и т.д.;
контроль уровня АД (гипотония);
суточное мониторирование АД;
контроль ЧСС;
лабораторные исследования:
– клинический анализ крови (Hb, Ht, лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы, СОЭ),
– биохимический анализ крови (калий, креатинин, мочевая кислота, холестерин, триглицериды, липопротеиды, глюкоза, трансаминазы печени, билирубин),
– анализ мочи общий (белок (в т.ч. МАУ), глюкоза, цилиндры, эритроциты, лейкоциты);
тест на беременность у женщин детородного возраста;
оценка качества жизни.

4.2. Факультативные методы оценки безопасности:

контроль ЭКГ (оценка проводимости, нарушения ритма);
контроль ЭхоКГ (диастолическая и систолическая функция ЛЖ, зоны дис- и акинезии);
расчет СКФ по формуле MDRD и расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта;
исследование в крови альдостерона, кортикостероидов, активности ренина;
доплеровское исследование почечного кровотока;
выявление аллергических, токсикаллергических и иммунопатологических реакций, симптомов кишечной непроходимости, панкреатита, гепатита.

ГЛАВА 7

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н. профессор А.К. Стародубцев, д. м. н. М.Л. Максимов, к. м. н. О.В. Дралова

Введение

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) — один из современных и наиболее динамично развивающихся классов препаратов.

БРА подавляют реализацию эффекта ангиотензина II через AT_1 -рецепторы. Установлено, что гиперсекреция ангиотензина II ведет не только к развитию АГ, но и повреждению органов-мишеней, являясь одним из основных факторов прогрессирования АГ и ее осложнений, ремоделирования сердца и сосудов. Применение БРА приводит к системному расширению сосудов и снижению ОПСС без увеличения ЧСС.

Блокируя AT_1 -рецепторы, БРА уменьшают вызываемую ангиотензином II артериальную вазоконстрикцию, снижают повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшают секрецию таких вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норадреналин. При длительном приеме БРА ослабляют пролиферативные эффекты ангиотензина II, а также альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток.

В случае применения ИАПФ положительные эффекты ангиотензина II (в первую очередь, гипотензивный, натрийуретический и антипролиферативный), реализуемые через AT_2 -рецепторы упускаются, поскольку уменьшается его количество в циркулирующей крови, то происходит резкое уменьшение воздействия на рецепторы AT_2 . При применении БРА увеличивается стимуляция AT_2 рецепторов, так как увеличивается количество циркулирующего в крови ангиотензина II, не связанного с AT_1 .

Недавние исследования дисфункции эндотелия при АГ позволяют предположить, что кардиоваскулярные эффекты БРА могут быть также связаны с модуляцией эндотелия и влиянием на продукцию оксида азота (NO). Полученные экспериментальные данные и результаты отдельных клинических исследований достаточно противоречивы. На фоне блокады AT_1 -рецепторов увеличивается эндотелийзависимый синтез и высвобождение оксида азота, что способствует вазодилатации, уменьшению агрегации тромбоцитов и снижению пролиферации клеток.

Таким образом, специфическая блокада AT_1 -рецепторов позволяет обеспечить выраженный антигипертензивный и органопротективный эффект. В настоящее время в практике применяются несколько синтетических непептидных селективных блокаторов AT_1 — валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, эпросартан, олмесартан.

1. Цели клинического исследования БРА

Основная цель клинического исследования БРА — получение доказательств эффективности и безопасности БРА, данных об ожидаемых побочных эффектах от применения БРА и об эффектах взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Основными задачами планируемого исследования могут являться:
определение оптимальной, максимальной, разовой, суточной доз нового препарата; а также определение схемы применения нового препарата;
изучение влияния нового препарата на основные параметры центральной и периферической гемодинамики, на состояние органов-мишеней (почек, сердца, сосудов), на активность нейрогуморальных систем и т.д;
оценка эффективности нового препарата у больных в зависимости от уровня АД и степени сердечно-сосудистого риска и у больных с различными сопутствующими заболеваниями;
выявление побочных эффектов и возможного токсического действия нового препарата и выработка мер по их устранению и предупреждению;
уточнение показаний и противопоказаний к назначению изучаемого препарата, а также выработка рекомендаций по его использованию в лечебной практике.

2. План исследования

При отборе пациентов исследователь должен ориентироваться на данные, указанные в инструкции по исследованию данного лекарственного средства и данные научных источников. Предпочтительно отбирать больных без сопутствующих заболеваний, так как одновременное назначение нескольких препаратов снижает эффективность оценки действия каждого у конкретного препарата и может повлечь за собой развитие побочных реакций из-за их взаимодействия. При необходимости одновременного приема нескольких ЛС следует поддерживать «медикаментозный фон» неизменным.

Формирование групп. При выборе контингента больных главным условием является однородность группы (пол, возраст, способ применения препарата и т.д.) и достаточная ее численностью. Формирование опытной и контрольной групп проводится методом рандомизации.

Длительность участия больных в планируемом исследовании определяется целями проводимого исследования: при изучении краткосрочных эффектов исследование может длиться несколько месяцев; при изучении долгосрочных эффектов – от года до нескольких лет.

2.1. Критерии включения

Основным критерием отбора больных для II, III, IV фаз исследования новых БРА являются следующие показания:

артериальная гипертензия;
пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском;
ХСН и/или сниженные показатели сократительной функции миокарда левого желудочка;
ИБС, в том числе недавно перенесенный инфаркт миокарда;
сахарный диабет, диабетическая нефро- ангиопатия;
нефропатия, в том числе пациенты на гемодиализе и после трансплантации почки;
профилактика инсульта.

2.2. Критерии невключения

Основными критериями исключения являются противопоказания, побочные эффекты и возможные лекарственные взаимодействия, указанные в инструкции по клиническому исследованию БРА, и научные данные в литературных источниках.

В исследование не включаются больные:
индивидуальная гиперчувствительность к БРА, в том числе ангионевротический отек в анамнезе на БРА или ИАПФ;
беременные и лактирующие;
детский возраст;

больные с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки;
больные с гипотонией (САД менее 110);
больные с гиперкалиемией (калий плазмы более 5,7 ммоль/л);
больные с декомпенсированными сопутствующими заболеваниями;
больные с первичным альдостеронизмом;
больные с гематологическими нарушениями (тяжелая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз);
больные с повышенной чувствительностью к компонентам, входящим в состав препарата;
одновременный прием препаратов лития, НПВС, эстрогенов, высоких доз диуретиков.

2.3. Оценка эффективности лекарственного средства

2.3.1. Обязательные методы оценки эффективности:

оценка жалоб больных в динамике связанных с основным заболеванием;
оценка физикальных данных состояния органов-мишеней (обследование сердца, почек, периферических артерий, наличие двигательных или сенсорных расстройств), оценка веса, ИМТ, окружностей талии и бедер;
контроль уровня АД – измерение АД не менее 2 раз в сутки;
суточное мониторирование АД;
контроль ЧСС;
оценка сопутствующих заболеваний и патологических состояний;
оценка качества жизни.

2.3.2. Факультативные методы оценки эффективности:

контроль ЭКГ (ЧСС, динамика гипертрофии левого желудочка, оценка проводимости, нарушения ритма, депрессии ST, изменения зубца T);
контроль ЭХО-КГ (ИММЛЖ, размеры полостей сердца, диастолическая и систолическая функция ЛЖ, зоны дис- и акинезии);
изменение функционального класса сердечной недостаточности по NYHA;
лабораторные исследования:
– биохимический анализ крови (калий, креатинин, мочевая кислота, холестерин, триглицериды, липопротеиды, глюкоза, трансаминазы печени),
– анализ мочи общий (белок (в т.ч. МАУ), глюкоза, цилиндры, эритроциты, лейкоциты);
УЗИ почек и надпочечников;
осмотр глазного дна;
расчет СКФ по формуле MDRD и расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта;
определение фармакокинетических параметров;
пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест, велоэргометрия);
пероральный тест толерантности к глюкозе;
количественная оценка протеинурии;
исследование в крови альдостерона, кортикостероидов, активности ренина;
холтеровское мониторирование ЭКГ;
сцинтиграфия почек;
доплеровское исследование почечного кровотока;
УЗИ общей сонной артерии (выявление признаков ее гипертрофии);
доплеровское исследование сосудов плеча и лодыжек;
рентгенография органов грудной клетки (динамика размеров камер сердца и признаков недостаточности кровообращения по малому кругу);

брюшная аортография;
КТ или МРТ головного мозга, почек, надпочечников;
оценка уровня социальной адаптации, когнитивных функций, сохранности профессиональных и личностных свойств.

2.4. Оценка безопасности лекарственного средства

2.4.1. Обязательные методы оценки безопасности:

оценка жалоб больных в динамике (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, периферические отеки, расстройства пищеварения, сухой кашель, снижение потенции, нарушение вкусовых ощущений и др.);

физикальное обследование: отеки, одышка, аритмии, сыпь и т.д.;

контроль уровня АД (гипотония);

суточное мониторирование АД;

контроль ЧСС;

лабораторные исследования:

– клинический анализ крови (Hb, Ht, лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы, СОЭ),

– биохимический анализ крови (калий, креатинин, мочевиная кислота, глюкоза, трансаминазы печени, билирубин),

– анализ мочи общий (белок (в т.ч. МАУ), глюкоза, цилиндры, эритроциты, лейкоциты);

тест на беременность у женщин детородного возраста;

оценка качества жизни.

2.4.2. Факультативные методы оценки безопасности:

контроль ЭКГ (оценка проводимости, нарушения ритма);

контроль ЭхоКГ (диастолическая и систолическая функция ЛЖ, зоны дис- и акинезии);

расчет СКФ по формуле MDRD и расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта;

исследование в крови альдостерона, кортикостероидов, активности ренина;

доплеровское исследование почечного кровотока;

выявление аллергических, токсикаллергических и иммунопатологических реакций, симптомов кишечной непроходимости, панкреатита, гепатита.

ГЛАВА 8

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., проф. А.К. Стародубцев, д. м. н. проф. А.Б. Прокофьев, к. м. н., доцент Е.А. Сокова, к. м. н. Т.Г. Кутузова, д. м. н. М.Л. Максимов

Введение

Нарушения сердечного ритма являются одним из наиболее распространенных видов нарушений, их частота не поддается точной оценке. Преходящие нарушения ритма встречаются у большинства здоровых людей. При возникновении болезней внутренних органов создаются условия для развития нарушений сердечного ритма, которые становятся иногда основным проявлением в клинической картине заболевания, так, например, при тиреотоксикозе, ИБС. Аритмии осложняют течение многих сердечно-сосудистых заболеваний.

Под термином «нарушения ритма сердца» понимают аритмии и блокады сердца. Аритмии – это нарушение частоты, регулярности и последовательности сердечных сокращений. Нарушения проведения возбуждения вызывают развитие блокад сердца.

Все аритмии – это результат изменения основных функций сердца: автоматизма, возбудимости и проводимости. Они развиваются при нарушении формирования потенциала действия клетки и изменении скорости его проведения в результате изменения калиевых, натриевых и кальциевых каналов. Нарушение активности калиевых, натриевых и кальциевых каналов зависит от симпатической активности, уровня ацетилхолина, мускариноподобных M_2 -рецепторов, АТФ.

Сердечные аритмии могут быть выявлены у здорового человека и в этих случаях они имеют вполне доброкачественный характер, не отражаясь хоть сколько-нибудь на качестве жизни. И в то же время нарушения сердечного ритма – одно из наиболее частых и значимых осложнений совершенно разных заболеваний. Аритмии нередко определяют прогноз для труда и жизни. Нарушения сердечного ритма, даже если они не очень серьезно нарушают гемодинамику, могут переноситься больными довольно тяжело и менять весь стиль их жизни.

В отдельных случаях аритмии обуславливаются индивидуальными врожденными аномалиями проводящей системы. Выраженность аритмического синдрома может не соответствовать тяжести основного заболевания сердца. Аритмии диагностируются главным образом по ЭКГ.

Большинство аритмий может быть диагностировано и дифференцировано по клиническим и электрокардиографическим признакам. Изредка необходимо специальное электрофизиологическое исследование (внутрисердечная или внутривещеводная электрография со стимуляцией отделов проводящей системы), выполняемое в специализированных кардиологических учреждениях. Лечение аритмий всегда включает лечение основного заболевания и собственно противоаритмические мероприятия.

Целью клинических исследований новых антиаритмических препаратов является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности этих лекарственных средств, данных об ожидаемых побочных эффектах от применения и об эффектах взаимодействия с другими лекарственными средствами.

1. Характеристика пациентов

1.1. Оценка эффективности действия новых антиаритмических средств может проводиться на следующих пациентах:

Основными критериями включения пациентов для исследования ААС являются показания, противопоказания, побочные эффекты и взаимодействие, указанные в инструкции и брошюре исследователя по клиническому исследованию данного лекарственного средства и многочисленных научных данных в литературных источниках по показаниям и противопоказаниям к применению конкретной группы препаратов. Все фазы клинических исследований новых ААС могут проводиться только у пациентов с уточненными верифицированными диагнозами. Это могут быть больные, которые ранее получали лечение от данного заболевания и которые не получали. Для любого нового антиаритмического препарата должны применяться следующие критерии включения:

- мужчины и женщины;
- возраст старше 18 лет;
- наличие клинически значимых нарушений ритма сердца;
- отсутствие абсолютных противопоказаний к антиаритмической терапии;
- наличие подписанного информированного согласия.

1.2. Оценка эффективности действия антиаритмических средств не может проводиться на следующих пациентах:

Основными критериями невключения пациентов являются противопоказания, побочные эффекты и взаимодействие, указанные в инструкции и брошюре исследователя по клиническому исследованию данного лекарственного средства и многочисленных научных данных в литературных источниках. Критерии невключения должны характеризовать тех лиц, которые входят в группу повышенного риска нежелательных явлений, а также тех, данные которых невозможно интерпретировать.

1. В исследование не должны включаться лица, в анамнезе у которых есть указания на нежелательные реакции на ААП (варианты см. выше).

2. Лица с заболеваниями, при которых нарушается выведение или метаболизм исследуемого ААП или маркерного препарата.

3. Из исследования должны исключаться лица со специфическими демографическими особенностями, лечение которых требует специальной информации о безопасности или фармакокинетике.

4. Если к критериям невключения относится тяжесть заболевания, необходимо указать ее объективные показатели (например, функциональный класс сердечной недостаточности, степень тяжести и уровень риска для артериальной гипертензии при исследовании ААС у больных с данными нозологиями).

5. Основными критериями невключения больных являются противопоказания, побочные эффекты и взаимодействие, указанные в инструкции по клиническому исследованию данного лекарственного средства и многочисленных научных данных в литературных источниках.

Противопоказания, принятые для всех классов антиаритмических препаратов:

- дисфункция (синдром слабости) синусового узла;
- брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин);
- нарушения атриовентрикулярной проводимости любой степени;
- нарушения внутрижелудочковой проводимости;
- укорочение и удлинение интервала Q-T;
- заболевания печени и почек, которые могут влиять на метаболизм и выведение исследуемого препарата и/или вызывать системные метаболические или электролитные нарушения;
- известные аллергические или токсические реакции, гиперчувствительность;
- противопоказания, принятые для различных классов антиаритмических препаратов;

КЛАСС I

Подкласс IA

Для хинидиноподобных ААП: блокада ветвей пучка Гиса, полная АВ-блокада, нарушения внутрижелудочковой проводимости, гиперчувствительность, абберантные ритмы, обусловленные «выскакивающим» («ускользающим») механизмом.

Особая осторожность требуется при назначении хинидиноподобных ААП в следующих случаях: 1) больным бронхиальной астмой или эмфиземой легких, с миопатией, при инфекционном заболевании с лихорадкой; 2) при неполной АВ-блокаде; 3) при гипокалиемии, гипоксии и нарушениях кислотно-щелочного баланса; 4) при тяжелой миастении; 5) при указании в анамнезе на тромбоцитопению, при дигиталисной интоксикации, некомпенсированной сердечной недостаточности, гипотонии, ЖТ, при миокардите; 6) при гипертиреозе и псориазе. Противопоказан кормящим матерям.

Для ААП типа прокаинамида: блокада сердца I–III степени, гиперчувствительность, указание в анамнезе на эпизоды аритмии типа torsade de pointes, системная красная волчанка.

У больных с тяжелой дигиталисной интоксикацией, при сердечной недостаточности, нарушении функции печени или почек, тяжелой миастении, при бронхиальной астме, при тяжелой ЖТ у больных с ИБС – применять с осторожностью.

Для ААП типа дизопирамида: блокада сердца II–III степени, кардиогенный шок, тяжелая некомпенсированная сердечная недостаточность, слабость синусового узла, врожденное удлинение интервала QT; гиперчувствительность к препарату.

Не назначать подобные препараты больным с глаукомой, тяжелой миастенией или с задержкой мочеотделения, беременным женщинам.

Подкласс IB:

Препараты типа местных анестетиков: АВ-блокада степени, гиперчувствительность, синдром Вольф-Паркинсона Уайта, слабость синусового узла, особенно у больных пожилого возраста; больным с наджелудочковыми аритмиями, функциональной недостаточностью печени.

ААП типа Мексилетина: гиперчувствительность, АВ-блокада II–III ст., кардиогенный шок.

ААП типа Фенитоина: гиперчувствительность к препарату, резко выраженная сердечная недостаточность, гипотония, высокая степень АВ-блокады. Осторожно назначать при заболеваниях печени.

Подкласс IB-IC: см. IC

Подкласс IC: сердечная недостаточность II Б–III степени, кардиогенный шок, слабость синусового узла, гипотония, АВ-блокада II–III степени, блокада ветвей пучка Гиса, печеночная недостаточность.

КЛАСС II

Резкая брадикардия, гипотония, блокада сердца II–III степени, кардиогенный шок, гиперчувствительность, перемежающаяся хромота, бронхоспазмы и бронхиальная астма (для неселективных бета-адреноблокаторов).

КЛАСС III

Для препаратов типа амиодарона: слабость синусового узла, синусовая брадикардия, АВ-блокада сердца II–III степени; фракция выброса менее 40%; гиперчувствительность; гипокалиемия, особенно в сочетании с удлиненным интервалом, беременность и грудное вскармливание.

Для препаратов типа Бретилия тозилата: стеноз аорты, тяжелая легочная гипертония, неконтролируемая сердечная недостаточность, острые нарушения мозгового кровообращения, тяжелая почечная недостаточность.

Для препаратов типа Соталола: блокады сердца II–III степени, кардиогенный шок, синдром удлинения интервала QT (приобретенный или врожденный), синусовая бра-

дикардия, неконтролируемая сердечная недостаточность; наличие в анамнезе бронхоспазмов, обструктивных заболеваний легких, бронхиальной астмы; ацидоз; тяжелые аллергические реакции в анамнезе, в том числе на соталол и сульфаниламидные препараты.

КЛАСС IV (антагонисты кальция)

Для препаратов типа Верапамила и Дилтиазема: гиперчувствительность в анамнезе; шок; значительный аортальный стеноз; значительная брадикардия; ОИМ, осложненный брадикардией; синоатриальная блокада и блокады сердца II и III степени; синдром слабости синусового узла; некомпенсированная сердечная недостаточность; комбинация с бета-блокаторами (верапамил).

7. Кроме того, необходимо учитывать, что одним из основных методов оценки эффективности новых ААП является чреспищеводная электростимуляция сердца. Следовательно, пациенты, имеющие противопоказания к проведению данного исследования, также не могут быть включены:

- острый или подострый инфаркт миокарда;
- нестабильная стенокардия;
- недостаточность кровообращения II Б–III ст;
- заболевания пищевода и носоглотки;
- наличие в анамнезе острой недостаточности кровообращения во время приступов тахикардии;
- наличие в анамнезе фибрилляции желудочков;
- наличие в анамнезе тромбоэмболических осложнений.

2. Критерии оценки эффективности

Несмотря на многообразие отличительных черт имеющихся классов, а также сочетающихся в себе свойства разных классов необходимо проводить оценку каждого нового ААС по единым критериям оценки эффективности.

А. Клиническая эффективность

1. Анализ жалоб больного в динамике (отсутствие перебоев в работе сердца, сердцебиений, уменьшение жалоб связанных с сердечной недостаточностью, уменьшение тремора, страха, регрессия стенокардитического синдрома, головных болей, улучшение субъективного самочувствия больных, уменьшение жалоб, связанных с повышенным артериальным давлением).

2. Физикальный осмотр (перкуссия, пальпация, аускультация по органам).

Б. Лабораторно-инструментальный контроль

Объем методов лабораторно-инструментального контроля определяется целями и задачами, обозначенными в протоколе КИ. Клинические и лабораторные данные пациентов должны тщательно мониторироваться для выявления нежелательных реакций. В число лабораторных исследований должны входить полный клинический анализ крови, определение показателей свертываемости, концентрации электролитов, биохимических показателей, отражающих функции печени, почек, метаболизм углеводов, липидов, а также клинический анализ мочи. Кроме того, в виду сочетания I–II фазы клинических исследований проводится определение фармакокинетических параметров, в том числе суточное мониторирование концентрации препарата в крови.

2.1. Обязательные методы контроля:

1. ЭКГ в динамике (для регистрации ишемии миокарда, антиаритмического действия препаратов, гипертрофии миокарда).

2. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру в динамике (проводится при включении пациента в исследование для уточнения отсутствия критериев исключения и перед проведением ЧПЭС).

3. ЭХО-КГ с определением конечного диастолического объема левого желудочка, ОПСС, фракции выброса, минутного и ударного объемов и т.д. в динамике.

4. Измерение АД и пульса (при наличии показаний показано суточное мониторирование).

5. Чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧПЭС)/тест частой предсердной стимуляции при наличии показаний.

6. ЭКГ высокого разрешения (выявление поздних потенциалов желудочков при прогностически неблагоприятных аритмиях).

7. Оценка дисперсии интервала QT (при прогностически неблагоприятных аритмиях).

8. Ритмокардиография (оценка временного параметра вариабельности сердечного ритма (SDNN) – при прогностически неблагоприятных аритмиях).

9. Внутрисердечное (инвазивное) электрофизиологическое исследование сердца, картирование сердца (для препаратов для лечения желудочковых нарушений ритма, сложных вариантов ПЖУРТ).

10. Популяционные статистические методы: анализ отдаленной выживаемости, кардиоваскулярных конечных точек.

2.2. Критерии эффективности антиаритмических препаратов по результатам длительного суточного мониторирования ЭКГ

Оценка эффективности антиаритмической терапии с применением суточного мониторирования ЭКГ имеет ряд ограничений: 1) высокая вариабельность количественных оценок аритмий; 2) невозможность предсказания прогностических эффектов антиаритмического препарата.

Для оценки эффективности антиаритмических препаратов используются результаты сравнительного анализа 2-х записей, выполненных в коротком промежутке времени. Для исследования отбираются пациенты с частой и сложной аритмией (не менее 3 экстрасистол в час). Для анализа динамики нагрузочных аритмий один раз в час на фоне приема антиаритмического препарата выполняется физическая нагрузка такой же интенсивности, как при исходном контрольном мониторировании.

2.2.1. Критерии оценки эффективности антиаритмической терапии:

полное устранение неустойчивой желудочковой тахикардии;
уменьшение количества парных экстрасистол не менее чем на 90%;
уменьшение общего количества экстрасистол не менее чем на 70%;
сокращение числа морфологических типов экстрасистол до 2-х.

2.2.2. Критерии проаритмогенного эффекта антиаритмических препаратов:

появление фибрилляции желудочков;
появление устойчивой желудочковой тахикардии;
не менее чем 10-кратное увеличение числа парных экстрасистол и эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии;
не менее чем 4-кратное увеличение общего суточного числа экстрасистол.

Доказательства эффективности антиаритмического препарата, полученные методом суточного мониторирования ЭКГ, не являются доказательствами благоприятного прогностического влияния антиаритмического препарата в отношении снижения риска внезапной смерти. Для этой цели необходимо проведение специального исследования с анализом общей, сердечно-сосудистой смерти и частоты внезапной смерти на фоне относительно длительного приема исследуемого антиаритмика.

2.3. Критерии эффективности антиаритмических препаратов по результатам теста чреспищеводной стимуляции предсердий

Этот тест наиболее приемлем для исследования эффективности антиаритмических препаратов у пациентов с суправентрикулярными реципрокными тахикардиями. Целесообразно отбирать пациентов с устойчивыми пароксизмами в анамнезе, которые не купируются вагусными приемами. Из этой популяции отбираются пациенты с индуцируемыми при чреспищеводной стимуляции пароксизмами устойчивой суправентрикулярной тахикардии, исследование проводят до назначения препарата и повторяют через 3–5 дней на фоне приема. Об эффективности судят по пороговой частоте стимуляции, на которой возникает пароксизм или отсутствия пароксизма.

При диагностической ЧПЭС выделяют следующие этапы:

установка пищеводного электрода;

определение порога стимуляции;

подача на электрод стимулирующих импульсов по определенному протоколу;

отбор, оценка и анализ информативных фрагментов ЭКГ;

формирование архива пациентов, которым была выполнена ЧПЭС.

2.4. Критерии эффективности антиаритмических препаратов по результатам ЭКГ высокого разрешения

К ППЖ относят низкоамплитудные высокочастотные потенциалы фрагментированной электрической активности в конце комплекса QRS или на сегменте ST во время диастолы желудочков, возникающие в области замедленного проведения возбуждения по участкам миокарда, что создает аритмогенные зоны и способствует появлению злокачественных желудочковых тахиаритмий (Чирейкин Л.В. и соавт., 1999).

В основе метода регистрации ППЖ, так называемого временного (time-domain) анализа (метод Симсона), лежит усреднение ЭКГ-сигнала трех ортогональных отведений X, Y, Z с последующей фильтрацией в частотном диапазоне 40–250 Гц и последующим анализом в их векторной суммарной величине $V(x^2+y^2+z^2)$ параметров, на основании значений которых делается заключение о наличии или отсутствии признаков ППЖ. Для этого анализируют следующие количественные показатели: 1) продолжительность фильтрованного комплекса QRS (TotQRSF); 2) продолжительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS (LAS40); 3) среднеквадратичную амплитуду последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS (RMS40).

В настоящее время существуют принятые рекомендации параметров временного анализа, которые разграничивают область нормальных значений и электрокардиографический сигнал с признаками ППЖ (Breithardt G., 1991).

Для клиницистов представляет большой интерес оценка количественных изменений показателей СУ-ЭКГ и распространенность ППЖ в качестве возможного метода контроля за лечением (Савельева И.В. и соавт., 1993, Vassallo J.A. et al., 1985, Saveleva I.V. et al., 1992, 1993).

2.5. Критерии эффективности антиаритмических препаратов по результатам дисперсии интервала Q-T

Общепризнано, что дисперсия времени желудочкового восстановления (время активации + время реполяризации) может являться основой для механизма re-entry и возникновения таких серьезных аритмий, как желудочковая тахикардия тахиаритмия «Torsade de Pointes», фибрилляция желудочков Q-T в разных отведениях ЭКГ. В 80-е годы рядом авторов в результате обследования здоровых людей, лиц с синдромом удлиненного интервала Q-T, а также больных инфарктом миокарда продемонстрированы значительные различия в пространственном распределении интервала Q-T у одного и того же пациента. В настоящее время считаются обычными различия в длительности интервалов Q-T в пределах 20–50 мс у здоровых лиц, 60–80 (100) мс у больных инфарктом миокарда.

2.6. Критерии эффективности антиаритмических препаратов по результатам ритмокардиографии

Многие медикаменты прямо или косвенно воздействуют на вегетативную нервную систему, и ВСП может быть использована для оценки влияния различных агентов на симпатическую или парасимпатическую активность. Известно, что парасимпатическая блокада насыщающей дозой атропина приводит к выраженному снижению ВСП. Скополамин в небольших дозах обладает ваготоническим действием и приводит к приросту ВСП, особенно ВЧ компонентов. Бета-адренергическая блокада сопровождается увеличением ВСП и снижением НЧ компонента, измеренного в нормализованных единицах. Существенно большие усилия требуют исследования, необходимые для понимания эффектов и клинического значения измененного парасимпатического и адренергического тонуса на общую мощность ВСП и различных ее компонентов у здоровых и пациентов с различными заболеваниями.

Группой экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологии в 1996 г. в качестве методов измерения variability сердечного ритма рекомендованы временной и спектральный анализ с определением показателей SDNN, SDANN, HRV triangular, общей мощности спектра и ее составляющих – HF, LF и VLF.

Внутрисердечное электрофизиологическое исследование сердца.

Электрофизиологическое исследование – процедура, направленная на получение записи биологических потенциалов с внутренней поверхности сердца, используя при этом специальные электроды-катетеры и регистрационную аппаратуру. Проведение специальных видов стимуляции для изучения электрофизиологических свойств проводящей системы, миокарда предсердий и желудочков. Выявление субстратов аритмии, их локализации и электрофизиологических характеристик. Контроль лекарственной и/или нефармакологической терапии.

Проведение ЭФИ осуществляется по базовому, стандартному протоколу:

1. Анализ полученных электрограмм. Измерение базовых интервалов на синусовом ритме (РА, АН, НУ). Оценить правильность распространения возбуждения.
2. Стимуляция желудочков для оценки ретроградного проведения от желудочков к предсердиям:
 - а. Учащающая стимуляция желудочков.
 - б. Программируемая стимуляция желудочков.
 - с. Индуцируемость и купируемость тахикардии.
3. Стимуляция предсердий для оценки функции автоматизма синусового узла, проведения и рефрактерности в атрио-вентрикулярном узле:
 - а. Учащающая стимуляция предсердий.
 - б. Программируемая стимуляция предсердий.
 - с. Индуцируемость и купируемость тахикардии.
4. Применение агрессивных методик стимуляции:
 - I. Сверхчастая стимуляция (более 250 в мин).
 - II. Стимуляция пачками экстрасимулов.
 - III. Burst стимуляция.
 - IV. Ramp и Ramp+ стимуляция.
5. Проведение фармакологических проб (введение атропина, астмопента, аденозина) и повторение всей программы стимуляции.

При получении необходимых данных при выполнении 1–3 пунктов 4 и 5 являются необязательными.

После окончания проведения диагностического протокола, если необходимо, переходят к картированию уязвимого участка тахикардии, применяя критерии картирования, характерные для каждого вида аритмии.

Осложнения

Несмотря на все увеличивающийся опыт проведения ЭФИ сохраняется вероятность появления осложнений. Количество пункций и катетеров увеличивает частоту возможных кровотечений. Грубые манипуляции и длительное эффективное воздействие в одной точке может привести к перфорации миокарда. Несмотря на применяемые антикоагулянты сохраняется риск развития тромбоэмболий. Частая, трудно купируемая тахикардия может приводить к нестабильности гемодинамики.

Целесообразность применения других исследований определяется тем, какие результаты были получены в экспериментах на животных и от клинического применения других лекарственных средств с аналогичными фармакологическими свойствами.

3. Критерии оценки безопасности

Риск назначения противоаритмических средств может быть связан со следующими моментами: 1) аритмогенное действие лекарства; 2) разнообразные побочные реакции; 3) взаимодействие между препаратами. Оценка безопасности нового антиаритмического препарата проводится на основании выявления и регистрации симптомов/состояний, отвечающих определениям неблагоприятные явления и серьезные неблагоприятные явления. При исследовании препарата, принадлежащего к изученному классу, необходимо учитывать прогнозируемые и непрогнозируемые неблагоприятные явления, а также явления, характерные для данного конкретного класса.

Аритмогенное действие противоаритмических препаратов встречается часто (от 1 до 12% больных). Оно определяется их механизмом действия, причем у большинства препаратов этот эффект не связан с передозировкой. Механизмы развития аритмий при применении лекарственных средств, связывают с:

- возможной неравномерностью реполяризации различных отделов миокарда;
- ваголитическими реакциями (дизопирамид);
- симпатолитическим эффектом (орнид).

Существенное значение для развития аритмий при использовании противоаритмических средств имеет электролитный дисбаланс (особенно калия и магния) в кардиомиоцитах. При возникновении аритмии, связанной с назначением лекарства, его немедленно отменяют, заменяя другим. Поскольку риск возникновения аритмогенного действия наиболее высок в первые 3–4 дня лечения, в начале желательно проводить постоянное мониторирование сердечного ритма.

Для выявления разнообразных побочных реакций должны проводиться следующие исследования в динамике (возможны дополнения):

А. Клинический контроль

1. Анализ жалоб больных (например, на нарушение дыхания, чувство холода и ощущение покалывания в конечностях, головную боль, головокружение, обмороки, нарушение сна, чувство усталости, депрессию, тошноту, рвоту, метеоризм, диарею, запор, сухость во рту, мышечную слабость, парестезии, чихание, заложенность носа, кожные аллергические реакции (экзантема, крапивница, зуд), обострение псориазических высыпаний, гриппоподобную симптоматику, боли в конечностях, сухость в глазах, стенокардитические боли, боли в ногах при ходьбе, снижение потенции, снижение способности к быстрым психическим и двигательным реакциям, возбуждение, нарушение зрения, кератоконъюнктивит и т.д.).

2. Физикальный осмотр (перкуссия, пальпация, аускультация) выявление отеков, одышки, аритмии, кожных сыпей и т.д.

3. Популяционные статистические методики: анализ отдаленной выживаемости и кардиоваскулярных конечных точек.

Б. Лабораторный контроль за нежелательными явлениями

1. Измерение АД и пульса.
2. ЭКГ в 12 отведениях.
3. Биохимический анализ крови (контроль печеночных трансаминаз, глюкозы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов, клиренс креатинина, мочевины, креатинин).
4. Суточное мониторирование ЭКГ в динамике.
5. Клинический анализ крови (контроль тромбоцитопении и лейкопении).
6. Функция внешнего дыхания (при наличии показаний).
7. Клинический анализ мочи.

ГЛАВА 9

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

СОСТАВИТЕЛИ: акад. РАМН, проф. В.Г. Кулес, д. м. н., проф. А.К. Стародубцев, д. м. н., проф. Т.Е. Морозова, д. м. н., проф. О.Д. Остроумова, д. м. н. проф. А.Б. Прокофьев, к. м. н. О.В. Дралова

Введение

Артериальная гипертензия — самостоятельное заболевание, при котором основным клиническим симптомом является повышенное САД выше 140 мм рт.ст. и/или ДАД выше 90 мм рт.ст. с неустановленными причинами.

Целью лечения АГ является достижение устойчивой нормализации АД для снижения риска развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний и летальности.

1. Цели и задачи клинического исследования антигипертензивных препаратов

Основной целью клинического исследования новых ЛС для лечения АГ является изучение эффективности и безопасности новых препаратов в сравнении с известными, широко используемыми антигипертензивными препаратами.

Основными задачами планируемого исследования могут являться:

определение оптимальной, максимальной, разовой, суточной доз нового препарата; определение режима дозирования;

изучение влияния нового препарата на состояние органов-мишеней (почек, сердца, сосудов);

выявление побочных эффектов и возможного токсического действия нового препарата и выработка мер по их устранению и предупреждению;

оценка влияния нового препарата на смертность и сердечно-сосудистую заболеваемость;

оценка эффективности нового препарата у больных АГ в зависимости от уровня АД и степени сердечно-сосудистого риска, сопутствующей патологии;

уточнение показаний и противопоказаний к назначению изучаемого препарата, а также выработка рекомендаций по его использованию в лечебной практике.

1.1. Критерии включения

Основным критерием отбора больных для II, III, IV фаз исследования новых антигипертензивных лекарственных препаратов, предназначенных для лечения больных АГ, являются больные с подтвержденным диагнозом – эссенциальная артериальная гипертензия.

При отборе пациентов необходимо ориентироваться на показания, противопоказания, побочные эффекты и взаимодействия, указанные в инструкции по клиническому исследованию данного ЛС и научные данные в литературных источниках.

Предпочтительно отбирать больных без сопутствующих заболеваний, так как одновременное назначение нескольких препаратов в результате их взаимодействия может снизить эффективность оценки действия каждого конкретного препарата, а также повысить риск развития НЛР.

I фаза. Исследования I фазы проводят для определения фармакокинетических параметров и безопасности нового испытываемого гипотензивного препарата у человека. I фазу планируют и организуют так, чтобы определить метаболизм нового препарата у людей, его фармакологическое действие, а также нежелательные явления, обусловленные повышением доз, что позволяет получить представление о приемлемых пределах дозирования. Клинические и лабораторные данные добровольцев должны тщательно мониторироваться для выявления нежелательных реакций. В число лабораторных исследований, как правило, должны входить полный клинический анализ крови, определение показателей свертываемости, концентрации электролитов, биохимических показателей, отражающих функции печени, почек, метаболизм углеводов, липидов, а также клинический анализ мочи. Целесообразность применения других исследований определяется тем, какие результаты были получены в экспериментах на животных и от клинического применения других лекарственных средств с аналогичными фармакологическими свойствами. На I фазе исследования нового гипотензивного препарата необходимо рассмотреть вопрос о включении в КИ добровольцев, этническая принадлежность которых ассоциируется с потенциально измененным метаболизмом нового лекарственного средства.

II фаза. Цель II фазы – показать эффективность и безопасность нового препарата на определенном контингенте больных. При проведении II фазы может быть получена дополнительная фармакокинетическая и фармакодинамическая информация, дающая возможность определить обычные непродолжительные нежелательные явления и риск, связанный с приемом исследуемого препарата. Полученные данные по эффективности и безопасности представляются в сравнительном плане с маркерным препаратом или с плацебо с целью уточнения показаний и противопоказаний, определения режима дозирования (возможных схем применения и оптимальных дозировок), установление зависимости доза–эффект–побочное действие.

III фаза – это расширенные контролируемые КИ, главная цель которых направлена на получение дополнительной информации об эффективности и безопасности нового препарата, что необходимо для оценки отношения польза–риск и полного описания ЛС. Эта фаза представляет большие возможности для выявления лекарственного взаимодействия с другими лекарственными средствами. При необходимости проводится изучение показателей фармакокинетики при различных патологиях (если эти вопросы не изучались во II фазе).

IV фаза. Цель IV фазы – уточнение особенностей действия лекарственного средства, включая побочные эффекты.

Формирование групп. При выборе контингента больных главным условием является однородность группы (пол, возраст, степень АГ и т.д.) и достаточная ее численность.

Необходимо поддерживать нефармакологические методы коррекции АД (например, потребление соли) на протяжении всего периода исследования на постоянном уровне. Рекомендовано перед началом исследования провести «отмывочный период» в течение 2–4 недель.

1.2. Критерии не включения

Основными критериями исключения являются противопоказания и лекарственные взаимодействия, указанные в инструкции по клиническому исследованию данного ЛС и научные данные в литературных источниках.

В исследование не включаются больные:

больные с любой формой вторичной (симптоматической) АГ;

рефрактерная АГ (при которой изменение образа жизни и комбинированная антигипертензивная терапия с применением адекватных доз препаратов не приводит к достаточному снижению АД);

больные с гипотонией (САД менее 110);

больные с гиперкалиемией (калий плазмы более 5,7 ммоль/л);

больные с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки;

больные с гемодинамически значимыми пороками сердца;

больные с аритмиями;

больные с облитерирующим атеросклерозом артерий;

больные с бронхиальной астмой;

брадикардия и АВ блокада;

больные со злокачественной АГ (АД более 180/120 мм рт.ст.), т.к. пациентам показано назначение комбинаций из трех и более АГП;

больные с декомпенсированными сопутствующими заболеваниями, в том числе ХПН; больные с повышенной чувствительностью к компонентам, входящим в состав препарата;

беременные и лактирующие.

1.3. Оценка эффективности антигипертензивного лекарственного средства

Длительность участия больных в планируемом исследовании определяется конкретными целями исследования: при изучении краткосрочных эффектов исследование может длиться несколько месяцев; при изучении долгосрочных эффектов – от года до нескольких лет.

1.3.1. Краткосрочные эффекты применения антигипертензивных средств (1–6 месяцев от начала лечения):

снижение систолического и/или диастолического АД на 10% и более или достижение целевого АД;

отсутствие гипертонических кризов;

сохранение или улучшение качества жизни.

1.3.2. Среднесрочные эффекты применения антигипертензивных средств (более 6 месяцев от начала лечения):

достижение целевых значений АД;

отсутствие поражения органов-мишеней или обратная динамика имевшихся осложнений.

1.3.3. Долгосрочные эффекты применения антигипертензивных средств (от года до нескольких лет):

стабильное поддержание АД на целевом уровне;

отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней.

Целевые значения АД: менее 140/90 мм рт.ст. У больных с СД и при ХБП 3-5 стадии менее 130/80 мм рт.ст.

1.3.4. Обязательные методы оценки эффективности:

оценка жалоб больных в динамике;

физикальное обследование для оценки состояния органов-мишеней: рост и вес, обследование сердца, почек, периферических артерий, наличие двигательных или сенсорных расстройств;

контроль уровня АД – измерение АД не менее 2 раз в сутки;

суточное мониторирование АД;
контроль ЧСС;
контроль ЭКГ (ЧСС, динамика гипертрофии левого желудочка по индексу Соколова-Лайона и Корнельского произведения, оценка проводимости, нарушения ритма);
контроль ЭХОКГ (ИММЛЖ, размеры полостей сердца, диастолическая и систолическая функция ЛЖ, зоны дис- и акинезии);
Лабораторные исследования:
а) клинический анализ крови (Hb, Ht, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ);
б) биохимический анализ крови (калий, креатинин, мочевиная кислота, холестерин, триглицериды, липопротеиды, глюкоза, трансаминазы печени);
в) анализ мочи общий (белок (в т.ч. МАУ), глюкоза, цилиндры, эритроциты, лейкоциты).
УЗИ почек и надпочечников;
осмотр глазного дна;
расчет СКФ по формуле MDRD и расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Гаулта;
оценка сопутствующих заболеваний и патологических состояний;
оценка качества жизни.

1.3.5. Факультативные методы оценки эффективности:

определение отношения остаточного эффекта к пиковому;
внутриартериальное измерение артериального давления (для II фазы);
пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест, велоэргометрия);
пероральный тест толерантности к глюкозе;
количественная оценка протеинурии;
исследование в крови альдостерона, кортикостероидов, активности ренина;
определение катехоламинов и их метаболитов в суточной моче и/или крови;
холтеровское мониторирование ЭКГ;
сцинтиграфия почек;
доплеровское исследование почечного кровотока;
УЗИ общей сонной артерии (выявление признаков ее гипертрофии);
доплеровское исследование сосудов плеча и лодыжек;
рентгенография органов грудной клетки (динамика размеров камер сердца и признаков недостаточности кровообращения по малому кругу);
брюшная аортография;
КТ или МРТ головного мозга, почек, надпочечников;
генетический анализ (исключение синдрома Лиддла, патологии амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов и др.);
оценка уровня социальной адаптации, когнитивных функций, сохранности профессиональных и личностных свойств.

1.4. Обязательные методы оценки безопасности

оценка жалоб больных в динамике (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, периферические отеки, расстройства пищеварения, сухой кашель, снижение потенции, нарушение вкусовых ощущений и др.);
физикальное обследование: отеки, одышка, аритмии, сыпь и т.д.;
контроль уровня АД (гипотония);
суточное мониторирование АД;
контроль ЧСС;
контроль ЭКГ (оценка проводимости, нарушения ритма);
контроль ЭХО-КГ (диастолическая и систолическая функция ЛЖ, зоны дис- и акинезии);

Лабораторные исследования:
а) клинический анализ крови (Hb, Ht, лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы, СОЭ);
б) биохимический анализ крови (калий, креатинин, мочевая кислота, холестерин, триглицериды, липопротеиды, глюкоза, трансаминазы печени, билирубин);
в) анализ мочи общий (белок (в т.ч. МАУ), глюкоза, цилиндры, эритроциты, лейкоциты).
расчет СКФ по формуле MDRD и расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Гаулта;
тест на беременность у женщин детородного возраста;
оценка качества жизни.

1.5. Факультативные методы оценки безопасности:

пероральный тест толерантности к глюкозе;
функция внешнего дыхания;
контроль КЩС (диуретики);
осмотр офтальмолога (состояние сосудов сетчатки, ВГД);
аудиометрия (петлевые диуретики);
исследование в крови альдостерона, кортикостероидов, активности ренина;
титр антинуклеарных антител;
определение катехоламинов и их метаболитов в суточной моче и/или крови;
холтеровское мониторирование ЭКГ;
сцинтиграфия почек;
доплеровское исследование почечного кровотока.

ГЛАВА 10

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

СОСТАВИТЕЛИ: член-корр. РАМН В.В. Кухарчук, д. м. н., проф. В.Б. Герасимов, д. м. н., проф. Т.Е. Морозова, д. ф. н., проф. Г.В. Раменская, д. м. н., проф. Е.В. Ших, к. м. н. О.А. Вартанова, к. м. н. А.С. Сивков, д. м. н., проф. Д.А. Сычев

Введение

Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает более 1 млн человек (700 человек на 100 тыс. населения). Это гораздо выше, чем в развитых странах мира. Среди ССЗ ведущее место занимают ИБС и мозговой инсульт. В масштабных эпидемиологических исследованиях была показана отчетливая корреляция между концентрацией холестерина (ХС) в крови и уровнем смертности от ИБС. Дальнейшие исследования доказали, что не только гиперхолестеринемия (ГХС), но и другие нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии атеросклероза. Коррекция этих нарушений с помощью гиполипидемических средств (ГС) является важным фактором первичной и вторичной профилактики атеросклероза. В настоящее время существует шесть основных классов гиполипидемических средств (ГС):

Статины являются основными препаратами в лечении гиперлипидемий (ГЛП). Они обратимо ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу) – один из ключевых ферментов синтеза холестерина (ХС). В результате снижения внутриклеточного ХС увеличивается количество мембранных рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) и повышается клиренс ЛПНП для восстановления внутриклеточного гомеостаза ХС. В результате ускоряется клиренс ХС из плазмы и снижается его содержание в крови. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными эффектами (противовоспалительный, антиагрегантный и т.д.). Статины оказывают положительное влияние на функцию эндотелия, на подавление агрегации тромбоцитов, на пролиферативную активность, на снижение С-реактивного белка и др.

Фибраты (производные фиброевой кислоты) являются агонистами подкласса ядерных рецепторов – пролифераторов пироксисом (PPARs), внутриклеточных компонентов, содержащих набор ферментов, активация которых интенсифицирует процессы в ядре клетки, регулирующие метаболизм липопротеидов (ЛП), синтез апобелков, окисление жирных кислот (ЖК). На фоне приема фибратов в плазме крови снижается уровень хиломикрон (ХМ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) наряду с отчетливым повышением содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) вследствие усиления синтеза апопротеинов А-I и А-II. Некоторые фибраты увеличивают экскрецию ХС с желчью.

Никотиновая кислота (ниацин) относится к витаминам группы В. В высоких дозах (3–5 г в день) обладает гиполипидемическим действием, снижая в равной степени содержание триглицеридов (ТГ) и ХС. Никотиновая кислота снижает синтез ЛПОНП и частично блокирует высвобождение жирных кислот из жировой ткани, что приводит к уменьшению количества субстрата для синтеза липидной части липопротеина в печени.

Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы) связывают желчные кислоты в просвете кишечника, что приводит к нарушению энтеропеченочной циркуляции желчных кислот, в связанном состоянии с анионообменной смолой они экскретируются с фекалиями. В результате этого стимулируется синтез желчных кислот из эндогенного ХС, что приводит к истощению его запасов в печени. В результате увеличивается биосинтез ХС, возрастает количество специфических рецепторов на мембранах клеток печени, имеющих высокое сродство к ЛПНП, стимулируется скорость катаболизма ЛПНП в плазме, понижается концентрация ЛПНП в плазме.

Ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб). Эзетимиб относится к новому классу гиполипидемических средств, блокирующих абсорбцию ХС в тонком кишечнике. Основным местом действия эзетимиба и его производного глюкуронида является ворсинчатый эпителий щеточной каймы тонкого кишечника. Ингибирование эзетимибом абсорбции ХС, как пищевого, так и в составе желчных кислот, ведет к снижению содержания ХС в гепатоцитах и, как следствие этого, к повышению синтеза ХС и к повышению числа рецепторов к ХС ЛНП на поверхности мембран печеночных клеток, захватывающих ХС из кровотока в виде частиц ЛНП.

ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК). Использование ω -3 ПНЖК с целью профилактики развития ИБС основывалось на многочисленных данных эпидемиологических исследований северных народов (эскимосов Гренландии, жителей побережья Чукотки), пища которых традиционно включала большое количество океанической рыбы и морских животных, обеспечивая до 13 г/день потребления длинноцепочечных ω -3 ПНЖК: эйкозопентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК). При этом спектр липидов сывротки крови отличался от такового жителей европейских народов более низким уровнем ТГ, в меньшей степени ХС и более высоким уровнем ХС ЛВП. Омега-3 ПНЖК в дозах 2–4 г/день длительное время применялись только в качестве биологически активных добавок, представляющих собой капсулированный рыбий жир или его экстракты, содержащие не более 30% ЭПК и ДГК. В настоящее время появились лекарственные препараты, содержащие более очищенные и концентрированные ω -3 ПНЖК: так, одна капсула лекарственного препарата омакор содержит 840 мг (84%) длинноцепочечных ЭПК и ДГК.

Рекомендации составлены в соответствии с рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2007).

1. Цель исследования

Получение оценок и доказательств эффективности и безопасности ГС, данных об ожидаемых нежелательных явлениях от их применения и об эффектах взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Основными задачами планируемого исследования являются:

- определение оптимальной, максимальной, разовой, суточной, курсовой и поддерживающей доз нового препарата, а также схемы его применения;
- изучение влияния новых препаратов на основные показатели липидного профиля;
- изучение плеiotропных эффектов гиполипидемических препаратов;
- выявление побочных эффектов и возможного токсического действия нового препарата и выработка мер по их устранению и предупреждению;
- уточнение показаний и противопоказаний к назначению изучаемого препарата, а также выработка рекомендаций по его использованию в лечебной практике.

2. План исследования

Предпочтительно отбирать больных без сопутствующих заболеваний, так как одновременное назначение нескольких препаратов снизит эффективность оценки действия изучаемого препарата и может повлечь за собой развитие побочных реакции.

Если назначаются одновременно несколько препаратов, то при этом необходимо учитывать состояние больных на фоне приема этих средств до назначения нового препарата,

и этот «фон» должен оставаться (по возможности) неизменным на протяжении всего периода исследования.

Продолжительность исследования должна быть минимум 3 месяца.

Формирование групп. При выборе контингента больных главным условием является однородность группы (пол, возраст, способ введения или применения препарата и пр.) и достаточная ее численность. Формирование опытной и контрольной групп проводится рандомизированным способом (методом случайного выбора) с учетом пола, возраста и общего состояния каждого больного. Простейшим способом рандомизации является их распределение по группам в зависимости от четного и нечетного номера истории болезни.

3. Критерии включения

При проведении клинических исследований новых гиполипидемических средств необходимо ориентироваться на тип гиперлипидемии.

Для статинов, ω -3 ПНЖК:

Больные с ИБС и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождающиеся гиперхолестеринемией: типы гиперлипидемии II A, II B, III.

Для фибратов:

больные со всеми типами гиперлипидемий – I, II A, II B, III, IV и V:

больные с высоким риском развития панкреатита (уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л и повышенный уровень ХС ЛПОНП);

больные с вторичной гиперлипидемией при сахарном диабете.

Для никотиновой кислоты и ее производных:

больные с гиперхолестеринемией;

больные с гипертриглицеридемией;

больные с сочетанием гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

Для секвестрантов желчных кислот, ингибиторов абсорбции холестерина:

больные с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией;

больные с гиперлипидемией типа II A.

4. Критерии не включения

Критерии исключения разрабатываются на основе учета противопоказаний, побочных эффектов и возможных взаимодействий гиполипидемических средств с другими медикаментами.

4.1. Для статинов, эзетимиба

1. Больные с гиперчувствительностью к статинам (анафилаксия, ангионевротический отек, волчаночный синдром, полимиалгия, васкулиты, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, положительный тест на антинуклеарные тела, артриты и артралгии, крапивница, астения, фотосенсибилизация, одышка, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема).

2. Беременные женщины.

3. Больные с активным заболеванием печени и тяжелая недостаточность функции печени с повышенной активностью трансаминаз (АСТ, АЛТ), более чем в 3 раза по сравнению с нормой.

4. Больные алкоголизмом.

5. Больные с гипотонией.

6. Больные с тяжелой инфекцией.

7. Больные с эпилепсией.

8. Больные с травмами и при необходимости проведения больших операций.

9. Больные с миопатией, при повышении уровня КФК более чем в 5 раз по сравнению с нормальными показателями.

10. Больные с рабдомиолизом.
11. Больные с любым дерматологическим заболеванием.
12. Больные с почечной недостаточностью.
13. Больные с бессонницей.
14. Больные с катарактой.
15. Больные с нарушениями функции щитовидной железы.
16. Больные с аллопецией.
17. Больные с импотенцией.
18. Больные, принимающие циклоспорин, гемфиброзил, иммуносупрессивные препараты, препараты никотиновой кислоты, ингибиторы СУРЗА4 (макролиды, противогрибковые ЛС и т.д.), секвестранты желчных кислот, пропранолол, H₂-блокаторы (для последних относительное противопоказание).

4.2. Для никотиновой кислоты и ее производных

1. Больные с гиперчувствительностью к никотиновой кислоте.
2. Беременные и кормящие женщины.
3. Больные с хроническими заболеваниями печени.
4. Больные с пептической язвой в стадии обострения.
5. Больные с желудочно-кишечными расстройствами (боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея).
6. Больные с указаниями на кровотечения в анамнезе.
7. Больные с инсулиннезависимым сахарным диабетом.
8. Больные с подагрой или гиперурикемией.
9. Больные с высокой артериальной гипертензией.
10. Больные с артериальной гипотонией.
11. Больные с тахикардией и нарушениями ритма.
12. Больные, принимающие ганглиоблокаторы, антикоагулянты, ацетилсалициловую кислоту, статины, сульфинпразон, изониазид, хенодиол.

4.3. Для фибратов

1. Больные с гиперчувствительностью к фибратам.
2. Беременные и кормящие грудью.
3. Больные с нарушенной функцией печени, включая биллиарный цирроз.
4. Больные с указаниями на калькулезный холецистит в анамнезе.
5. Больные с тяжелой почечной недостаточностью.
6. Больные алкоголизмом.
7. Больные, принимающие антикоагулянты, гипогликемические препараты, статины, хенодиол, гормональные контрацептивы (для последних относительное противопоказание).

4.4. Для секвестрантов желчных кислот

1. Больные с полной обструкцией желчевыводящего протока.
2. Больные с гиперчувствительностью к препаратам данной группы.
3. Больные с семейной дисбеталипопротеинемией.
4. Больные с высокой гипертриглицеридемией (выше 500 мг%).
5. Больные, принимающие дигоксин, варфарин, пропранолол, тетрациклин, тиазидные диуретики, тироксин, фолиевую кислоту, жирорастворимые витамины А, D, К, пенициллин G, ацетоминофен, напроксен, амиодарон, фенилбутазон, кортикостероиды, пироксикам, метотрексат. Секвестранты следует назначать либо за 2, либо 4 часа спустя после приема перечисленных средств, ввиду того, что при одновременном приеме секвестранты будут существенно нарушать их всасываемость из просвета тонкого кишечника.

5. Критерии эффективности

Облигатные критерии эффективности включают:

1. Статины, эзетимиб, ω -3 ПНЖК:

Снижение:

ОХС

ХС ЛПНП

ТГ

Уменьшение индекса атерогенности

Повышение:

ХС ЛПВП

2. Фибраты:

Снижение:

ОХС

ХС ЛПОНП

ХС ЛПНП

ТГ

ЛП (а)

Уменьшение индекса атерогенности

Повышение:

ХС ЛПВП

3. Никотиновая кислота:

Снижение:

ОХС

ХС ЛПОНП

ХС ЛПНП

ТГ

ЛП (а)

Уменьшение индекса атерогенности

Повышение:

ХС ЛПВП

Определение фармакокинетических параметров

4. Секвестранты желчных кислот:

Снижение:

ОХС

ХС ЛПНП

ТГ

ХС ЛПВП

При проведении КИ новых ГС должны учитываться «целевые» значения показателей липидного обмена (Рекомендации ВНОК, 2008) (таблица 1). Доля пациентов, которая достигла «целевых» значений показателей липидного обмена должна быть использована в качестве критерия эффективности.

Таблица 1
«Целевые» уровни показателей липидного обмена при применении ГС

Категория риска	Целевой ХС ЛНП ммоль/л (мг/дл)	Уровень ХС ЛНП для начала немедикаментозной терапии	Уровень ХС ЛНП для начала применения лекарств
ИСБ или ее эквиваленты, или 10-летний фатальный риск, очень высокий (>10%)	<2,5 (100)	<2,5 (100)	<3,0 (116)

Категория риска	Целевой ХС ЛНП ммоль/л (мг/дл)	Уровень ХС ЛНП для начала немедикаментозной терапии	Уровень ХС ЛНП для начала применения лекарств
2 и более ФР, 10-летний фатальный риск, высокий (> 5% - < 10%)	<3,0 (115)	<3,0 (115)	<3,5 (135)
1 ФР, 10-летний риск, низкий (< 5%)	< 3,0	<3,5 (135)	<4,0 (155)

При этом для выбора «целевых» значений показателей липидного обмена для всех пациентов обязательно оценить риск фатальных осложнений (таблица 2).

Таблица 2

Критерии стратификации по риску фатальных осложнений

1 категория
Больные с любыми клиническими проявлениями ИБС, периферического атеросклероза и атеросклероза мозговых артерий; Лица без клинических проявлений перечисленных выше заболеваний, но имеющие несколько ФР, при оценке которых по таблице SCORE 10-летний риск фатального исхода заболевания >5%; Больные, страдающие СД 1–2 типов, в особенности в комбинации с микроальбуминурией.
2 категория – умеренного риска
Лица, у которых отсутствуют клинические проявления ССЗ, но у которых существует риск развития атеросклероза сосудов вследствие: наличия нескольких ФР(>2), даже если при оценке по таблице SCORE 10-летний риск фатального исхода заболевания не <5%; выраженного повышения одного из ФР, например – ОХС >8 ммоль/л (320 мг/дл), или ХС ЛНП >6 ммоль/л (240 мг/дл), 1 или АД >180/110 мм рт.ст.
3 категория – низкого риска
Лица без клинических проявлений ССЗ с одним умеренно выраженным ФР, например – ОХС >5 ммоль/л (190 мг/дл), но <8 ммоль/л (320 мг/дл) или ХС ЛНП >3 ммоль/л (115 мг/дл), но <6 ммоль/л (240 мг/дл) – в пределах 140/90-160/100 мм рт.ст.; Лица с отягощенным семейным анамнезом; начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии < 55 лет, по женской < 65 лет.

Облигатные критерии эффективности

Для всех ГС может быть предусмотрена оценка толщины комплекса интима-медиа по данным сонографии сонных артерий в динамике.

Для ГС, особенно для статинов, характерны плейоторные эффекты, которые также могут оцениваться при проведении КИ:

Антиоксидантное действие: уровень малонового диальдегида в крови и т.д.

Противовоспалительное действие: уровень С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и т.д.

Антиагрегантное действие: оценка АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и т.д.

6. Оценка безопасности

Статины, эзетимиб:

Контроль клинических симптомов – анализ жалоб больного на слабость, боли в мышцах, бессонницу, боли в суставах, диспептические расстройства, импотенцию.

При физикальном осмотре выявление проявлений гиперчувствительности (анафилаксия, ангионевротический отек, волчаночный синдром, полимиалгия, васкулиты, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, положительный тест на антинуклеарные тела, артриты и артралгия, крапивница, астения, фотосенсибилизация, одышка, токсический эпидермальный некролиз, экзематозное поражение кожи, сыпь).

Контроль за уровнем креатинфосфокиназы, при повышении ее уровня более чем в 5 раз по сравнению с нормой ЛС, следует отменить.

Контроль за функциональными пробами печени (АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза), при повышении уровня АСТ, АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с нормой, препараты следует отменить.

Контроль за показателями азотвыделительной функции почек (креатинин, мочевины).

Контроль за клиническим анализом крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, гранулоциты).

Осмотр окулиста (возможно развитие катаракты).

Осмотр эндокринолога (возможно нарушение функции щитовидной железы).

Фибраты:

Контроль клинических симптомов — анализ жалоб больного на слабость, боли в мышцах, бессонницу, боли в суставах, диспептические расстройства, импотенцию.

При физикальном осмотре выявление проявлений гиперчувствительности (анафилаксия, ангионевротический отек, волчаночный синдром, полимиалгия, васкулиты, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, положительный тест на антинуклеарные тела, артриты и артралгия, крапивница, астения, фотосенсибилизация, одышка, токсический эпидермальный некролиз, экзематозное поражение кожи, сыпь).

Контроль за уровнем креатинфосфокиназы, при повышении ее уровня более чем в 5 раз по сравнению с нормой ЛС, следует отменить.

Контроль за функциональными пробами печени (АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза), при повышении уровня АСТ, АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с нормой, препараты следует отменить.

Контроль за показателями азотвыделительной функции почек (креатинин, мочевины).

Контроль за клиническим анализом крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, гранулоциты).

Контроль за массой тела.

Осмотр окулиста (возможно развитие катаракты).

УЗИ желчного пузыря.

Никотиновая кислота и ее производные:

Анализ жалоб больного на преходящее покраснение и зуд лица и кожи тела, ощущение жжения кожи, сыпь, головокружение, затуманенное зрение (токсическая амблиопия), головная боль, гиперпигментация, сухость кожи, повышение секреции сальных желез кожи, миалгии, желудочно-кишечные расстройства.

Выявление аллергических, токсикоаллергических и иммунопатологических реакций, симптомов кишечной непроходимости, панкреатита, гепатита.

Измерение АД.

Подсчет ЧСС.

Контроль ЭКГ.

Контроль за функциональными пробами печени (АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза), при повышении уровня АСТ, АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с нормой, препараты следует отменить.

Контроль за уровнем мочевины в крови.

Контроль за уровнем глюкозы в крови.

Секвестранты желчных кислот:

Анализ жалоб больного на головную боль, беспокойство, головокружение, обморочные состояния, парестезии, запоры, метеоризм, изжогу, тошноту, рвоту, икоту, кислую отрыжку, анорексию, диарею, геморрой, болезненность в прямой кишке.

При физикальном осмотре выявление симптомов кишечной непроходимости, холецистита, дивертикулита, панкреатита.

Контроль за уровнем триглицеридов в плазме крови.

Контроль за массой тела.

ГЛАВА 11

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

СОСТАВИТЕЛИ: акад. РАМН В.Г. Кукес, член-корр. РАМН В.В. Кухарчук, д. м. н., проф. А.К. Стародубцев, к. м. н., доцент Е.А. Сокова, д. м. н., проф. М.В. Леонова, д. м. н., проф. Т.Е. Морозова, д. м. н., проф. В.В. Чельцов, д. м. н. проф. А.Б. Прокофьев

Введение

Настоящие рекомендации включают правила по клиническому изучению лекарственных средств при стабильной стенокардии, независимо от их фармакотерапевтической группы, механизма действия, пути введения. Лечение ишемической болезни сердца, направленное на снижение смертности и частоты развития инфаркта, включает применение различных групп ЛС, также, таких как антитромботические, гиполипидемические средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Эти лекарственные средства не включены в настоящие рекомендации.

Для проведения клинических исследований антиангинальных и антиишемических ЛС важно диагностировать клиническую форму ИБС.

При типичной стабильной стенокардии приступы короткой продолжительности (<20 минут) беспокоят не менее 2–3 мес., при относительно постоянной величине переносимости физических нагрузок и приблизительно одинаковой частоте (в течение дня или недели), а также при неменяющейся частоте с/л приема нитроглицерина с целью купирования приступов. Применение традиционных антиангинальных средств направлено на уменьшение потребности миокарда в кислороде и/или увеличение кровоснабжения зоны ишемии миокарда. Применение ЛС с другим механизмом действия должно обсуждаться отдельно, с учетом установления фармакодинамических особенностей и аспектов безопасности.

Клинический профиль ЛС для лечения стабильной стенокардии должен быть изучен в условиях острого теста с физической нагрузкой для провоцирования ангинозного приступа. Валидные результаты должны быть получены с учетом значимого плацебо эффекта препаратов при стенокардии, существенной вариабельности тяжести приступов, субъективного характера «болей за грудиной».

1. Критерии эффективности

Тест с физической нагрузкой является главным критерием эффективности. Учитывая объективный характер теста с физической нагрузкой, принято считать, что улучшение толерантности к физической нагрузке для пациента, должно рассматриваться в сочетании со снижением симптомов стенокардии. Более того, тест с физической нагрузкой дает уверенность в том, что облегчение стенокардии и возрастание физической работоспособности происходит за счет антиишемического эффекта исследуемого препарата. В дополнение, для оценки динамики стенокардитических болей у пациентов со стабильной стенокардией могут быть использованы опросники, например Health-Related Quality of Life.

1.1. Показатели, определяемые при проведении теста с физической нагрузкой

1.1.1. Физическая работоспособность

При проведении теста с физической нагрузкой изучают широкий диапазон параметров, все из которых вносят свой определенный вклад в оценку антиангинального эффекта исследуемого ЛС. Первичным критерием эффективности антиангинальных ЛС является определение общей работоспособности, которая определяется как остаточный эффект в конце интервала дозирования. Общая работоспособность (общее время нагрузки или общая мощность нагрузки) является наиболее важным измерением, полученным в условиях теста с физической нагрузкой, и, таким образом, считается первичной конечной точкой в терапевтических клинических исследованиях. Общая работоспособность – это общее время нагрузки или общая мощность нагрузки, которые демонстрирует пациент при проведении стандартизированного теста с физической нагрузкой. Причины прекращения теста с физической нагрузкой должны быть зарегистрированы и могут включать, например, симптомы (по шкале Борга ≥ 3) и/или признаки ишемии миокарда. Должны быть обеспечены соответствующие условия изучения (низкая межиндивидуальная вариабельность начальных результатов парных ВЭМ, адекватный отбор пациентов), относительно низкая вариабельность измерений, что обеспечивает уверенность в приемлемом уровне воспроизводимости.

Также другие показатели нагрузки могут быть использованы для соответствующей характеристики антиангинального эффекта в дополнение к общей работоспособности.

1.1.2. Время возникновения стенокардии

Изучение времени возникновения стенокардии имеет определенные ограничения из-за субъективного характера болевого стенокардитического синдрома. Более того, у значительной части пациентов после лечения стенокардия может не ограничивать выполнение теста, а причины прекращения нагрузки могут быть другие.

1.1.3. Время возникновения депрессии сегмента ST

Время появления типичной депрессии сегмента ST в грудных отведениях ишемического типа, т.е. горизонтального или косонисходящего типа глубиной 1 мм или более в точке, отстоящей на 0,08 с от точки J, является объективным и важным показателем в оценке антиангинального ЛС.

Три вышеперечисленных показателя считаются релевантными в отношении терапевтического эффекта.

1.1.4. Другие показатели нагрузочного теста

Дополнительные показатели включают измерение артериального давления, величину депрессии сегмента ST, количество отведений, в которых появилась депрессия сегмента ST, время восстановления депрессии сегмента ST, желудочковые аритмии, возникшие при нагрузке, гипотензия нагрузки или хронотропная недостаточность. Эти показатели считаются вспомогательными при проведении фармакодинамических КИ.

1.2. Ангинозные боли/потребление короткодействующих нитратов

Частота, интенсивность и продолжительность ангинозных болей должна быть документирована. Принимая во внимание, что эти показатели не рассматриваются как первичные конечные точки, их можно рассматривать как вторичные конечные точки в краткосрочных и длительных клинических исследованиях. Традиционным методом оценки тяжести стенокардии является Классификация канадского общества по градации стенокардии (Canadian Classification Society (CCS) Angina Grading System), которая используется в клинических исследованиях. Физикальный осмотр следует проводить с

учетом симптомов и ограничений, связанных со стенокардией. Дополнительно необходимо учитывать частоту приема короткодействующих нитратов. Этот показатель крайне вариабелен и в настоящее время должен рассматриваться как вторичная конечная точка.

1.3. Измерение Health-Related Quality of Life

Оценка влияния ЛС на качество жизни пациента дает дополнительную информацию по пользе лечения в целом.

1.4. Заболеваемость и смертность

Поскольку целью антиангинальной терапии является контроль динамики симптомов стенокардии, не требуется доказывать благоприятный эффект на эти показатели в плане эффективности, чтобы зарегистрировать ЛС, за исключением клинических исследований 3 фазы.

2. Методы оценки эффективности

2.1. Тест с физической нагрузкой

Тесты с физической нагрузкой могут проводиться на велоэргометре или тредмиле. Протокол тестирования должен быть валидирован и соответствовать рекомендациям международного общества кардиологов. Характеристика изменения сегмента ST ишемического типа должны базироваться на общепринятых международных рекомендациях. Перед началом исследования должно быть проведено по крайней мере два стандартных теста (парные ВЭМ), различия между ними не должны превышать 20%.

Общая работоспособность измеряется общим временем нагрузки, максимально достигнутым уровнем метаболических единиц, максимально выполненной нагрузкой, максимальной частотой сердечных сокращений и двойным произведением. Перевод общей работоспособности в метаболические единицы обеспечивает стандартное измерение работоспособности, независимо от вида тестирования и протокола тестирования, и не создает проблем при интерпретации клинически значимого эффекта. Таким образом, общая работоспособность в метаболических единицах должна сравниваться с исходным уровнем.

Перед включением в КИ должно быть проведено два тестирования с физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле в соответствии с международными требованиями по проведению этих исследований, причем различия между ними не должны превышать 20%. Повторные тестирования проводятся каждые 2–4 недели на фоне исследуемого препарата и в контрольной группе.

2.2. Ангинозная боль

Пациент должен ежедневно фиксировать в дневниках частоту, тяжесть, продолжительность болевых приступов и количество принятых таблеток короткодействующих нитратов для их купирования за сутки.

2.3. Качество жизни по опроснику Health-Related Quality of Life

Обоснованные опросники должны отражать значимость и дифференцировать клинически значимое улучшение или ухудшение от неспецифических изменений.

Качество жизни должно оцениваться по опросникам на визитах, запланированных протоколом КИ.

2.4. Заболеваемость и смертность

Заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертность должна изучаться в специально спланированных, контролируемых широкомасштабных КИ. Заболеваемость и смертность оценивается, если это является конечной точкой КИ.

3. Выбор пациентов

У пациентов, включенных в КИ, должна быть стабильная стенокардия на фоне ИБС, предпочтительно документированная наличием ОИМ в анамнезе, предшествующем коронарной реваскуляризацией и/или коронарной ангиографией. В типичном случае стабильная стенокардия – это приступы стенокардии продолжительностью <20 минут, возникающие при нагрузке, проходящие в покое или купирующиеся сублингвальным приемом нитратов. В КИ могут быть включены пациенты со стабильной стенокардией через 6 месяцев после коронарной реваскуляризации миокарда и через более чем 30 дней после перенесенного ОИМ.

Женщины и пожилые должны быть представлены в достаточном количестве в изучаемой популяции. Данные по эффективности и безопасности должны соответствовать общей оценке польза/риск.

4. Дизайн

4.1. Начальные исследования (фаза 1)

4.1.1. Фармакодинамика

В этих клинических исследованиях изучаются фармакодинамические эффекты активного вещества потенциального лекарственного средства и его метаболитов.

Фармакодинамические исследования включают исследование:

Геодинамические эффекты в покое и при физической нагрузке.

Перфузию миокарда/функцию левого желудочка.

Коронарный кровоток.

Диаметр нормальных и стенозированных коронарных артерий.

Эффекты на ЧСС, ритм и проводимость, если необходимо на рефрактерный период.

Эффекты на функцию почек и электролиты.

Эффекты на функцию легких.

Эффекты на липидный и углеводный обмен.

Эффекты на агрегацию тромбоцитов и другие реологические свойства крови.

Нейрогуморальные эффекты.

Параметры жизнедеятельности и лабораторные показатели.

4.1.2. Фармакокинетика

Фармакокинетические исследования включают изучение:

Биодоступность.

Всасывание.

Распределение.

Метаболизм.

Выведение.

4.1.3. Взаимодействие

Фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие должно быть изучено в первую очередь с другими, наиболее часто назначаемыми ЛС в целевой популяции, например, другими антиангинальными, антигипертензивными препаратами, антикоагулянтами, гиполипидемическими, антиаритмическими, антитромботическими ЛС, лекарственными средствами, назначаемыми при ХСН.

Также должно быть изучено взаимодействие на уровне изоферментов метаболизма ЛС.

4.2. Начальные терапевтические исследования (фаза 2)

Отмена сопутствующей антиангинальной терапии перед рандомизацией позволит методологически точно оценить новое антиангинальное ЛС в качестве монотерапии.

Чтобы четко убедиться в стабильности течения ИБС, отмывочный период с плацебо должен составлять по крайней мере 2 недели. В этот период разрешается прием короткодействующих нитратов.

Клинические исследования по изучению «доза–эффект» должны быть рандомизированными, плацебоконтролируемыми и двойными слепыми с изучением, по крайней мере, трех доз ЛС для установления клинически эффективного режима дозирования, а также оптимальной дозы. Эти исследования желательно проводить на параллельных группах и в течение не менее чем 6 недель.

Результаты клинических исследований по изучению «доза–эффект» нового антиангинального ЛС должны доказывать его эффективность по сравнению с плацебо, включая точное количественное установление полезных эффектов.

4.3. Основные терапевтические исследования (фаза 3)

Целями основных терапевтических исследований должно быть подтверждение эффективности и безопасности изучаемого лекарства.

Эти исследования должны быть проведены в дизайне рандомизированных, двойных слепых, контролируемых на параллельных группах. Контролируемые КИ с активным препаратом сравнения в терапевтической дозировке, продолжительностью, по крайней мере, 12 недель должны продемонстрировать сопоставимость эффективности и безопасности с соответствующей стандартной терапией. Эти исследования могут быть более продолжительными для выявления сравнительных неблагоприятных лекарственных реакций. Таким образом, клиническое изучение должно обеспечить достаточную информацию для определения «роли», которую новый препарат может играть в лечении стабильной стенокардии. Клинические исследования нового ЛС должны быть проведены как при моно-, так и в составе комбинированной терапии. В любом случае, базовая терапия должна быть оптимизирована и четко определена в протоколе.

5. Безопасность

Результаты фармакоэпидемиологических исследований показали, что влияние различных групп лекарственных средств с антиангинальным действием на показатели заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертности могут различаться, несмотря на одинаковый антиангинальный эффект. Эффекты лекарственного средства на общую и сердечно-сосудистую заболеваемость, а также смертность должны быть оценены на основании результатов, полученных в фазе 2 и фазе 3 КИ.

Поскольку лечение антиангинальным ЛС может проводиться на протяжении длительного периода времени, неблагоприятные побочные реакции должны изучаться также достаточно долго. В контролируемых КИ должно быть изучено достаточное количество пациентов в течение 6–12 месяцев. Все неблагоприятные побочные реакции, выявленные в КИ, так же как, случаи заболеваемости и смертности должны быть тщательно описаны, оценены и обсуждены в контексте современных знаний по антиангинальной терапии. Особое внимание должно быть уделено серьезным нежелательным явлениям, а также причинам отмены терапии.

Аспекты безопасности включают следующие:

кардиоваскулярные эффекты, включая проангинальный и проаритмический;

синдром отмены и любые эффекты, относящиеся к нему;

общие эффекты, оказывающие влияние на другие органы и системы, например, нарушения периферического кровотока.

Должно быть документировано и обсуждено время начала, частота, тяжесть, значимость и исходы любого побочного эффекта.

Специальное внимание должно быть сконцентрировано на группах высокого риска (пожилые, пациенты с хронической сердечной недостаточностью, нарушением функции печени и почек), а также изучены аспекты взаимодействия.

Для антиангинальных ЛС с новым механизмом действия (например, влияющих на ангиогенез) требуется проведение более длительных исследований (как минимум 1 год), а в протоколе должно быть предусмотрено изучение специфических аспектов безопасности.

ГЛАВА 12

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИНГАЛЯЦИОННЫХ β_2 -АГОНИСТОВ

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., проф. В.Е. Ноников, д. м. н., проф. В.Ф. Маринин, д. м. н. проф. В.В. Чельцов, д. м. н., проф. В.В. Архипов, д. м. н., проф. Н.Б. Лазарева, к. м. н., доц. Н.Г. Бердникова, к. м. н. Е.С. Петрова

Введение

Современные β_2 -агонисты являются эффективными и безопасными бронхолитическими средствами, обладающими некоторой противовоспалительной активностью. В зависимости от целей и задач исследования можно выбирать препараты с различной продолжительностью действия и активностью. Данные методические указания предназначены для проведения клинических исследований новых β_2 -агонистов, используемых для лечения хронических бронхообструктивных заболеваний.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, вызывающее гиперреактивность бронхов, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, стеснения в грудной клетке и кашля, особенно в ночные и утренние часы.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется частично необратимой обструкцией дыхательных путей, вследствие воспаления и склероза (хронический бронхит) и потери эластического каркаса легких за счет деструкции периферических воздухоносных пространств (эмфизема).

1. Цели и задачи клинического исследования

Целью клинического исследования является получение научным методом оценок и доказательств эффективности и безопасности β_2 -агониста, данных об ожидаемых побочных эффектах и оценки взаимодействия с другими препаратами, оптимизации кратности приема, индивидуальной переносимости препарата, фармакоэкономических параметров. Параметром оценки эффективности будет служить изменение максимального потока при выдохе (ПСВ), измеренного в утренние часы перед использованием ингаляционного β_2 -агониста с помощью пикфлоуметра. На протяжении всего исследования β_2 -агониста этот параметр будет фиксироваться в ежедневных записях. Проводится исследование функции внешнего дыхания: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), скорость прохождения воздушного потока по мелким, средним и крупным бронхам. Выбор исследуемого параметра определяется задачами исследования.

В задачи клинического исследования входят сравнение эффективности и безопасности новых β_2 -агонистов в сравнении с известными, наиболее широко известными бронхолитиками, выявление наиболее оптимальных терапевтических доз и схем приема нового β_2 -агониста, изучение влияния нового β_2 -агониста на основные показатели функции внешнего дыхания и качество жизни больных, преимуществ и недостатков различных форм доставки, выявление нежелательных и серьезных побочных эффектов, а также токсического влияния нового β_2 -агониста и разработка мер по их предупреждению и устранению, выработка показаний к назначению изучаемого β_2 -агониста,

установление противопоказаний к применению нового β_2 -агониста, корректировка проекта инструкции по применению β_2 -агониста.

2. Методологическая часть

2.1. Характеристика исследования (дизайн исследования)

Фармакологическое действие β_2 -агонистов. Механизм связан с действием на β_2 -адренорецепторы и активацией сопряженной с рецептором аденилатциклазы, что приводит к увеличению образования цАМФ, которая стимулирует работу кальциевого насоса, и концентрация Са в миофибриллах снижается. β_2 -адренорецепторы широко представлены в бронхах, на поверхности эозинофилов и тучных клетках. Плотность этих рецепторов в легких увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов. Бронхолитики снижают тонус и сопротивление дыхательных путей, уменьшают степень воздушности легких, увеличивают толерантность к физической нагрузке, улучшают функцию дыхательных мышц, расслабляют спазмированные бронхи, улучшают мукоцилиарный клиренс, изменяют состав секрета (например, повышают секрецию ионов хлора и воды в бронхиальный просвет, снижают уровень катионного белка и эозинофилов в бронхоальвеолярном секрете), уменьшают экссудацию плазмы и холинэргические эффекты, известно и супрессорное действие на продукцию медиаторов воспаления. При чрезмерной стимуляции чувствительность β_2 -адренорецепторов уменьшается, а при сохранении избыточной стимуляции происходит уменьшение числа рецепторов на поверхности клеток, что обуславливает неэффективность лечения.

Наиболее безопасными препаратами являются селективные β_2 -агонисты короткого действия: сальбутамол, фенотерол, тербуталин и длительного действия: формотерол, сальметерол (их отличает высокая липофильность). С селективностью тесно связано побочное действие препарата. По возрастанию коэффициента селективности β_2 -агонисты располагаются так: фенотерол < формотерол < сальбутамол < сальметерол. Так как время наступления эффекта у препаратов короткого действия не превышает 4 мин, все они используются для купирования бронхоспазма, в некоторых случаях – для профилактики (перед физической нагрузкой, перед предполагаемым контактом с триггером и т.п.), а также в диагностических целях: для определения обратимости бронхообструкции, отличающей БА от ХОБЛ. Длительность их действия – примерно 4 ч.

Продолжительность действия β_2 -агонистов напрямую связана с размером молекулы и ее химическими свойствами – сальбутамол имеет небольшую длину и гидрофильные свойства, с чем связано быстрое начало действия, однако продолжительность действия составляет 4–6 часов, т.к. он быстро вымывается из рецептора. Формотерол – умеренно липофильный препарат, скорость наступления эффекта составляет несколько минут, а продолжительность действия возрастает до 12 часов. Продолжительность действия зависит от концентрации формотерола. Другой препарат длительного действия – сальметерол представляет собой длинную молекулу, в 10 000 раз превосходящую по липофильности сальбутамол, поэтому этот препарат сразу депонируется в мембране клеток, в связи с чем эффект наступает через 30 мин, отсутствует дозозависимость и продолжительность действия составляет >12 часов. β_2 -агонисты по продолжительности действия можно расположить в следующем порядке: сальметерол >>формотерол >>сальбутамол >>тербуталин >>фенотерол. Особенностью длительнодействующих β_2 -агонистов является способность ингибировать высвобождение гистамина, лейкотриенов и простагландинов из клеток воспаления, что обеспечивает антиаллергический эффект. Кроме того, они способны уменьшать проницаемость сосудистой стенки. Указанные эффекты определяют не-

который противовоспалительный механизм действия, снижают гиперреактивность бронхов и приближают их к базисным препаратам.

Селективность по отношению к рецепторам β_2 -агонистов:

β_2 -агонисты	β_1 -рецепторы	β_2 -рецепторы	Селективность β_1/β_2
Сальбутамол	14%	86%	1375
Фенотерол	100%	100%	120
Формотерол	100%	100%	400
Сальметерол	4%	63%	8500

Таблица 1

Рекомендации по применению β_2 -агонистов при стабильном течении БА

Уровень доказательности рекомендаций	Рекомендации
А	1. β_2 -агонисты короткого действия не должны применяться в качестве базисной терапии. 2. наличие у больного потребности в ежедневном применении β_2 -агонистов показание к назначению противовоспалительной терапии. 3. β_2 -агонисты длительного действия могут применяться в качестве базисной терапии, не исключен прием коротких β_2 -агонистов. 4. Применение сальметерола 2 раза в день более эффективно, чем использование короткодействующих β_2 -агонистов 4 раза в день.
В	Не рекомендован прием длительнодействующих β_2 -агонистов для купирования острых приступов БА (исключение — формотерол) и применять эти ЛС без ингаляционных кортикостероидов.
С	Пероральные β_2 -агонисты рассматриваются как препараты 2 ряда по сравнению с ингаляционными бронхолитиками.

Таблица 2

Рекомендации по применению β_2 -агонистов при лечении ХОБЛ

Уровень доказательности рекомендаций	Рекомендации
А	1. β_2 -агонисты эффективны при лечении обострений ХОБЛ и могут применяться при стабильном течении ХОБЛ в качестве монотерапии или в комбинации с ипратропиумом или теофиллином. 2. назначение β_2 -агонистов в виде дозированных аэрозолей со спейсером и через небулайзер демонстрирует одинаковую эффективность. 3. β_2 -агонисты могут улучшить мукоцилиарный клиренс.
В	Для улучшения качества жизни при стабильном течении ХОБЛ могут применяться β_2 -агонисты длительного действия.
С	Комбинация β_2 -агонистов и М-холинолитиков более эффективна, чем применение этих препаратов по отдельности, но не приносит дополнительных преимуществ при лечении обострений.

На эффективность и биодоступность препаратов, а также на риск развития побочных эффектов влияет еще и способ доставки лекарственного препарата. При ингаляционном пути введения биодоступность β_2 -агонистов может варьировать в зависимости от типа используемого ингалятора: при применении дозированного аэрозольного ингалятора,

наиболее широко используемого у всех пациентов, только 15–20% достигает легких, в то же время ингаляторы в виде сухой пудры (спинхалер, турбохалер, изихалер, циклохалер) не требуют усиленного вдоха и координации нажатия клапана с вдыханием, что создает дополнительные удобства для поступления ингалятора в бронхи, при этом около 30% попадает в легкие. Эффективно использование ингаляционных β_2 -агонистов через спейсер для лучшей доставки препарата и уменьшения побочных эффектов. В настоящее время большое значение приобретает ингалирование препаратов с использованием небулайзера (распылителя), однако около 5–7% лекарственного вещества попадает в легкие. Преимущества небулайзера состоят в более быстром развитии эффекта, в зависимости от применяемого препарата, возможности генерировать частицы мельчайших размеров ($d=1-5$ мкм), способных достигать периферических отделов дыхательных путей. Использование небулайзера позволяет решить проблему доставки лекарственных препаратов у пациентов плохо обучаемых технике ингаляции, а также у пациентов с тяжелым и затянувшимся обострением БА.

2.2. Показания

В зависимости от времени начала наступления эффекта β_2 -агонисты применяют для предупреждения и купирования бронхоспазма при всех формах БА и ХОБ.

2.3. Нежелательные эффекты

Отрицательное действие ингаляционных β_2 -агонистов: тремор (стимуляция β -адренорецепторов скелетной мускулатуры), тахикардия (стимуляция β -адренорецепторов, вазодилатация), гипокалемия (перераспределение ионов К в клетках), чувство тревоги, нарушение ритма сна, слабость.

2.4. Противопоказания

Тахикардия, миокардит, пороки сердца, аортальный стеноз, несбалансированный сахарный диабет, гипертиреоз, глаукома, гипокалемия. Противопоказанием является также индивидуальная непереносимость препарата, проявляющаяся тахикардией, повышенная чувствительность к препарату, одновременный прием некардиоселективных β -адреноблокаторов.

Применение неселективных β -агонистов может привести к усилению бронхоспазма (парадоксальный бронхоспазм), т.к. метаболиты этих препаратов обладают β -адреноблокирующим действием.

2.5. Лекарственное взаимодействие

2.5.1. Нежелательные комбинации

Препараты, блокирующие β -рецепторы, в том числе глазные капли, могут частично или полностью блокировать действие β_2 -агонистов, особенно в случаях использования неселективных β -адреноблокаторов. В результате использования β_2 -агонистов может возникнуть гипокалиемия, усиливающаяся при сопутствующем лечении производными ксантина, минералокортикоидами или диуретиками. Риск развития побочных эффектов (чаще наджелудочковой тахикардии) при применении комбинации теофиллина и β_2 -агонистов значительно возрастает. При одновременном применении β_2 -агонистов с ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами усиливается действие β_2 -агонистов и резко снижают АД.

2.5.2. Рациональные комбинации

Одновременное применение с кромогликатом, недокромилем натрия или ингаляционными глюкокортикостероидами усиливают действие препарата. В терапии ХОБЛ очень благоприятна комбинация β_2 -агонистов и пратропиума бромида, т.к. бронходи-

латирующий эффект достигается 2-мя путями: возбуждением β_2 -адренорецепторов и устранением холинергического влияния на гладкую мускулатуру, что повышает их бронхолитическую активность с использованием этих препаратов в более низких дозах (см. таблицы 1, 2).

3. Общий план исследования

Исследование начинается с вводного периода, в течение которого пациенты получают неизменную фармакотерапию. В этот период измеряется ПСВ утром и вечером, и эти значения заносятся в дневник пациента, также как и количество используемых короткодействующих β_2 -агонистов неотложной помощи, количество рабочих дней, пропущенных по болезни, случаи обращения за медицинской помощью. Обратимость симптомов оценивается до начала подготовительного периода или рандомизации. В дизайне исследования оговаривается, как долго будет проводиться клиническое исследование, и как часто пациенты посетят клинику. В конце исследования вводится наблюдательный период, когда после окончания исследования пациенты посещают клинику в целях контроля за состоянием после отмены препарата.

3.1. Критерии включения пациентов

Основанием для клинических исследований являются результаты экспериментальных исследований, показывающих высокую эффективность и безопасность β_2 -агонистов.

Основными критериями отбора больных для клинического исследования новых β_2 -агонистов являются показания, противопоказания, побочные эффекты и взаимодействия, указанные в инструкции по медицинскому применению данного лекарственного средства.

Критериями включения больных в исследование являются установленный диагноз БА или ХОБЛ, а также способность правильно использовать исследуемый препарат и выполнять требования протокола исследования.

В исследование включаются взрослые. Исследование β_2 -агонистов у лиц с серьезными сопутствующими заболеваниями проводится после исследования на пациентах без тяжелой сопутствующей патологии и в стационарных условиях.

Формирование групп. При выборе контингента больных главным условием является однородность группы (пол, возраст и пр.) и достаточная ее численность. Формирование опытной и контрольной групп проводится рандомизированным способом (методом случайного выбора). Как правило, во время проведения исследования пациенты не получают других бронхолитиков, кроме исследуемых. Однако, в ряде случаев, применение других бронхолитиков дополнительно допускается, эти допустимые препараты специально оговариваются, и результаты клинического исследования у подобных больных анализируются отдельно. Необходимое применение пациентами во время исследования сердечных гликозидов, гипотензивных, гипогликемических и других препаратов не прекращается, но обязательно отражается в записях.

3.1.1. Основные критерии включения больных с БА

В исследования бронхиальной астмы (БА) должны включаться больные с подтвержденным диагнозом. Диагноз должен быть подтвержден на основании:

1. Анамнеза и клинической картины.
2. Наличия специфических симптомов (приступы одышки, кашля и хрипов в легких).
3. Наличия обратимой бронхообструкции по данным спирометрии.

Поскольку у части больных с интермиттирующей бронхиальной астмой заболевание протекает бессимптомно, у таких больных трудно оценивать влияние терапии на риск обострений и уровень контроля, поэтому нецелесообразно включать таких больных в исследования. В исследования не следует включать пациентов с ГКС-резистентной или ГКС-зависимой астмой (исключение составляют препараты для лечения этих видов БА).

Не следует включать в исследования больных с интеркуррентными заболеваниями или состояниями, влияющими на тяжесть состояния и уровень контроля над БА:

1. Курение (не менее ¼ всех взрослых больных БА).
2. Сочетание БА и ХОБЛ.
3. Постоянная экспозиция бытовых аллергенов.
4. Низкий комплайнс.
5. Ожирение.
6. Гастроэзофагальный рефлюкс.
7. Выраженные ЛОР-заболевания.
8. Гормональные «сдвиги»: половое созревание, менопауза.
9. Психологические проблемы.
10. Вирусные инфекции.

Нецелесообразно включать в исследования лиц, у которых имеются признаки обострения БА или респираторной инфекции на момент включения в исследование.

Все женщины детородного возраста, участвующие в исследовании, должны применять адекватные методы контрацепции.

3.1.2. Критерии невключения больных с БА

Не должны включаться в исследования:

1. Дети.
2. Беременные женщины.
3. Недееспособные пациенты.
4. Зависимые категории лиц: военнослужащие, заключенные, родственники и сотрудники исследователей.
5. Больные, которые одновременно участвуют в других клинических исследованиях.
6. Лица, которые уже принимают исследуемый препарат или препараты с аналогичным действием.
7. Больные, которые принимают препараты, маскирующие или моделирующие эффект исследуемого средства.
8. Больные с непереносимостью исследуемого препарата.
9. Объективно некомплаентные больные (наркоманы, алкоголики).
10. Больные, у которых в период исследования планируются госпитализации и/или хирургические вмешательства.
11. Больные со снижением памяти и интеллекта, которые, по мнению исследователя, не смогут правильно применять исследуемый препарат.
12. Больные с неблагоприятным исходом по сопутствующим заболеваниям (онкология, терминальная сердечная, почечная недостаточность).

В исследования не следует включать пациентов с нарушением экскреции и метаболизма: почечная и печеночная недостаточность.

3.1.3. Особые популяции исследования

В особых случаях возможно включение в исследования больных с тяжелой/резистентной БА (в тех случаях, когда новый препарат предназначен именно для терапии этой формы БА), аспириновой астмы, астмы физического усилия.

3.1.4. Стратификация

Если в исследования включаются пациенты с различным исходным течением БА или больные, отличающиеся по характеру предшествующей терапии, рекомендуется применение стратификации больных. Стратификация больных настоятельно рекомендуется если в исследовании принимают участия как лица, ранее получавшие ГКС, так и ГКС-наивные больные.

3.2. Критерии включения больных с ХОБЛ

1. Пациенты мужчины и женщины в возрасте от 30 лет и старше, при условии, что величина ОФВ1 будет менее 70% от должной величины.
2. Анамнез курения составляет 10 пачко/лет (выкуривание 1 пачки в день в течение 10 лет) или 10 сигарет в день в течение 20 лет. Курение в прошлом определяется как отказ от курения за 6 месяцев до начала исследования.
3. Обратимость при пробе с β_2 -агонистом, увеличение ОФВ1 менее, чем на 15% от ожидаемого в норме значения через 30 минут после пробы с 400 мкг сальбутамола (см. формулу в критериях включения БА).
4. Способность правильно использовать исследуемый препарат, вести дневник самоконтроля.
5. Ограничение препаратов, влияющих на бронхиальную проходимость перед первым визитом: отмена ингаляционных бета2-адреномиметиков (Б2-АМ) пролонгированного действия не менее, чем за 18 часов, короткодействующих ингаляционных или пероральных Б2-АМ – за 6 часов, метилксантинов – за 36 часов, пролонгированных ингаляционных антихолинергических средств (тиотропиум) – не менее, чем за 12 часов, фиксированные комбинации короткодействующих Б2-АМ и ингаляционных антихолинергических средств – за 12 часов, фиксированные комбинации пролонгированных Б2-АМ и ИНГКС – за 48 часов.

3.3. Критерии невключения больных с ХОБЛ

1. Наличие у пациента других заболеваний органов дыхания, помимо бронхообструктивных (рак легкого, туберкулез, саркоидоз).
2. Наличие потребности в регулярной или длительной кислородотерапии.
3. Наличие у пациента инфекции дыхательных путей.
4. Обострения ХОБЛ в течение последних 4-х недель перед началом исследования.
5. Применение пациентами β -адреноблокаторов.
6. Наличие серьезных неконтролируемых заболеваний, способных исказить результаты исследования.
7. Рентгенограмма органов грудной клетки, которая свидетельствует о диагнозе, не соответствующем ХОБЛ.
8. Проведение хирургических мероприятий, повлекших за собой уменьшение жизненной емкости легких.
9. Длительный прием пероральных кортикостероидов (непрерывное использование препаратов более 6 недель).
10. Злоупотребление алкоголем, психотропными препаратами.
11. Лекарственная непереносимость исследуемых препаратов.
12. Женщины в период беременности или грудного вскармливания.

4. Оценка эффективности

У одного и того же больного необходимо проводить исследования в одно и то же время (утром в 8–9 часов) через 1 час после легкого завтрака (при этом запрещается прием продуктов, содержащих кофеин – крепкий чай, кофе и др. – за 12 часов до исследования). Больные должны отказаться от выполнения каких-либо физических нагрузок, их физическая активность должна быть обычной.

До начала исследования следует убедиться, что пациент правильно использует β_2 -агонист.

Если контроль техники ингаляции выявляет ошибки пациента, врач должен провести обучение больного. Обучение пациента – важная деталь исследования и лечения. Поэтому контроль техники ингаляции и элементы обучения повторяются при каждом визите.

Для оценки эффективности используются следующие клинические и функциональные тесты:

1. Проводится обязательное измерение ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ до и через 15–30 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола. Для определения ОФВ₁ и ФЖЕЛ (в процентах относительно должных величин) необходимо каждый раз выполнение 3-х технически правильных исследований ФВД, воспроизводимых по показателям ОФВ₁, ФЖЕЛ с последующим выбором максимальных значений ОФВ₁ и ФЖЕЛ. У пациентов с БА оценивают динамику ОФВ₁ на каждом визите через определенные промежутки времени: через 0, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 240, 300, 360 минут (если Н₂β₂-агонист короткого типа действия) и 0, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660 и 720 минут (для Н₂β₂-агонистов пролонгированного типа действия).

Обязательно оценивается наличие или отсутствие обратимости.

2. Ежедневное измерение с помощью пикфлоуметра утренней и вечерней пиковой скорости выдоха (ПСВ), с последующей регистрацией максимального из трех значений в дневнике пациента. Оценивается относительно должных нормальных значений.

3. Частота использования препаратов для быстрого купирования симптомов (обычно, β₂-агониста короткого действия).

4. Балльная оценка симптомов: 0–отсутствие, 1–незначительные, 2–умеренные, 3–выраженные (ежедневная оценка в дневнике мокроты, кашля, свистящего дыхания, одышки, ночных пробуждений).

5. Количество и длительность обострений, потребовавших назначения дополнительного лечения (антибиотикотерапия, ГКС), внеплановые контакты с системой здравоохранения.

6. Оценка качества жизни с использованием специальных анкет, например, анкета качества жизни больного и анкеты SF36 для больных с БА, анкеты госпиталя Св. Георгия или EuroQoL для пациентов с ХОБЛ. Данные анкеты являются специфическими медицинскими опросниками и предназначены для оценки влияния легочного заболевания и методов его лечения на качество жизни, определяемое состоянием здоровья пациента. Помимо вычисления суммарного результата, эти анкеты позволяют вычислить результат по отдельным группам показателей, отражающим симптомы заболевания, активность человека и др. Изучение этих опросников показало, что они обладают высокой чувствительностью к изменениям состояния пациента, и что при учете изменений результатов их оценки, необходимых для достижения клинически значимого улучшения качества жизни, улучшается интерпретация общих результатов исследований.

5. Оценка безопасности

В период всего исследования проводится тщательное наблюдение за больными с целью выявления возможных нежелательных реакций, которые подробным образом документируются в карте индивидуального наблюдения больного в специальных формах для фиксирования побочных эффектов.

1. Побочные эффекты — любой нежелательный признак, симптом или заболевание, временно ассоциированное с использованием лекарственного средства, вне зависимости от установления причинно-следственных связей фармацевтического препарата и вышеописанного признака.

2. Серьезные побочные эффекты — это эффекты, которые являются угрожающими для жизни, ведут к смерти, госпитализации или увеличению срока госпитализации, к постоянной или тяжелой потере трудоспособности. Необходимо дифференцировать тяжелые и серьезные побочные эффекты. Например, головная боль в течение нескольких часов может считаться сильной, хотя и не считается серьезным побочным эффектом.

С целью оценки безопасности выполняются следующие лабораторные исследования:

1. Клиническое исследование крови. Значительное изменение количественных показателей гемограммы в процессе лечения могут быть проявлением неблагоприятных сдвигов в течение болезни или токсического воздействия исследуемого препарата.

2. Изменение лабораторных показателей мочи не характерны для бронхообструктивных заболеваний и возникают обычно при сопутствующих заболеваниях.

3. Биохимическое исследование крови. В лабораторной диагностике используют показатели, отражающие состояние белкового, минерального, углеводного и др. видов обмена — это содержание в крови общего белка, калия, натрия, глюкозы, аминотрансфераз.

4. Электрокардиографическое исследование. Оцениваются такие параметры, как ЧСС, длительность интервала Q-T (продолжительность интервала Q-T не должна увеличиваться, Q-T, признаки нагрузки на правые отделы сердца).

5. Измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений.

6. Пульсоксиметрия и газовый анализ крови: гипоксия значительно увеличивает риск нежелательных эффектов, т.к. это состояния само по себе увеличивает ЧСС и сократимость миокарда, в результате повышается риск ишемии миокарда и аритмий.

6. Лечение после завершения исследования

После завершения исследования пациенты будут продолжать лечение по стандартным методикам.

7. Прекращение исследования

Пациенты имеют право прекратить участие в исследовании в любое время, без дальнейшего ограничения медицинской помощи в дальнейшем. Участие пациента может быть прервано исследователем в любое время, если есть в этом необходимость. Лечение прекращается в случае ошибочного включения пациента, при возникновении противопоказаний к исследуемому препарату, а также при наличии критериев исключения. При прерывании пациентом исследования, по возможности, следует выяснить причину отказа, а также выявить возможные побочные эффекты. На этот момент желательно обследовать пациента. Формы для ведения ежедневных записей, анкеты качества жизни, испытываемые препараты должны быть возвращены в клинику.

8. Анализ полученных данных

У больных с БА при определении эффективности исследуемого препарата следует учитывать выраженность бронходилатирующего эффекта; его начало и продолжительность действия.

Клинически значимый бронходилатирующий эффект следует рассматривать при приросте ОФВ₁ не менее чем на 15% (или на 200 мл и более) по сравнению с его значением, установленным до назначения исследуемого препарата.

Начало терапевтического действия определяется как время в пределах 1-го часа после приема препарата, при котором наблюдается эффект (для H₂-агонистов короткого действия) и в пределах первых двух часов для H₂-агонистов пролонгированного действия.

Необходимо также выделять время окончания терапевтического действия изучаемого препарата. Оно определяется следующим образом: точка последнего значения ОФВ₁, которое выше исходного, и точка первого его значения, которое ниже исходного, соединяются прямой линией (метод обратной экстраполяции). Отмечается точка пересечения с исходным значением ОФВ₁, от которой опускают перпендикуляр на ось абсцисс. Выявленное значение времени и будет соответствовать времени окончания терапевтического действия изучаемого препарата.

Длительность терапевтического эффекта определяется между началом и окончанием действия препарата.

У больных с ХОБЛ главным параметром эффективности будет средняя величина утренней ПСВ (измеренного в утренние часы перед использованием ингаляционного β_2 -агониста с помощью пикфлоуметра) по сравнению с исходной величиной.

Для ОФВ1, измеренного во время клинических визитов, рассчитывается и суммируется процент от прогнозируемого ОФВ1 и оценивается изменение по сравнению с исходной величиной в начале исследования.

Сравниваются показатели ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ, а также частота использования β_2 -агонистов короткого действия, балльная оценка симптомов ХОБЛ или БА, количество и длительность обострений до и после окончания терапии β_2 -агонистом. Оценка качества жизни осуществляется с помощью соответствующего опросника.

Все данные подвергаются статистическому анализу.

Неблагоприятные явления группируются по системам организма. Определяется число пациентов, имевших хотя бы одно неблагоприятное явление, связанное с лечением исследуемым препаратом, а также число пациентов, у которых возникли серьезные неблагоприятные явления.

Указывается также процент пациентов, у которых во время лечения значения лабораторных показателей вышли за пределы стандартных границ нормы.

ГЛАВА 13

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., проф. С.Н. Козлов, акад. РАМН В.Г. Кулес, д. м. н., проф. В.В. Архипов, к. м. н. Т.В. Александрова, к. м. н. О.У. Стецюк, к. м. н. И.В. Андреева, к. м. н. В.К. Прозорова

Введение

Антибактериальные препараты (АБП) – одна из важнейших групп ЛС. Их уникальное значение еще более возросло в 90-е годы прошлого века, когда заболеваемость и смертность от бактериальных инфекций вновь стали одной из наиболее острых медицинских и социальных проблем в связи с появлением и широким распространением антибиотикорезистентных микроорганизмов не только в стационарах, но и во внебольничной среде.

Следует отметить, что АБП имеют целый ряд существенных отличий от других классов ЛС:

АБП оказывают прямое действие на возбудителей инфекций и способны предотвращать инвазию, подавлять размножение или вызывать эрадикацию (уничтожение) возбудителей. Таким образом, в отличие от других ЛС, мишень действия антимикробных препаратов находится не в тканях человека, а в клетках микроорганизма.

Спектр активности АБП распространяется только на некоторые определенные, но не на все классы микроорганизмов.

Возбудители инфекций часто могут быть выделены, идентифицированы и изучены в лабораторных условиях.

Потенциальную эффективность АБП можно с определенной степенью вероятности предсказать на основании данных о наиболее распространенных возбудителях конкретной нозологической формы инфекционного заболевания, результатов определения чувствительности этих микроорганизмов к данному АБП *in vitro*, знаний механизма действия препарата, а также знаний фармакокинетических и фармакодинамических особенностей данного ЛС.

Существует возможность определения концентрации активного АБП в биологических жидкостях и тканях организма в процессе лечения с помощью микробиологических или химических методов исследований.

Антибактериальный эффект препарата часто может быть определен во время курса лечения.

АБП нередко изменяют нормальную микрофлору организма пациента. Они могут изменять экологические, нутритивные и метаболические функции микроорганизмов, постоянно обитающих в кишечнике, на слизистых оболочках других органов и на коже. Такие изменения нередко приводят к колонизации или суперинфекции новыми микроорганизмами в первоначально очаге инфекции или в других участках организма. Пациенты, получающие терапию АБП, могут стать уязвимыми для других инфекционных заболеваний, например, антибиотико-ассоциированной диареи, кандидоза и др.

Активность антимикробных препаратов не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием у микробов лекарственной устойчивости (рези-

стентности). Резистентность к АБП является закономерным биологическим явлением, и избежать ее практически невозможно. Микроорганизмы могут приобретать резистентность к АБП в результате мутации, трансдукции, переноса генетического материала или индукции генов резистентности. Применение АБП оказывает мощное селективное давление на микроорганизмы, что приводит к появлению и распространению резистентных популяций микробов. Одним из важных механизмов появления и распространения резистентности является передача генов резистентности, локализуемых на мобильных генетических элементах как внутри одного вида, так и между представителями разных родов и даже семейств микроорганизмов.

Устойчивые микроорганизмы могут передаваться от пациентов, получавших АБП, неинфицированным лицам, что может иметь глобальные экологические последствия для всего человечества.

Настоящие методические рекомендации включают изложение современных подходов:

- к унификации подходов к диагностике различных нозологических форм бактериальных инфекций на основании клинических критериев, дополнительных методов обследования и результатов лабораторных, в том числе микробиологических исследований;

- к стандартизации процесса планирования, организации и проведения, а также анализа результатов КИ новых АБП при различных нозологических формах инфекций;

- к проведению объективной оценки клинической и микробиологической эффективности и безопасности новых АБП у пациентов с инфекционными процессами различной локализации;

- и могут быть полезными не только для специалистов, занимающихся КИ, но и для врачей различных специальностей, клинических микробиологов и организаторов здравоохранения.

Общие принципы, изложенные в данном документе, могут быть применимы для оценки новых АБП для лечения пациентов с различными нозологическими формами инфекционных заболеваний.

АБП представляют собой весьма разнородную в химическом отношении группу ЛС, значительно отличающихся по механизму действия, спектру активности, фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам и, следовательно, областям клинического применения, эффективности и нежелательным лекарственным реакциям. Общим и уникальным свойством всех антимикробных препаратов является так называемая «селективная токсичность» (П. Эрлих, 1906 г.) в отношении микроорганизмов, т.е. АБП должен оказывать необратимое губительное действие на бактериальные клетки с их полным разрушением, но вызывать незначительные обратимые эффекты в организме человека.

На сегодняшний день не существует единой общепринятой классификации антимикробных препаратов, так как их можно подразделить на группы по различным признакам. Так, в зависимости от источников получения АБП подразделяют на *природные* – продуцируемые микроорганизмами (например, бензилпенициллин), *полусинтетические* – получаемые в результате химической модификации природных соединений (например, ампициллин) и *синтетические* (например, сульфаниламиды, хинолоны).

В зависимости от типа действия АБП подразделяют на *бактерицидные*, вызывающие необратимое нарушение жизнедеятельности (гибель) бактериальной клетки, и *бактериостатические*, приводящие к задержке или прекращению роста и размножения бактерий, но не вызывающие их гибели. Данная градация имеет основное практическое значение при терапии тяжелых инфекций, особенно у пациентов с нарушениями иммунитета, когда необходимо назначать бактерицидные препараты.

По химической структуре АБП подразделяются на группы и классы, что имеет большое значение с точки зрения понимания механизма действия, спектра активности, фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, характера нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и т.д. В то же время неверно рассматривать все препараты,

входящие в одну группу (класс, поколение), как взаимозаменяемые. Между препаратами одного поколения, незначительно отличающимися между собой по химической структуре, могут быть существенные отличия по спектру активности, фармакокинетике и/или НЛР. Примерами могут служить фторхинолоны: цiproфлоксацин и офлоксацин, имеющие отличия по антихламидийной активности; цiproфлоксацин и норфлоксацин, значительно отличающиеся по фармакокинетике; хинолоны III–IV поколений – спарфлоксацин, грепафлоксацин, тровафлоксацин, клинафлоксацин, имеющие характерные НЛР, из-за которых последние три препарата вообще изъяты из клинической практики. Такие примеры можно привести и для большинства других групп АБП.

1. Цели и задачи клинического исследования

Целью КИ АБП является изучение их клинической и микробиологической эффективности при различных нозологических формах бактериальных инфекций, а также их безопасности и переносимости пациентами с инфекциями различной локализации и степени тяжести.

Задачами КИ АБП являются определение:

- 1) клинической эффективности АБП при определенной нозологической форме инфекции и при инфекции, вызванной определенным возбудителем;
- 2) микробиологической эффективности АБП при определенной нозологической форме инфекции и при инфекции, вызванной определенным возбудителем;
- 3) безопасности и переносимости АБП пациентами с инфекциями различной локализации и степени тяжести;
- 4) фармакокинетических параметров АБП (всасывания, распределения, биотрансформации, выведения) у пациентов с инфекциями различной локализации и степени тяжести;
- 5) наиболее оптимальных доз, рациональных схем и длительности применения АБП при инфекциях различной локализации и степени тяжести;
- 6) клинических, параклинических, лабораторных и микробиологических критериев оценки эффективности нового АБП при инфекциях различной локализации и степени тяжести, а также временных интервалов для проведения указанных оценок;
- 7) взаимодействия нового АБП с другими антимикробными препаратами и другими ЛС;
- 8) сравнительной клинической и микробиологической эффективности и безопасности АБП со стандартными антимикробными препаратами, применяемыми для терапии данной нозологической формы инфекции;
- 9) профиля НЛР АБП и мер по их своевременному выявлению и предупреждению;
- 10) показаний и противопоказаний к назначению исследуемого препарата, а также рекомендаций по его использованию в лечебной практике.

2. Краткая характеристика различных нозологических форм инфекций

Каждая нозологическая форма инфекции характеризуется своими уникальными чертами, которые зависят от природных свойств их возбудителей, локализации инфекционного процесса, особенностей организма пациента и эпидемиологических особенностей. Бактериальные инфекции могут быть классифицированы 1) по *месту возникновения* – внебольничные и нозокомиальные; 2) по *локализации* (инфекции верхних дыхательных путей – ВДП, легких, мочевыводящих путей – МВП, интраабдоминальные инфекции, инфекции малого таза, кожи и мягких тканей – КМТ, костей и суставов, центральной нервной системы – ЦНС и т.д.); по *особенностям организма пациента* (инфекции у пациентов с иммунодефицитными состояниями – ИДС, у больных сахарным диабетом – СД и т.д., по возрасту пациентов – инфекции новорожденных и пр.). Показания к проведению АБТ или антибиотикопрофилактики определенной нозологической формы инфекции обычно определяются локализацией инфекционного процесса в организме и его специфическими

особенностями. Необходимо также отмечать тяжесть течения инфекционного заболевания и выделять их отдельные стадии (например, микробную колонизацию, инвазию и диссеминированную форму инфекции, а также острую и хроническую стадии заболевания). Пациенты, включаемые в КИ АБП, должны быть четко стратифицированы по этим параметрам.

3. Характеристика основных групп признаков и симптомов различных нозологических форм инфекций

При всех нозологических формах инфекционных заболеваний можно выделить несколько групп признаков и симптомов, используемых для постановки диагноза.

1. *Общие симптомы*: повышение температуры тела, озноб и так называемые симптомы интоксикации: недомогание, общая слабость, потливость, потеря аппетита, тошнота, рвота, мышечные боли и т.п.

2. *Специфические симптомы*, позволяющие выявить поражение определенного органа: боль в грудной клетке, кашель с мокротой, одышка и др. — при пневмонии; боль в поясничной области, дизурические симптомы — при пиелонефрите и т.д.

3. *Изменения крови*: обычно лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг формулы влево, но может быть и лейкопения (при тяжелом течении бактериальной инфекции), ускорение СОЭ, повышение СРБ, фибриногена, изменения белкового состава — повышение глобулинов, уменьшение альбумино-глобулинового соотношения.

4. *Результаты дополнительных методов исследования*: рентгенографии органов грудной клетки (пневмония, остеомиелит), клинических анализов мочи (пиелонефрит), исследования ликвора (менингит), ультразвукового исследования (УЗИ), серологических тестов и др.

5. *Результаты бактериологического исследования* различных видов клинического материала: крови, мокроты, мочи, раневого отделяемого и т.д., позволяющие определить возбудителя инфекции и его чувствительность *in vitro* к АБП, а также оценить микробиологическую эффективность терапии.

Все перечисленные группы признаков и симптомов используются при постановке диагноза инфекции определенной локализации, определении критериев включения пациентов в КИ АБП, а также в качестве конечных точек оценки эффективности и исходов терапии исследуемым АБП.

4. Краткая характеристика (дизайн) КИ АБП

Описание дизайна КИ АБП при определенной нозологической форме инфекции должно включать:

Определение основных (первичных) и второстепенных (вторичных) критериев оценки клинической эффективности нового АБП при данной патологии.

Четкое представление вида исследования (например, проспективное, двойное слепое, двойное маскированное, рандомизированное исследование в параллельных группах), периодов или стадий КИ.

Детальное изложение процедуры рандомизации пациентов с указанием параметров стратификации пациентов (по тяжести заболевания, длительности заболевания, предшествующей АБТ и т.д.).

Характеристику исследуемого препарата и препарата сравнения (доза, кратность и длительность применения, лекарственная форма и путь введения).

Возможность сопутствующего применения других АБП (комбинированная терапия).

Определение продолжительности участия пациента в исследовании с характеристикой отдельных периодов КИ (скрининга, терапии исследуемым препаратом, периода раннего последующего наблюдения, проведения оценки излеченности и периода позднего последующего наблюдения).

Четкую формулировку критериев неэффективности проводимой терапии, показаний для коррекции АБТ, отмены терапии исследуемым препаратом, а также определение так-

тики дальнейшего ведения пациента и необходимости раскрытия рандомизационного кода.

Детальное изложение условий прекращения или прерывания КИ.

5. Критерии включения пациентов в КИ АБП

Критерии включения должны четко определять популяцию пациентов, в которой будет изучаться безопасность, переносимость и эффективность нового АБП.

В зависимости от целей и задач, поставленных в конкретном КИ нового АБП могут существенно отличаться критерии включения пациентов, прежде всего в зависимости от предшествующей АБТ данного инфекционного заболевания.

1) Пациенты, ранее не получавшие АБП по поводу данного заболевания, т.е. пациенты до включения в исследование не должны получать antimicrobных препаратов по поводу данного или какого-либо сопутствующего инфекционного заболевания.

2) Пациенты, получавшие АБП в течение определенного периода времени до включения в исследование.

5.1. Продолжительность предшествующей терапии потенциально эффективным АБП

Пациенты могут быть включены в исследование, если они получали потенциально активный АБП менее 24 часов по поводу инфекции, которая требует стандартного курса лечения в течение 7 или более дней. В том случае, если стандартная продолжительность лечения инфекции составляет от 3 до 7 дней, допускается введение пациенту не более одной дозы АБП до включения в КИ. Если же стандартная продолжительность лечения составляет менее 3 дней, пациенты, получившие хотя бы одну дозу АБП, не могут быть включены в такое КИ.

Разрешение включать в КИ АБП пациентов, получивших однократную дозу или однодневный курс терапии АБП, является крайне важным с медицинской и этической точек зрения, так как определено доказано, что задержка с началом АБТ при многих инфекциях (пневмония, менингит и др.) приводит к значительному ухудшению исхода заболевания у пациентов.

5.2. Установленная клиническая неэффективность предшествующей терапии АБП

Пациенты могут быть включены в КИ новых АБ, если по клиническим данным установлена клиническая неэффективность предшествующей АБТ не ранее, чем через 48–72 часа от ее начала. Обычно этот критерий включения используется в протоколах КИ новых АБП, рассматриваемых как препараты резерва для лечения инфекций, вызванных определенными микроорганизмами, резистентными к стандартным схемам АБТ.

5.3. Установленная микробиологическая неэффективность терапии (выделение возбудителя из клинического материала)

Данный критерий включения может использоваться в КИ АБП при определенных нозологических формах заболевания, например, при интраабдоминальных инфекциях, абсцессах, остеомиелите и др. Пациенты с указанными инфекциями могут быть включены в КИ АБП независимо от длительности предшествующей АБТ, если при микробиологическом исследовании материала, полученного при хирургическом или чрескожном дренировании, выявлены жизнеспособные возбудители.

5.4. Предполагаемая или доказанная инфекция, вызванная резистентными микроорганизмами

Данный критерий включения обычно используется при КИ новых АБП, активных в отношении определенных видов резистентных микроорганизмов (например, метицил-

линорезистентных стафилококков – MRSA). В этом случае основным критерием включения является инфекция, предположительно вызванная резистентным микроорганизмом (при наличии строго определенных факторов риска, например, предшествующая госпитализации в отделении с высокой частотой выделения MRSA, длительная предшествующая АБТ по поводу хронического инфекционного процесса и т.д.), или микробиологически подтвержденная инфекция, обусловленная резистентным возбудителем, при выделении его из клинического материала, взятого в течение 24–48 часов до включения пациента в КИ.

6. Критерии не включения пациентов для КИ АБП

Критерии исключения должны определять тех пациентов, которые входят в группу повышенного риска развития НЛР, а также тех, данные которых невозможно интерпретировать. Число критериев исключения должно быть по возможности минимальным, так как большое число исключаемых пациентов с определенной нозологической формой инфекционного заболевания может существенно ограничивать ценность результатов КИ для обычной клинической практики.

Наиболее важными являются следующие критерии исключения:

1. Анамнестические данные о серьезных НЛР, вызванных исследуемым АБП, препаратом сравнения или другими ЛС, имеющими сходное химическое строение. Особое внимание следует уделять данным, свидетельствующим о возможной гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, отек Квинке, анафилактические реакции), особенно если используемые АБП способны вызвать перекрестную аллергическую реакцию.

2. Нарушение выведения или метаболизма исследуемого или контрольного АБП в результате основного или сопутствующих заболеваний, при отсутствии достаточной фармакокинетической информации, необходимой для подбора дозы ЛС у данной категории пациентов.

3. Необходимость сопутствующего применения ЛС, влияющих на всасывание, распределение, метаболизм или выведение исследуемого или контрольного АБП и/или значительно увеличивающих риск их токсического действия, при отсутствии информации о подборе дозы. Если исследуемый или контрольный АБП увеличивает риск развития токсического действия сопутствующих ЛС, применение которых является необходимым для пациента, это также является критерием исключения.

4. Обычно в исследование не включаются пациенты, ранее принимавшие участие в КИ по этому же протоколу. Исключением могут быть только пациенты с нейтропенической лихорадкой, которые могут повторно включаться в КИ при развитии у них нового эпизода нейтропении и лихорадки после полного разрешения предшествующего эпизода.

5. Известная или предполагаемая резистентность возбудителя инфекции к исследуемому или контрольному АБП.

6. Определенная степень тяжести состояния пациента (слишком легкое или, наоборот, тяжелое состояние). В этом случае в протоколе КИ должны быть четко определены объективные показатели оценки степени тяжести (например, оценка по шкале APACHE II, площадь и глубина поражения при ожогах и пр.).

7. Беременность или кормление грудью, а также женщины, потенциально способные забеременеть во время участия в исследовании. В КИ АБП могут принимать участие пациентки детородного возраста при отрицательном результате теста на беременность до начала АБТ по протоколу КИ при условии соблюдения адекватных мер контрацепции (которые должны быть четко определены в протоколе КИ), либо пациентки в постменопаузе или перенесшие хирургическую стерилизацию.

7. Критерии преждевременного прекращения участия пациентов в КИ АБП

После включения пациента в КИ его участие может быть прекращено преждевременно по следующим причинам:

- 1) по желанию пациента;
- 2) по решению врача-исследователя, если, по мнению исследователя, дальнейшее участие в КИ будет противоречить интересам пациента с медицинских позиций;
- 3) при возникновении тяжелого нежелательного явления или непереносимой НЛР;
- 4) при клинической неэффективности исследуемого или контрольного АБП;
- 5) при обнаружении несоответствия пациента требованиям протокола после включения в КИ;
- 6) при выявлении в процессе КИ значительных отклонений лабораторных показателей, свидетельствующих о тяжелых нарушениях функции определенных органов и систем;
- 7) при возникновении беременности у пациентки, включенной в КИ;
- 8) по решению организации-разработчика нового АБП, учреждения-организатора КИ, этического комитета или разрешительных органов (например, Минздрава РФ) при выявлении риска для субъектов исследования (токсичность, отсутствие эффективности, нарушение правил проведения КИ и т.д.).

8. Другие аспекты планирования КИ АБП

Золотым стандартом КИ АБП являются *проспективные рандомизированные контролируемые (сравнительные) исследования*, проводимые *двойным слепым методом*.

При выполнении *проспективного* исследования по заранее разработанному плану (протоколу) отбираются пациенты, которым назначается исследуемый препарат. В установленные сроки оцениваются определенные показатели – частота и сроки выздоровления, отсутствие эффекта, НЛР и т.п. Ретроспективные исследования, в которых анализируются уже произошедшие события, не должны проводиться при исследованиях АБП, так как они не могут дать объективную оценку эффективности нового препарата.

Важнейшее значение для получения достоверных данных имеет проведение *сравнительных КИ*. При этом результаты, полученные в группе пациентов, которым назначался исследуемый АБП, сравнивают с показателями контрольной группы, где применялся стандартный препарат сравнения или плацебо¹. Исторический контроль может использоваться только в крайних случаях, когда невозможно применять параллельный рандомизированный контроль.

Плацебо-контроль может быть использован при КИ АБТ или профилактики инфекций только в двух случаях: 1) когда нет ни одного ЛС с доказанной эффективностью для этих целей и 2) когда заболевание без лечения протекает относительно доброкачественно или склонно к спонтанному самоизлечению.

В качестве *активного препарата сравнения* следует выбирать АБП, одобренный для применения по показаниям, изучаемым в ходе КИ, и используемый в настоящее время для стандартной терапии данной нозологической формы инфекции.

Для равномерного распределения пациентов, включаемых в КИ, по группам, и, следовательно, для достижения максимальной эквивалентности исследуемой и контрольной групп по полу, возрасту, тяжести заболевания и пр. используют *рандомизацию* (от английского слова «random» – случайный) – метод случайного распределения пациентов в одну из групп лечения. Для этого обычно используют компьютерные коды на основе генерирования случайных чисел, определяющих последовательность распределения

¹ Плацебо – это фармацевтическая форма (таблетка, капсула, жидкость), содержащая только неактивные вещества.

больных по группам. Рандомизация является современной нормой и стандартом качества проведения КИ АБП.

Перед проведением рандомизации может быть выполнена *стратификация* пациентов по различным параметрам, например, по демографическим данным, типу возбудителя, специфическим симптомам, наличию сопутствующих заболеваний, тяжести состояния и т.д. Количество параметров следует свести к минимуму (например, не более четырех).

Для исключения влияния субъективных факторов на оценку эффекта лечения при проведении КИ АБП нередко используют *«слепой» метод исследования*, т.е. от пациента и врача скрывают принадлежность пациента к исследуемой или контрольной группе. В случае *простых слепых исследований* только пациент не знает, какое лечение ему назначено. При *двойных слепых исследованиях* ни врач, ни пациент не знают о виде назначенной терапии, а при *тройных слепых исследованиях* этого не знают ни пациент, ни врач, ни те, кто обрабатывают полученные данные и готовят заключение по исследованию.

9. Микробиологические исследования при КИ новых АБП

Одним из важнейших разделов КИ новых АБП является проведение микробиологических исследований, как при исходной оценке пациента, так и в ходе и после завершения курса лечения, необходимых для отбора пациентов в исследование (подтверждение наличия бактериальной инфекции), для оценки микробиологической эффективности и для проведения заключительной оценки результата исследуемой АБП. Несмотря на то, что изучение антибактериальной активности *in vitro* проводится на доклиническом этапе разработки новых АБП, продолжение микробиологических исследований является обязательным в КИ II–IV фаз для получения данных о сравнительной микробиологической и общей эффективности исследуемого АБП и препарата сравнения и для регистрации определенного показателя к применению нового антибактериального ЛС.

При планировании КИ нового АБП в определенной стране/регионе необходимо учитывать *локальные эпидемиологические данные* о распространенности определенной нозологической формы инфекции (в том числе и о сезонных колебаниях заболеваемости), этиологической структуре наиболее распространенных бактериальных возбудителей указанной инфекции, чувствительности выделяемых возбудителей к основным АБП, используемым для терапии данного заболевания. При этом исходные микробиологические данные должны быть получены с использованием *методов микробиологической диагностики, являющихся общепринятыми в международной лабораторной практике*.

При проведении КИ АБП следует предусмотреть *единые унифицированные и стандартизированные методы забора клинического материала* для микробиологического исследования. Для этого необходимо до начала исследования ознакомиться с правилами и процедурами взятия материала в каждом центре, принимающем участие в клиническом исследовании и обсудить возможность изменения существующей практики, если это требуется по условиям протокола КИ.

В протоколе или в специальном «Руководстве по проведению микробиологического исследования», разработанном для определенного КИ, следует определить:

виды клинического материала, пригодного для проведения микробиологического исследования в рамках КИ, а также образцов, неприемлемых для этих целей;

временные интервалы для проведения микробиологических исследований в ходе КИ; правила и процедуры взятия и транспортировки клинического материала в микробиологическую лабораторию;

допустимые сроки и условия хранения материала и доставки его в лабораторию, необходимость использования и виды транспортных средств и т.д.

Все указанные моменты могут быть отражены в виде единого или нескольких отдельных документов (письменных рабочих инструкций), получивших название «Стандартной Операционной Процедуры» (СОП) по правилам взятия и транспортировки клинического материала для микробиологических исследований. Основой для создания

подобных СОПов могут послужить «Методические указания «Техника взятия и транспортировки материала в микробиологические (клинической микробиологии) лаборатории».

Микробиологические лаборатории, проводящие микробиологические исследования клинического материала в рамках клинических исследований должны работать в соответствии с принципами «Надлежащей Лабораторной Практики» (Good Laboratory Practice – GLP). Основными требованиями, предъявляемыми к микробиологическим лабораториям, принимающим участие в КИ АБП, являются следующие:

1. Наличие необходимых лицензий, сертификатов и аккредитации на соответствующие виды деятельности, разрешения на право работы с микроорганизмами различных групп патогенности и т.д.

2. Проведение исследований в соответствии с Российскими нормативными документами (действующими приказами, методическими указаниями, санитарными нормами и правилами).

3. Знание методик проведения микробиологических исследований, общепринятых в международной лабораторной практике, например, представленных в стандартах Института по клиническим лабораторным стандартам – CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute)¹, в документах Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и т.д.

4. Наличие достаточного числа квалифицированных сотрудников для выполнения требуемого объема работ и соблюдения сроков выполнения микробиологических исследований в рамках КИ.

5. Соответствующее *техническое оснащение* (автоклавы, холодильники, микроскопы, стерилизаторы, термостаты, СО₂-инкубаторы, анаэроостаты, автоматизированные системы для определения чувствительности, микробиологического исследования крови и т.д.) и *материальное обеспечение* (стандартные среды и реагенты, необходимые для культивирования, выделения, идентификации и определения чувствительности к антибиотикам) для выполнения всех видов исследований, требуемых по протоколу КИ. Кроме того, лаборатория должна иметь специальные контрольные приборы и материалы (контрольные штаммы, стандарты, индикаторы) для проведения внутреннего контроля качества исследований.

Во многих случаях (особенно при проведении многоцентровых КИ) возникает необходимость хранения культур выделенных микроорганизмов с последующей отправкой их в центральную микробиологическую лабораторию или научно-исследовательскую лабораторию компании-спонсора. При этом крайне желательно, чтобы лаборатория, обеспечивающая микробиологические исследования в рамках КИ, была оснащена низкотемпературной морозильной камерой, позволяющей сохранять выделенные изоляты при температуре –70 °С. Это требование является обязательным при работе с «привередливыми» микроорганизмами – пневмококками, гемофильной палочкой, анаэробами и др.

6. Методы микробиологических исследований, используемые в лаборатории, должны включать весь перечень исследований, требуемых протоколом КИ. При невозможности выполнения определенных видов исследований (серологических, ПЦР и т.п.) в локальной лаборатории, следует предусмотреть использование центральной микробиологической лаборатории с обязательным четким описанием процедуры взятия, условий и сроков хранения и транспортировки материала в центральную лабораторию в протоколе КИ или в «Руководстве по проведению микробиологического исследования». Для обеспечения стандартизации лабораторного диагностического процесса все этапы микробиологического исследования клинического материала в лаборатории (регистрация поступивших на исследование образцов, оценка качества доставленного клинического материала, техника микроскопии, методика посева, процедуры культивирования, выделения, идентификации, определения чувствительности к антибиотикам, выдача и

¹ Прежнее название (до реорганизации) – Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам – NCCLS, США (National Committee for Clinical Laboratory Standards).

интерпретация результата исследования, правила безопасности, контроль качества исследований и т.д.) должны быть отражены в СОПах.

7. Лаборатория, проводящая микробиологические исследования в рамках КИ, **ОБЯЗАТЕЛЬНО** должна иметь четкую систему внутреннего контроля качества исследований, а также принимать участие в Федеральной системе внешней оценки качества (ФСВОК) и, по возможности, в международных программах внешней оценки качества. Внутренний контроль качества должен быть всесторонним и рациональным (т.е. контролировать все этапы лабораторного диагностического процесса, уделяя при этом особое внимание наиболее сложным и ответственным этапам исследования) и проводиться на регулярной основе (с определенной, строго соблюдаемой периодичностью – ежедневно, еженедельно, ежемесячно и т.д. в зависимости от контролируемого параметра).

8. Микробиологическое обеспечение КИ новых АБП требует некоторых особенностей организации работы микробиологической лаборатории, зачастую не принятых в рамках рутинного диагностического процесса. Например, крайне желательно, чтобы был обеспечен «скользящий график» работы персонала с возможностью выполнения некоторых этапов исследований в вечернее время и в выходные дни. Кроме того, многие протоколы КИ АБП предусматривают включение пациентов в исследование на основании предварительных (например, обнаружение грамположительных диплококков при микроскопии мокроты или роста колоний *Staphylococcus spp.* при посеве раневого отделяемого) или окончательных (например, выделение метициллинорезистентного штамма золотистого стафилококка – MRSA, полирезистентных грамотрицательных бактерий и др.) результатов микробиологического исследования. Поэтому при проведении КИ новых АБП особенно важно строго соблюдать сроки выполнения каждого этапа исследования и выдачи результатов врачам-исследователям (по телефону, факсу, электронной почте, передачу оригинала лабораторного отчета с курьером), так как это может существенно повлиять на темпы включения пациентов в КИ, а также на оценку эффективности терапии.

В процессе КИ необходимо определить антибактериальную активность новых АБП *in vitro* с использованием штаммов микроорганизмов, выделенных от пациентов, получающих исследуемый препарат. В частности, эти данные позволяют оценить взаимосвязь активности АБП *in vitro* и клинического ответа на терапию, а также риск возникновения резистентности к новому АБП в процессе лечения. Определение чувствительности микроорганизмов должно проводиться во всех центрах по единой стандартизированной методике, которая описана в Методических указаниях МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», утвержденным и введенным в действие в марте 2004 г. В протоколе КИ или в «Руководстве по проведению микробиологического исследования» должна быть детально описана методика определения чувствительности микроорганизмов к исследуемому АБП и представлены предварительные критерии интерпретации получаемых результатов. При необходимости определения чувствительности методами, не используемыми в рутинной практике работы лаборатории (например, определение МПК АБП методом микроразведений или разведением в агаре) следует предусмотреть участие центральной научно-исследовательской лаборатории в выполнении данного этапа исследования для проведения стандартизированного тестирования и получения достоверных результатов.

10. Основные правила назначения АБП в ходе КИ

Выполнение правил назначения исследуемого АБП и препарата сравнения в ходе КИ является гарантией соблюдения безопасности пациента и получения достоверных данных об эффективности исследуемой терапии.

В протоколе КИ АБП должны быть четко отражены следующие пункты:

10.1. Пути введения

При КИ пероральных АБП необходимо учесть возможное влияние пищи и других ЛС на всасывание и биодоступность исследуемого препарата и препарата сравнения (напр., антацидов, H₂-блокаторов). При КИ АБП для парентерального применения следует подробно описать процедуру приготовления раствора препарата для парентерального введения (используемый растворитель, объем вводимой жидкости, добавки, путь введения, место инъекций, продолжительность внутривенной инфузии и пр.). Исследуемый АБП должен вводиться как единственный активный ингредиент в строго определенном объеме растворителя. Эти же основные принципы необходимо соблюдать и при других возможных путях введения.

10.2. Доза и схема введения

Доза должна быть четко определена и, как правило, стандартизована. При КИ АБП у взрослых пациентов обычно используют фиксированные дозировки. Следует описать, как устанавливать дозу в зависимости от возраста и функции почек и печени. Эти нарушения особенно важны для АБП с единственным путем выведения (через почки или печень). В редких случаях используют индивидуальные схемы, основанные на результатах определения концентрации АБП в крови, сыворотке или тканях. При КИ АБП у особых популяций пациентов (новорожденные и дети раннего возраста) дозу необходимо рассчитывать, исходя из площади поверхности тела или в мг/кг веса тела.

10.3. Продолжительность лечения

При планировании КИ АБП должна быть установлена либо фиксированная длительность терапии, либо четко определена минимальная и максимальная продолжительность АБТ определенной нозологической формы инфекции.

10.4. Прекращение лечения

Во время КИ АБП у пациента может потребоваться преждевременно прекратить терапию исследуемым или контрольным АБП (см. раздел 8). При этом в протоколе должна быть подробно описана дальнейшая тактика ведения этого пациента.

10.5. Одновременное применение других АБП

При КИ АБП, целью которого является оценка эффективности нового ЛС при лечении конкретного инфекционного заболевания, недопустимо одновременное применение каких-либо других ЛС, потенциально активных против данного возбудителя. В некоторых клинических ситуациях возникает необходимость назначения комбинации нескольких АБП для терапии определенных инфекционных заболеваний. Основаниями для комбинированной терапии при КИ АБП могут быть: уменьшение риска развития резистентности в ходе лечения (например, при синегнойной инфекции); достижение аддитивного или синергического эффекта (например, при энтерококковом эндокардите), а также воздействие на несколько различных видов микроорганизмов (например, при перитоните).

10.6. Смена АБП в ходе лечения

В протоколе КИ АБП может быть предусмотрена возможность изменения схемы АБТ в ходе участия пациента в КИ. В частности может быть предусмотрено:

1. Назначение дополнительного АБП после получения определенных результатов микробиологического исследования, либо при недостаточной клинической или микробиологической эффективности начального курса АБТ.
2. Смена парентерального АБП на пероральный препарат со сходным спектром активности (ступенчатая АБТ).

При использовании ступенчатой терапии необходимо: а) рассмотреть возможность аналогичной смены парентерального на пероральный путь введения и для препарата сравнения; б) в случае невозможности ступенчатой терапии в группе препарата сравнения в двойных слепых исследованиях следует предусмотреть использование соответствующего маскирующего плацебо; в) перевод с парентерального пути введения на пероральный прием препарата обычно допустим не ранее, чем через 48 часов после нормализации температуры тела пациента и при отчетливой положительной динамике общей клинической картины; г) необходимо оценить клиническую и микробиологическую эффективность и безопасность парентеральной АБТ в конце парентерального и до начала перорального лечения, для чего должны быть взяты образцы биологического материала для этих целей.

3. Отмена некоторых назначенных АБТ по результатам микробиологического исследования, указывающих на отсутствие определенных видов возбудителей (деэскалационная терапия). При этом протокол должен содержать четкие критерии как допустимости подобных изменений АБТ, так и оценки ее эффективности.

10.7. Контроль комплаентности

В ходе КИ АБП следует предусмотреть процедуры контроля комплаентности, основанные на учете введенного парентерально или принятого перорально АБП (по записям в истории болезни, в дневнике пациента, подсчете таблеток или флаконов), а также (в отдельных случаях) путем периодического измерения концентрации ЛВ в сыворотке крови, в тканях или в или биологических жидкостях. Допустимой обычно считается комплаентность 80% и более, если протокол не предусматривает иного (необходимо учитывать период полувыведения ЛВ и количество доз на курс лечения). Кроме того, обычно принято, что пациент может пропустить прием не более двух последовательных доз АБП.

10.8. Продление курса лечения АБП сверх определенного протоколом КИ

В некоторых клинических ситуациях может потребоваться дальнейшее продолжение курса исследуемой АБТ по истечении максимального периода времени, определенного протоколом КИ. Такая возможность должна быть четко определена в протоколе КИ; в ходе продленной АБТ и после ее завершения необходимо продолжить наблюдение за пациентом, чтобы документально подтвердить безопасность и переносимость, а также клиническую и микробиологическую эффективность исследуемого АБП, а полученные за весь период наблюдения данные должны быть отражены в индивидуальной регистрационной карте (ИРК) пациента.

10.9. Назначение других АБП после завершения курса лечения, определенного протоколом КИ

После завершения курса лечения исследуемым АБП необходимо провести полноценное длительное наблюдение за пациентом, чтобы документально подтвердить излечение, либо обнаружить рецидив, реинфекцию, реколонизацию или суперинфекцию. При наличии достоверных клинических признаков активного инфекционного процесса, не имеющего отношения к инфекции, указанной в протоколе, требуется назначение других АБП после завершения курса лечения, определенного протоколом КИ. Такие ситуации следует документировать и сообщать о них спонсору исследования. Исход лечения в подобных случаях обычно расценивают как неопределенный. Применение других АБП после завершения курса лечения, определенного протоколом, не имеющее четких обоснований, расценивают как неэффективность лечения, предусмотренного протоколом.

11. Определение эффективности лечения или профилактики (исходов лечения)

В протоколе КИ нового АБП должны быть подробно изложены методы определения ожидаемой реакции на лечение или профилактику. Исходы следует классифицировать, базируясь на результатах клинических, микробиологических, лабораторных,

рентгенологических и других методов исследования или конечных точек, которые были определены заранее.

При инфекциях с высокой вероятностью самоизлечения необходимо тщательно оценить сроки исчезновения симптомов для сравнения эффективности лечения в основной и в контрольной группе. Хронические заболевания обычно требуют специальной оценки функционального исхода заболевания (качество жизни больного).

Критерии эффективности лечения, определенные до начала КИ, должны базироваться на объективных параметрах, таких как температура тела, количество лейкоцитов, показатели СОЭ, СРБ, парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO₂) или насыщения крови кислородом, количества лейкоцитов и бактерий при микробиологическом исследовании мокроты и мочи, цитоза в спинно-мозговой жидкости и т.д. Объективным методом, позволяющим оценить клиническую эффективность терапии, может служить также использование количественных клинических шкал, включающих оценку клинических данных, лабораторных параметров и результатов дополнительных методов диагностики (APACHE, шкала Fine, CPIS и др.). При использовании категорийных оценок необходимо, чтобы предусмотренные категории включали все возможные исходы и четко определить правила распределения случаев по этим категориям.

11.1. Оценка клинической эффективности

Оценка клинической эффективности АБТ включает три основные категории: «Эффективность», «Неэффективность», «Невозможно оценить». С клинической точки зрения может отмечаться улучшение, разрешение, замедленное разрешение, персистенция, прогрессирование, рецидив, реинфекция, новая инфекция и летальный исход. Классификация клинических исходов АБТ представлена в таблице ниже.

Таблица 1

Эффективность	Полное исчезновение всех субъективных и объективных клинических признаков заболевания; уменьшение, исчезновение или, по крайней мере, отсутствие прогрессирования по данным объективных исследований.
Неэффективность	Летальный исход; Персистенция, ухудшение первоначально выявленных симптомов заболевания через 72–96 часов; и/или Появление новых симптомов – рецидив или реинфекция, потребовавших назначения альтернативного или дополнительного антибактериального препарата; Объективные признаки прогрессирования через 72–96 часов; Появление новых очагов инфекции в первичном очаге или вне его, новая инфекция.
Невозможно оценить	Оценка невозможна в связи со следующими причинами: Выход из исследования по каким-либо причинам до получения достаточных для анализа клинических и лабораторных данных. Летальный исход во время исследования по причине, не относящейся к исследуемому заболеванию.

Особое внимание на критерии определения этих трех категорий следует обращать при хронических инфекциях, при которых невозможно добиться эрадикации возбудителя и нормализации других клинических показателей (например, при инфекции дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом), а критериями эффективности лечения в данном случае могут служить время возникновения, степень и длительность сохранения клинического улучшения состояния. Оценка различий в скорости наступления клинического эффекта может использоваться при оценке эффективности АБТ в других клинических ситуациях.

Ниже представлены некоторые объективные критерии, которые могут быть использованы для оценки клинического ответа на АБТ при инфекциях различной локализации.

11.1.1. Температура тела

Документальное подтверждение исчезновения лихорадки часто помогает оценить эффективность терапии при инфекциях различной локализации. Однако этот параметр становится малоинформативным, если пациент получает гипотермические ЛС. Для оценки реакции пациента на лечение следует регистрировать максимальную температуру в течение суток. Необходимо уточнить место измерения температуры (например, полость рта, прямая кишка, подмышечная впадина, наружный слуховой проход и т.д.). Если протоколом исследования разрешено измерение температуры в разных участках, то в нем также должны быть четко определены числовые значения границ диапазонов для нормы и патологии для каждого типа измерения. При оценке клинического эффекта следует оценивать сроки нормализации температуры тела, а также продолжительность сохранения нормальной температуры во время и после лечения. Внезапный подъем температуры определяют как превышение нормальных цифр после того, как она оставалась нормальной, по меньшей мере, в течение 72 ч. Рецидив лихорадки определяют как подъем температуры выше нормы после прекращения приема исследуемого АБП.

11.1.2. Характер мокроты

Исследование мокроты позволяет получить полезные полуколичественные показатели эффективности АБТ инфекций дыхательных путей. Ценность таких исследований ограничена у пациентов с хроническим бронхитом и бронхоэктазами (поскольку характерным признаком этих состояний является хроническая продукция мокроты); у детей и пожилых людей (так как у них отсутствует мокрота в достаточном количестве, или они не в состоянии ее откашливать); а также у пациентов с интубационной трубкой или трахеостомой (вызывающих раздражение дыхательных путей и лейкоцитоз, не являющиеся проявлением инфекции). Для оценки характера мокроты необходимо использовать заранее установленные критерии, включающие цвет, консистенцию и число нейтрофилов в поле зрения при увеличении на 100.

11.1.3. Частота, объем и характер стула

Сведения о частоте стула в сутки и его характере (например, цвет, наличие или отсутствие слизи и крови, консистенция: оформленный, кашицеобразный, жидкий) необходимы при оценке эффективности терапии кишечных инфекций. При ряде заболеваний целесообразно прямое или непрямое (взвешивание пеленки) измерение объема стула. Полезные сведения можно получить из дневников больных, сестринских журналов наблюдений и стандартизированных письменных опросников. Применение наркотиков и других ЛС, влияющих на перистальтику, может сделать эти данные неинформативными.

11.1.4. Осмотр инфицированных участков кожи

Для каждого типа инфекций кожи (например, импетиго, рожистого воспаления, осложненных инфекций кожи и мягких тканей, послеоперационных инфекций и др.) должны быть выработаны особые критерии оценки клинической эффективности. Дополнительное местное применение антисептических и/или антибактериальных средств часто делает невозможной оценку состояния пациентов с этими инфекциями, поэтому разрешенная сопутствующая терапия препаратами для местного применения должна быть четко оговорена в протоколе исследования. Для объективизации оценки могут использоваться специальные шкалы для количественной оценки состояния раны и фотографирование.

11.1.5. Оценка тяжести состояния пациента с использованием количественных шкал (APACHE-II, Fine, CPIS и др.)

Все подобные шкалы представляют собой балльную оценку клинических симптомов, лабораторных параметров и результатов дополнительных (например, рентгенологических) методов исследования, которые могут быть легко определены в рутинной клинической практике. Использование специфических для определенной нозологии шкал является одним из методов подтверждения диагноза инфекции, соответствия пациента критериям включения / исключения по протоколу исследования, а также позволяет объективизировать как исходную оценку тяжести состояния пациента (необходимую для стратификации), так и клинической динамики в процессе лечения. Особенно важно использование подобных шкал в КИ АБП для лечения тяжелых инфекций, таких как тяжелая пневмония, осложненные интраабдоминальные инфекции, сепсис, катетеро-ассоциированные инфекции, инфекции центральной нервной системы (ЦНС) и т.д.

11.1.6. Неврологическое обследование

Необходимо для оценки клинической динамики и неврологических последствий при лечении инфекций ЦНС. Критерии оценки тяжести неврологических осложнений следует определить в протоколе исследования. Неврологическое обследование должно проводиться ежедневно во время АБТ. Неврологическое и психологическое (по возможности) исследования, а также аудиометрию следует проводить всем пациентам через 5–7 недель и через 6–12 месяцев после завершения лечения.

11.1.7. Оценка дизурических явлений

Для оценки степени выраженности дизурических явлений обычно используют специальные опросники для пациентов, оценивающие выраженность болевых ощущений в поясничной области и внизу живота, выраженность императивных позывов, частоту мочеиспусканий, болезненность и др.

11.1.8. Результаты лабораторных исследований

Для оценки клинической эффективности АБТ используют определение различных лабораторных параметров: количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы; скорости оседания эритроцитов (СОЭ); С-реактивного белка (СРБ); количества лейкоцитов или их маркера (лейкоцитарной эстеразы) в моче; содержания газов в артериальной крови, цитоза и биохимических показателей СМЖ; количества лейкоцитов и биохимических показателей в других биологических жидкостях (плевральный выпот, синовиальная жидкость и др.). Выбор лабораторных параметров оценки клинической эффективности определяется локализацией и особенностями инфекционного процесса. При оценке лабораторных параметров следует учитывать возрастные и половые особенности пациентов, наличие сопутствующей патологии, а также сопутствующую терапию препаратами, способными повлиять на указанные показатели (например, глюкокортикоидами). В некоторых случаях возможно и желательно документировать эффективность АБТ путем исследования в динамике антигенов, нуклеиновой кислоты или других маркеров, специфичных для данного микроорганизма, в крови или других биологических жидкостях. Примерами могут служить определение антигенов пневмококка, менингококка и гемофильной палочки типа b в СМЖ, пневмококкового и легионеллезного антигена в моче и потенциальное применение полимеразной цепной реакции. Все используемые лабораторные методы должны быть специфичны и достоверны.

11.1.9. Рентгенологические и другие визуализирующие методы

Для оценки эффективности терапии инфекций различной локализации наряду с традиционным рентгенологическим исследованием (например, рентгенографией органов грудной клетки, костей), если это целесообразно, применяют другие рентгенологические

и визуализирующие методы (УЗИ, КТ, МРТ). Рекомендуется, чтобы для оценки эффективности АБТ у пациентов использовался один и тот же метод визуализации (желательно выполненный одним и тем же специалистом). Рентгенологическое исследование особенно часто используется для оценки эффективности терапии при инфекциях нижних отделов респираторного тракта. Должны быть разработаны рентгенографические критерии оценки эффективности при пневмонии, абсцессе легких, плевральном выпоте и т.д. При этом необходимо указывать степень распространения патологического процесса (например, доля, сегмент). Рентгенолог, проводящий оценку не должен знать о характере проводимого лечения. По возможности оценку всех рентгенограмм должен производить один и тот же рентгенолог (или группа рентгенологов) из отдельного референтного центра.

12. Критерии микробиологической эффективности АБП

Отражая в протоколе оценку микробиологической эффективности, необходимо учитывать исчезновение первоначального возбудителя, возникновение суперинфекции, рецидивов, реинфекции или колонизации. Одной из целей терапии должна быть эрадикация патогенных микроорганизмов из стерильных в норме биологических жидкостей и тканей организма (например, СМЖ, крови, мочи, желчи и легких). Нет необходимости стремиться получить культуру микроорганизмов, если подходящий материал собрать трудно, или если это связано с неоправданным риском или неудобствами для пациента. Примерами ненужных процедур может быть сбор мокроты или выполнение повторной люмбальной пункции для проведения микробиологического исследования после выздоровления пациента от соответствующей инфекции.

В некоторых случаях не удается добиться эрадикации микроорганизмов, которые потенциально могут быть этиологическими агентами инфекции (например, золотистого стафилококка с кожи или пневмококков из мокроты). В подобных случаях целью терапии является не эрадикация, а предотвращение или лечение инвазивного инфекционного процесса. Небольшое число микроорганизмов – потенциальных возбудителей – может сохраняться после завершения лечения, когда инфекционный процесс уже можно считать излеченным на основании клинических данных (например, исчезновения лихорадки, эритемы, локальной болезненности, местной гипертермии или отека).

В то же время, определенные виды возбудителей должны быть полностью элиминированы со слизистых оболочек для предотвращения осложнений, рецидивов или передачи инфекции. Персистенция подобных возбудителей после завершения лечения свидетельствует о его микробиологической неэффективности и должно расцениваться как «неэффективность лечения» при заключительной оценке, независимо от оценки клинической эффективности терапии. Примерами могут служить случаи документированного обнаружения пиогенного стрептококка в мазках из зева, гонококка при исследовании материала с шейки матки или шигелл в фекалиях после лечения.

В других случаях, например, при инфекциях мочевыводящих путей (ИМП), присутствие бактерий в моче после лечения в количестве, равном или превышающем их содержание до начала лечения, свидетельствует о микробиологической неэффективности терапии.

Окончательная оценка микробиологической эффективности должна быть проведена непосредственно после завершения АБТ и по окончании достаточного периода последующего наблюдения за пациентом. При этом необходимо руководствоваться приведенными ниже определениями:

12.1. Эрадикация (элиминация) возбудителя

Эрадикацией считают отсутствие первоначального возбудителя при бактериологическом исследовании адекватного материала из места первичной локализации инфекционного процесса.

12.2. Предполагаемая эрадикация

В случае, если нет подходящего для посева материала из места первичной локализации инфекции, предполагается, что возбудитель элиминирован из организма.

12.3. Персистенция

Определяется, как продолжающееся присутствие возбудителя в культурах, полученных при посеве материала из участков первичной локализации инфекции во время и после лечения при наличии или отсутствии признаков воспаления. При выявлении персистенции следует определить чувствительность возбудителя *in vitro* к исследуемому АБП и препарату сравнения стандартными методами. Полученные результаты позволяют определить частоту селекции резистентных микроорганизмов на фоне АБТ.

12.4. Рецидив (подавление возбудителя с его последующим появлением)

Под рецидивом понимают повторное появление (в любой момент времени) того же самого возбудителя, который был обнаружен первоначально, но затем исчез (что было документально подтверждено) в культурах, полученных при посеве материала из места первичной локализации инфекции. Заключение о том, что выделенный штамм аналогичен первоначальному возбудителю, может быть сделано на основании результатов биотипирования, исследования серологических маркеров, типирования плазмид, типирования ДНК-эндонуклеазы, исследования нуклеиновых кислот и других тестов.

12.5. Уменьшение числа микроорганизмов

Уменьшение числа микроорганизмов без достижения элиминации может служить критерием микробиологической эффективности лечения при некоторых видах инфекций, для которых существуют стандартные методы количественной оценки, например, при инфицированных ожогах. Количественные методы определения числа микроорганизмов и условия, при которых это уменьшение будет считаться критерием микробиологической эффективности, должны быть определены до начала исследования.

12.6. Суперинфекция

Появление в ходе лечения нового возбудителя в месте локализации инфекционного процесса, либо в другом месте, удаленном от исходного, расценивается как суперинфекция. Суперинфекция отличается от колонизации как тем, что при суперинфекции появляется новый микроорганизм, так и тем, что возникают или усугубляются клинические и лабораторные признаки инфекции, например, лихорадка, появление нового легочного инфильтрата или нарастание лейкоцитоза. Появление нового возбудителя у пациентов с ИМП при отсутствии клинической симптоматики заболевания также расценивают как суперинфекцию.

12.7. Колонизация

Колонизация — это присутствие микроорганизмов, отличающихся от первоначального возбудителя, в месте локализации инфекции или в отдаленных местах при отсутствии признаков активного инфекционного процесса.

12.8. Эрадикация с реинфекцией

В некоторых случаях после эрадикации первоначального возбудителя инфекции выявляется его замещение (при той же локализации инфекционного процесса и после завершения лечения) новым видом, новым серотипом или новым биотипом того же самого микроорганизма с развитием клинических признаков инфекционного процесса.

12.9. Предполагаемая микробиологическая персистенция

В случае если при отсутствии микробиологических данных вновь начинают АБТ инфекционного процесса в месте его первоначальной локализации, результат лечения с микробиологических позиций рассматривают как предполагаемую микробиологическую персистенцию.

12.10. Неопределенная (не поддающаяся классификации) эффективность

В некоторых случаях определить микробиологическую эффективность не представляется возможным. Например, пациент может выйти из исследования до повторного взятия материала для микробиологического исследования; иногда микробиологические данные оказываются неполными или пациент получает терапию эффективным АБП, не предусмотренную протоколом.

Особые ситуации возникают, если инфекционный процесс вызван двумя или более патогенными микроорганизмами. В данном случае необходимо оценить микробиологическую эффективность отдельно для каждого возбудителя инфекции.

При планировании графика исследований для оценки микробиологической эффективности АБП необходимо учитывать их фармакокинетические характеристики, а именно: скорость выведения АБП из организма. Поэтому для оценки рецидива или реинфекции микробиологическое исследование после завершения лечения следует проводить после того, как исследуемый АБП и препарат сравнения в достаточной степени вывелись из крови, биологических жидкостей и тканей.

13. Анализ безопасности

Одной из основных задач КИ нового АБП, наряду с подтверждением эффективности, является оценка безопасности ЛС. При разработке протокола КИ следует предусмотреть клинические и лабораторные методы выявления нежелательных явлений (НЯ).

Как правило, в КИ антибактериальных ЛС любой пациент, получивший хотя бы 1 дозу исследуемого препарата, должен быть включен в анализ безопасности. Параметры, по которым проводится оценка безопасности, обычно включают (но не ограничиваются):

1. Физикальное обследование, включающее оценку любых отклонений со стороны органов и систем организма в исходный период и в любое время в ходе исследования.
2. Основные показатели жизнедеятельности оцениваются на исходном периоде, в ходе исследования и в периоде последующего наблюдения, как оговорено протоколом.
3. Оценка клинических признаков и симптомов инфекционного заболевания регистрируется на протяжении исследования.
4. Сбор данных о нежелательных явлениях. НЯ регистрируются с момента подписания пациентом информированного согласия и заключительного визита исследования, или как оговорено протоколом. Исследователь будет определять степень тяжести каждого нежелательного явления и отношение его к исследуемому препарату.
5. Если пациент прекращает получать исследуемый препарат из-за неэффективности лечения, НЯ или любой другой причины (например, отзыв информированного согласия), за пациентом должно проводиться наблюдение в течение 30 дней (или 5 периодов полувыведения исследуемого препарата) после приема последней дозы исследуемого препарата, или как оговорено протоколом.
6. Лабораторный контроль за нежелательными явлениями: развернутый общий анализ крови; общие анализы мочи, биохимический анализ крови, определение концентрации в сыворотке электролитов, глюкозы, мочевины и креатинина, биохимических показателей функции печени; исследование свертывающей системы крови;
7. ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях.
8. Применение других лабораторных и инструментальных методов исследования для контроля безопасности зависит от результатов доклинических токсикологических

исследований на животных, от сходства химического строения нового ЛС с разрешенным к применению ЛС, токсические эффекты которого уже изучены, или от предыдущего клинического опыта и оговаривается в протоколе отдельно.

13.1. Терминология

Нежелательное явление (НЯ) – это любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие или изменение текущего состояния пациента, которое возникло в ходе КИ независимо от того, рассматривается ли оно как связанное с применением исследуемого препарата или нет.

Нежелательное явление включает:

Непреднамеренное появление неблагоприятного объективного или субъективного симптома.

Клинически значимые отклонения лабораторных показателей от нормы.

Появление сопутствующего заболевания или утяжеление его течения или ухудшение основного заболевания по сравнению с исходным состоянием.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР):

Для лекарственных препаратов, находящихся на клинических исследованиях I–III фаз – это любая патологическая и непреднамеренная реакция, возникающая при приеме любой дозы исследуемого препарата, при условии, что нельзя исключить связь с его приемом.

Для разрешенных к применению лекарственных препаратов (включая КИ IV фазы) – это патологическая и непреднамеренная реакция, возникающая при приеме обычной дозы препарата, используемого для профилактики, диагностики и лечения заболевания или коррекции физиологической функции.

Неожиданное (непредсказуемое) НЯ – это реакция, сведения о природе и тяжести которой отсутствуют в брошюре исследователя или инструкции по применению препарата, и ее не ожидают, исходя из существующих знаний о свойствах препарата, то есть речь идет о неизвестной реакции на препарат.

В протоколах КИ I–III фазы описываются методы мониторинга нежелательных явлений, которые включают контроль клинической картины и лабораторных показателей. Критерии, определяющие тяжесть НЯ, должны быть стандартизованы, как и меры для установления возможной связи между этими явлениями и исследуемым ЛС.

13.2. Клинический контроль

Протокол может содержать любой из четырех клинических методов обнаружения нежелательных реакций (таблица 2).

Таблица 2

Методы клинического наблюдения за нежелательными реакциями на ЛС

Метод	Вовлеченный персонал	Рабочая нагрузка	Чувствительность	Специфичность	Выявление неожиданных реакций
Произвольное сообщение пациента	Врач	Низкая	Очень низкая	Высокая	Возможно
Общий вопрос врача о клинических событиях	Врач	Умеренная	Высокая	Низкая	Да

Метод	Вовлеченный персонал	Рабочая нагрузка	Чувствительность	Специфичность	Выявление неожиданных реакций
Вопрос, касающийся ЛС	Врач	Умеренная	Высокая	Относительно высокая	Нет
Стандартный опросник	Медсестра	Высокая	Высокая	Низкая	Нет

От выбранного метода или методов зависит специфичность и чувствительность выявления НЯ. Эти методы наблюдения включают: 1) регистрацию исследователями всех симптомов, о которых сообщает больной; 2) активный опрос пациентов исследователями на предмет выявления НЯ с использованием вопросов общего характера, например: «Что изменилось в состоянии Вашего здоровья с момента последнего визита в клинику?»; 3) использование исследователями стандартизованных наборов вопросов, относящихся к исследуемому ЛС, через промежутки времени, определенные протоколом. В зависимости от коммуникабельности больного эти вопросы могут быть заданы одним из членов исследовательской группы или представлены в опроснике, заполняемом самим больным; 4) использование исследователем и соисследователями устных или письменных стандартизованных опросников.

13.3. Лабораторный контроль НЯ и инструментальные методы исследования

Все лабораторные тесты и инструментальные методы исследования, результаты которых отклонились в клинически значимой степени от нормальной величины после применения исследуемого препарата, следует повторять, и исследователь должен продолжать наблюдение в соответствии с медицинскими показаниями, пока величины не вернуться к исходному уровню, или пока состояние не стабилизируется. Если лабораторные показатели/результаты инструментальных методов исследования не возвращаются к норме или к исходному уровню в течение существенного промежутка времени, необходимо выяснить этиологию данного явления и сообщить спонсору. Все клинически значимые отклонения лабораторных тестов от нормы должны регистрироваться как НЯ.

13.4. Оценка степени тяжести и серьезности нежелательных явлений

Степень тяжести НЯ является категорией, применяемой для градуировки интенсивности какого-либо явления. «Серьезным» же называют такое явление, которое соответствует одному из исходов, характерных для СНЯ. Нежелательное явление, интенсивность которого расценена как значительная, не должно смешиваться с понятием серьезного нежелательного явления (СНЯ). Термин СНЯ подразумевает значительный вред или ущерб для больного вследствие развития состояний, предусмотренных определением «серьезные нежелательные явления» (см. ниже). В то же время значительными (тяжелыми) могут быть признаны и НЯ, и СНЯ.

Серьезное нежелательное явление (СНЯ) — это любое неблагоприятное медицинское событие независимо от того, предсказуемое оно или непредсказуемое, и независимо от того, рассматривается ли оно как связанное с приемом исследуемого препарата или нет, которое привело к любому из следующих событий:

смерть;

угрожающее жизни состояние (состояние, при которых создается непосредственная угроза жизни пациента);

состояния, требующие госпитализации пациента или продлению текущей госпитализации;

приводящие к стойкой или значительной утрате трудоспособности/дееспособности; появление врожденной аномалии/порока развития;

другие важные с медицинской точки зрения события (события, которые не обязательно приводят к смерти, являются угрожающими жизни или требуют госпитализации, но на основании соответствующих медицинских заключений, могут подвергать пациента риску и могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного вышеперечисленных исходов). Примеры таких событий включают аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в палате неотложной терапии или на дому, дискразия крови или судороги, которые не требуют госпитализации, развитие лекарственной зависимости, или злоупотребление препаратом.

О тяжести нежелательных явлений должен судить исследователь. Понятие «тяжесть нежелательного явления» описывает *интенсивность* НЯ, которое может иметь минимальную клиническую значимость:

Слабая. Явление, легко переносящееся пациентом, вызывающее минимальный дискомфорт и не нарушающее повседневной деятельности.

Умеренная. Явление вызывает дискомфорт, нарушающее обычную повседневную деятельность и требующее назначения дополнительного обследования и лечения.

Выраженная (значительная, тяжелая). Явление, вынуждающее прекратить обычную повседневную деятельность. Обязательные диагностические и лечебные мероприятия.

13.5. Связь наблюдаемых нежелательных явлений с исследуемым препаратом

Чтобы установить причину нежелательного явления, необходимо изучить такие факторы, как время возникновения, развитие, скорость его исчезновения, если прием исследуемого ЛС прекращен, а также определить возможность того, что НЯ вызвано другим ЛС.

Причинно-следственная связь между НЯ и препаратом должна быть определена исследователем. Крайне желательно во всех случаях оперировать только стандартными категориями четко обозначенными исследователем. Реакции могут быть классифицированы следующим образом:

Определенно (достоверно) связано: НЯ, включая отклонения лабораторных показателей, имеющее четкую временную связь с приемом препарата, которое не может быть объяснено сопутствующим заболеванием или приемом других препаратов. Имеется клинически убедительный ответ на отмену препарата и возникновение реакции на повторное введение препарата после отмены.

Вероятно связано: НЯ, включая отклонения лабораторных показателей, с приемлемой временной связью с приемом препарата, которое трудно связать с сопутствующим заболеванием или с другими препаратами и когда после отмены препарата интенсивность НЯ уменьшается.

Возможно связано: НЯ, включая отклонения лабораторных показателей, с приемлемой временной связью с приемом препарата, но которое может в равной степени объясняться сопутствующим заболеванием или приемом других препаратов. Информация о реакции на отмену препарата может отсутствовать или быть неясной.

Маловероятно (сомнительно) связано: НЯ, включая отклонения лабораторных показателей, с временной связью с назначением препарата, которая делает причинную связь маловероятной, при котором прием других препаратов или наличие сопутствующего заболевания может убедительно объяснить возникновение этого НЯ.

Определенно не связано: имеются четкие доказательства отсутствия причинной связи данного НЯ с приемом исследуемого препарата и НЯ можно полностью объяснить клиническим состоянием больного или использованием других ЛС.

При оценке связи между протоколом и/или назначением препарата исследования и НЯ следует учитывать следующее:

Временную связь между протоколом и/или введением исследуемого препарата и НЯ.
Обоснованное биологическое объяснение возможной связи.

Основное клиническое состояние пациента или сопутствующие препараты и/или терапия.

Когда применимо, исчезает ли НЯ при прекращении применения исследуемого препарата.

Когда применимо, проявляется ли НЯ снова при повторном введении исследуемого препарата.

Исследователи должны регистрировать все нежелательные явления в индивидуальной карте пациента. Кроме того, они должны представить письменное заключение о причинах нежелательных явлений в соответствии с их классификацией, особенно если эти явления относятся к серьезным. Требование извещать спонсоров о нежелательных явлениях определяется местным законодательством.

14. Мониторинг НЯ после выхода ЛС на рынок

Существует ряд моментов, по которым продолжают мониторинг за НЯ при использовании ЛС после его выхода на рынок (IV фаза исследования). Во-первых, редко встречающиеся НЯ не всегда обнаруживаются у нескольких сотен или тысяч больных, включенных в исследование, результаты которого служат основой для применения нового ЛС. Во-вторых, хотя в I–III фазах КИ у исследователя может возникнуть предположение о развитии редко встречающихся НЯ, выявить причинные связи, определить тяжесть НЯ, частоту их возникновения и связь с приемом других ЛС можно только в исследованиях на значительно большем числе больных.

14.1. Методы анализа и представления данных

14.1.1. Анализ данных (статистика)

Протокол исследования должен содержать четкую формулировку его цели, критериев включения и исключения, а также методов распределения (рандомизации) исследуемых по группам лечения. Чтобы избежать предвзятости, протокол должен включать и определение процедур слепого контроля, наблюдения, сбора и количественной оценки данных, описание методов, обеспечивающих сопоставимость переменных, относящихся к демографическим параметрам, возбудителям и прогнозу заболевания, точное определение природы контрольных групп и краткое изложение метода статистического анализа, который предполагается применить.

Процедуры, используемые для статистического анализа, должны различаться в зависимости от плана каждого протокола, типа получаемых данных и гипотез, нуждающихся в проверке.

Все статистические тесты определяются той или иной гипотезой. Цель КИ ЛС в исследованиях, в которых контролем служит плацебо или наполнитель, — продемонстрировать, что новое активное ЛС лучше, чем наполнитель или плацебо. Цель КИ с использованием активного ЛС в качестве контроля — демонстрация того, что новое активное ЛС по своей клинической активности не уступает контрольному ЛС, т. е. что реакции на применение этих двух ЛС терапевтически эквивалентны.

Анализ данных — это статистический анализ собранных в ходе исследования данных с применением методов медицинской статистики.

Анализ данных подводит итог результатов клинического исследования, отвечая на исследовательские вопросы, поставленные перед исследованием, и подтверждая либо не подтверждая верность выдвинутых гипотез, а иногда даже позволяет выдвинуть новые.

Анализ всех первоначально включенных пациентов (ИТТ-анализ, «intent-to-treat») подразумевает, что все участники исследования анализируются в соответствии с тем, к какой группе вмешательства они были отнесены, независимо от того, было проведено это вмешательство или нет. Такой анализ предпочтителен для оценки реальной эффективности, так как отражает несоблюдение назначений и изменения в лечении, что нередко имеет место в повседневной практике, а также потому, что исключение участников исследования из анализа создает риск возникновения систематической ошибки, связанной с отсевом пациентов.

Всех включенных в исследование больных называют ИТТ-популяцией, из которой, в свою очередь, могут быть сформированы популяции для различных видов анализа в зависимости от специфики исследования.

ИТТ-популяция безопасности представляет собой всех пациентов, которые были включены в исследование, даже если они не приняли ни одной дозы исследуемого препарата.

ИТТ-популяция эффективности включает в себя тех пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имеют хотя бы одно наблюдение по параметру эффективности во время активного периода лечения.

Анализ в соответствии с протоколом (РР-анализ, «per-protocol») — анализ только пациентов, которые выполнили все требования протокола.

Эффективность лечения (клиническая и микробиологическая) — число лиц, показавших известный уровень результативности лечения, который определяется числом выздоровевших (клиническая эффективность), числом исследуемых, у которых произошла полная эрадикация патогенных микроорганизмов (микробиологическая эффективность) или числом исследуемых с данным уровнем результативности, измеренным по отношению к исходному уровню с помощью рейтинговой шкалы.

14.1.2. Размер выборки и статистическая оценка

На размер выборки влияют дисперсия основной переменной эффективности, величина клинической разницы, которая подлежит анализу, уровень и мощность статистического теста и организация исследования. Кроме того, КИ с активным контролем требуют в 2–3 раза больше подлежащих оценке испытуемых, чем КИ с плацебо-контролем. Методы расчета размера выборки изложены во многих руководствах по статистике. Кроме того, рассчитать размер выборки позволяет ряд компьютерных программ, которые также могут быть использованы для анализа чувствительности.

Обычно необходимый размер выборки рассчитывают, исходя из предположения, что исследуемый препарат и препарат сравнения позволят получить одинаковую частоту выздоровления. Это делают, чтобы убедиться, насколько окончательные заключения чувствительны к нарушениям частоты эффективности лечения, размеру целевой выборки и совместным изменениям этих параметров. Размер выборки может потребовать увеличения, чтобы создать определенную защиту от этих нежелательных случайностей. Обеспечить включение в исследование достаточного числа лиц, подлежащих оценке, чтобы подкрепить заявление об эффективности испытываемого ЛС — обязанность спонсора.

14.2. Представление данных и результатов исследования

Существует несколько предлагаемых форматов представления данных и информации. Спонсор должен представить на рассмотрение как минимум следующие таблицы:

таблицы исходных данных, включающие всех рандомизированных лиц, перечисленных по центрам и показаниям, с датой рандомизации (включения в исследование), местом окончательной оценки и всеми данными об эффективности, результатах лабораторных и микробиологических исследований;

таблицы потерь лиц, перечисляющие потери по центрам и показаниям, с объяснением причин исключения или «выпадения», а также указанием дат потерь по отношению к дате включения в исследование;

таблицы нежелательных реакций на ЛС, перечисляющие такие реакции по центрам и времени их возникновения по отношению к времени включения в исследование; при этом в первую очередь приводят важнейшие реакции, причиной которых, скорее всего, служит АБП, во вторую – важнейшие реакции, причиной которых, по-видимому, не служит АБП, в третью – слабые реакции, причиной которых, скорее всего, служит АБП, и, в последнюю очередь, – слабые реакции, причиной которых, по-видимому, не служит АБП;

таблицы возбудителей, включающие наименования центров, показания к назначению ЛС и исходы лечения;

промежуточные суммарные таблицы, обобщающие данные об эффективности, безопасности и нежелательных действиях ЛС.

15. Отчет о результатах исследования

В соответствии с ICH GCP, отчет о клиническом исследовании должен иметь следующую структуру.

1. Титульный лист.
2. Краткое содержание.
3. Оглавление.
4. Список сокращений и определение терминов.
5. Этические моменты проведения КИ (описывает, каким образом было получено одобрение НЭК на проведение исследования, каким этическим принципам следовали исследователи, как получали информированное согласие пациента).
6. Исследователи и административная структура исследования.
7. Введение.
8. Цели исследования.
9. План исследования (общий дизайн исследования и описание плана, обсуждение дизайна исследования, включая выбор контрольных групп, подбор пациентов, виды лечения, параметры эффективности и безопасности, обеспечение качества данных, запланированные в протоколе статистические методы и определение размера выборки, изменения в ходе исследования или запланированном анализе).
10. Исследуемые пациенты (распределение пациентов, отклонения от протокола).
11. Оценка эффективности (анализируемые наборы данных, демографические и другие исходные характеристики, оценки комплаентности, результаты эффективности и таблицы, содержащие данные по отдельным пациентам).
12. Оценка безопасности (воздействие препарата, НЯ, летальные случаи, другие серьезные и значимые НЯ, оценка лабораторных данных, основные показатели жизнедеятельности, результаты физикального осмотра и другие служащие оценке безопасности наблюдения, выводы относительно безопасности).
13. Дискуссия и общие выводы.
14. Таблицы, рисунки и графики, которые отсутствуют в тексте, но на которые в тексте есть ссылки.
15. Список литературы.
16. Приложения.

Черновик отчета проверяется группой специалистов в соответствующей области медицины, чаще всего из числа исследователей. Окончательная версия отчета должна быть подписана его авторами.

16. Заключение

Данный документ представляет собой общее руководство по планированию и проведению КИ по оценке АБП при лечении бактериальных инфекций у человека. Оценка новых АБП требует понимания эпидемиологии и клинического течения, а также современных методов диагностики и лечения бактериальных инфекций. В ходе КИ следует

принимать в расчет чувствительность микрофлоры и возможность появления резистентных микроорганизмов.

Данное руководство не ставило своей целью охватить все возможные варианты организации и методологии проведения КИ новых АБП. В то же время соблюдение принципов, представленных в данном документе, позволит всем сторонам, принимающим участие в организации и проведении КИ – организациям-разработчикам новых АБП, контрактно-исследовательским организациям, врачам-исследователям – согласовать свои действия, разрешить возникающие проблемы и провести исследование от этапа планирования до анализа и представления данных в соответствии современными принципами доказательной медицины.

ГЛАВА 14

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

СОСТАВИТЕЛИ: акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитов, д. м. н., проф. Б.В. Пинегин, д. м. н., проф. Т.В. Латышева, к. б. н. Н.Е. Суринакова

Введение

Иммуномодуляторы (ИМД) – это лекарственные средства, обладающие иммунотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы – эффективную иммунную защиту. Эти препараты действуют преимущественно на измененные параметры, понижая повышенные и повышая пониженные показатели иммунной системы. Это положение является исключительно важным, так как строгое доказательство действия ИМД на иммунную систему, проведенные в соответствии с принципами доказательной медицины, позволяют исключить из этой группы большое количество ЛС и пищевых добавок, которые авторы произвольно называют ИМД.

Иммуномодуляторы классифицируются по механизму действия и по происхождению. В первом случае их классифицируют по преимущественному эффекту на те или иные типы иммунных клеток: фагоциты, антиген-презентирующие, Т- или В-клетки. Однако следует иметь в виду, что иммуномодуляторов с исключительно селективным действием на иммунную систему не существует. Это связано с тем, что регуляция всех иммунных процессов осуществляется с помощью цитокинов, действие которых всегда является плейотропным. Поэтому можно говорить о преимущественном эффекте соответствующего ИМД на ту или иную группу клеток иммунной системы.

По происхождению ИМД подразделяют на экзогенные, эндогенные и химически чистые или синтетические. Экзогенные препараты имеют, как правило, бактериальное происхождение: пирогенал, бронхомунал, бронхо-ваксом, рибомунил, биостим и др. Эндогенные препараты подразделяют на иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных органов иммунной системы – тимуса и костного мозга: тивин, миелопид, тималин, тимоптин и др., и рекомбинантные цитокины: беталейкин и ронколейкин. К последней группе относятся и препараты интерферонов как естественные, так и рекомбинантные: лейкинферон, роферон, реальдирон и др. Химически чистые или синтезированные препараты подразделяют на вещества, полученные с помощью направленного химического синтеза – полиоксидоний; известные лечебные препараты с иммунотропными свойствами – левомизол, декарис, метилурацил; и на аналоги ИМД экзогенного или эндогенного происхождения – ликопид, иммунофан, тимоген.

1. Цели и задачи клинического исследования новых иммуномодулирующих лекарственных средств

Целью клинических исследований ИМД является доказательство клинической и иммунологической эффективности этих средств при заболеваниях иммунной системы.

Задачами клинических исследований ИМД являются:

1. Оценка переносимости доз(ы) препарата при однократном или многократном применении (обычно здоровые добровольцы).

2. Оценка безопасности и эффективности применения препаратов у больных с заболеваниями иммунной системы.
3. Отработка наиболее рациональных доз и схем применения препарата.
4. Выяснение начала и длительности действия ИМД при различных схемах применения.
5. Оценка терапевтической эффективности препарата.
6. Определение действия нового препарата на определенные звенья иммунной системы.
7. Выявление взаимодействия ИМД с другими препаратами.
8. Сравнение эффективности нового ИМД с другими, уже имеющимися в практической медицине.
9. Выявление новых эффектов и, в связи с этим, новых показаний к применению.
10. Уточнение показаний и противопоказаний к назначению ИМД.
11. Разработка показаний к применению ИМД в клинической практике.

2. Организация клинических исследований иммуномодулирующих лекарственных средств

Клинические исследования ИМД проводят в несколько фаз, как правило, в три фазы.

Цель фазы I — установить переносимость исследуемого ИМД и его терапевтическое действие. В этой фазе определяется степень безопасности нового ИМД путем установления диапазона переносимых доз, исследуется фармакокинетика, биоэквивалентность и биодоступность препарата. Более конкретно в фазе I могут оцениваться следующие показатели:

безопасность, переносимость;
 влияние на основные физиологические показатели;
 константы скорости элиминации, адсорбции и экскреции;
 пиковая концентрация в сыворотке крови;
 время для достижения максимальной концентрации;
 метаболизм и лекарственные взаимодействия;
 период полувыведения ИМД;
 связь с белками;
 сравнение лекарственных форм и доз;
 фармакокинетические и фармакодинамические показатели;
 активность.

Фаза I проводится на здоровых добровольцах. Ими могут быть лица, отвечающие следующим требованиям:

- возраст старше 21 года (кроме женщин детородного возраста);
- один и тот же доброволец может принимать участие в исследовании не чаще 1 раза в 6 месяцев;
- сохранное психическое здоровье;
- отсутствие соматических заболеваний, выраженных функциональных нарушений и физических недостатков, которые могли бы привести к неблагоприятным последствиям для добровольца, либо помешать проведению исследований, либо исказить их результаты;
- отсутствие нарушений со стороны иммунной системы (для этих целей проводят исследование крови с определением относительного и абсолютного числа лимфоцитов, Т- и В-клеток и их субпопуляций, иммунорегуляторного индекса, концентрации иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM в сыворотке крови, фагоцитарной активности лейкоцитов);
- отсутствие служебной или иной зависимости от лиц, имеющих отношение к проведению исследований и заинтересованных в их результатах. Результаты проведенных исследований в обязательном порядке заносятся в протокол клинического исследования.

При отсутствии токсических эффектов, хорошей переносимости препарата, установления диапазона переносимых доз можно переходить к следующей фазе клинических исследований.

В ходе дальнейших исследований новых ИМД дается объективная оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата, отрабатываются схемы и дозы применения препарата, определяются максимальные сроки наблюдения за больными.

Цель фазы II заключается в доказательстве клинической эффективности и безопасности нового ИМД на группе больных с нарушениями иммунной системы и в определении терапевтического уровня дозирования ЛС. Эта фаза проводится на контингенте из 100–150 больных с различными формами иммунологической недостаточности.

При проведении фазы II особую важность представляет надлежащий подбор испытуемых, заболевание которых действительно обусловлено нарушениями в иммунной системе. Обязательным условием проведения фазы II является наличие контрольной группы. При формировании групп больных необходимо учитывать такие факторы как пол, возраст, анамнез заболевания, тяжесть, продолжительность и стадию болезни, особенность заболевания, возможность воздействия различных повреждающих факторов на иммунную систему. Опытные и контрольные группы больных по указанным параметрам должны быть в пределах разумного максимально однородны. При формировании групп испытуемых следует также учитывать и факторы, влияющие на фармакологический эффект ИМД, такие как форма выпуска препарата, его биологическая доступность, пути введения, дозы, длительность лечения, комбинация с другими ЛС.

Фазу II клинических исследований целесообразно (но необязательно) разделять на фазы: IIa и IIb. Фаза IIa проводится у ограниченного числа больных в виде «пристрелочных» или «пилотных» исследований, и она предназначена для определения уровня безопасности испытуемого ИМД у данной группы больных. Эта фаза может быть проведена в виде открытого исследования.

Из лабораторных методов в этой фазе необходимо исследовать общеклинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ), анализ мочи, биохимическое исследование крови (белок и белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, холестерин, триглицериды, сахар крови).

Иммунологическое исследование крови проводится путем определения относительного и абсолютного числа лимфоцитов, Т- и В-клеток, их субпопуляций, и их соотношения, естественных киллеров, концентрации IgG, IgA, IgM, IgE в сыворотке крови, фагоцитарной активности лейкоцитов до и после окончания терапии, а также перед выпиской больного из стационара.

Для проверки отсутствия развития аутоиммунных реакций у испытуемых больных под влиянием исследуемого ИМД как в фазе IIa, так и в фазе IIb является необходимым определение в сыворотке крови ревматоидного фактора, антиядерных антител, антител к односпиральной и двухспиральной ДНК, антилейкоцитарных антител.

При повышении уровня IgE у испытуемых больных при применении исследуемого ИМД является необходимым определение в сыворотке крови антител к основным бытовым, эпидермальным, пыльцевым и микробным аллергенам.

Все перечисленные тесты лабораторного (анализ крови и мочи), иммунологического, аллергологического и общеклинического обследования являются основанием для оценки безопасности применения нового ИМД у данной категории больных. Главным же критерием безопасности любого нового ЛС, включая ИМД, является отсутствие побочных реакций.

Фаза IIb представляет собой четко регулируемые клинические исследования, проводимые для определения клинической и иммунологической эффективности и безопасности ИМД у больных с конкретным нарушением иммунной системы. Формирование групп больных в этой фазе и наблюдение за ними должно проводиться по методу случайного выбора (рандомизации), что обеспечивает сведение к минимуму различия между

группами сравнения, создает условия для корректного использования статистических тестов и препятствует субъективному влиянию на подбор групп. Из всех видов клинических исследований наиболее доказательным является «двойной слепой метод» с применением плацебо. Результаты, полученные с помощью открытого или простого «слепого» исследования, являются малоубедительными.

До начала исследования у всех групп больных, включенных в фазу IIb, проводится общелабораторное (такое же, как и в фазе IIa) развернутое иммунологическое и клиническое обследование. После проведенного лечения количество и сроки проведения этих видов обследования осуществляются в соответствии с протоколом. Рекомендуется первое иммунологическое обследование больных проводить в течение первых 5–10 дней после окончания курса лечения ИМД. Клиническое наблюдение проводится в течение всего срока пребывания больного в стационаре и в большинстве случаев целесообразно предусмотреть возможность его наблюдения в амбулаторных условиях как минимум в течение 1 года после окончания курса лечения ИМД.

Разработка критериев иммуномодулирующей терапии должна осуществляться в строгом соответствии с данными клинических проявлений болезни и иммунного статуса больного. При этом одним из основных условий должно быть четкое представление о механизме действия ИМД. Поэтому в фазе II (или IIb) клинических исследований осуществляется более тщательный анализ действия ИМД на различные звенья иммунной системы. В ходе этих исследований может проводиться оценка эффективности различных доз препарата, оценка эффективности различных доз известного ЛС по новым показателям, уточнение механизма действия нового ИМД, а также деталей при планировании дальнейшего исследования.

Для установления уровня и выраженности иммуномодулирующего эффекта проводится углубленный анализ иммунного статуса больного по показаниям с использованием комплекса расширенных тестов:

1. Оценка фагоцитоза: хемотаксиса, поглощения и внутриклеточного киллинга бактерий и дрожжей, образования активных форм кислорода и азота, экспрессии молекул адгезии и др.
2. Исследование системы комплемента.
3. Определение уровня IgG, IgA, IgM, IgE, субклассов IgG в сыворотке крови, а также в различных биологических жидкостях.
4. Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов.
5. Определение с помощью кожных проб гиперчувствительности замедленного и немедленного типов на туберкулин, антигены грибов, бытовые аллергены (при отсутствии противопоказаний).
6. Оценка пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов в тесте бласттрансформации на Т- и В-митогены и специфические антигены.
7. Оценка продукции цитокинов лейкоцитами *in vitro*: интерферона- γ и интерлейкина-4 как маркерных цитокинов Th1- и Th2-клеток соответственно, провоспалительных цитокинов типа фактора некроза опухолей- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12 и др., а также определение уровня циркулирующих цитокинов в сыворотке крови и других биологических жидкостях.
8. Определение с помощью биологического теста уровня интерферона- α и интерферона- γ в сыворотке крови и в культуре активированных лейкоцитов.
9. Иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови с помощью моноклональных антител: CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, причем обязательным является оценка экспрессии на клетках активационных молекул: CD3⁺HLA-DR\CD3⁺HLA-DR⁺, CD25, CD38, CD69, CD71, CD95 и др.
10. Оценка функциональной активности естественных киллеров в цитотоксическом тесте.
11. Серологическое и генное HLA-типирование.

Выбор и набор тестов оценки иммунной системы в каждом отдельном случае диктуется конкретной иммунопатологией, природой ИМД и преимущественным его действием на различные звенья иммунной системы человека. Целесообразно использовать наиболее информативные показатели оценки иммунной системы, от изменения которых и зависит развитие данного заболевания. Так, при клиническом исследовании нового ИМД в комплексной терапии хронических вирусных инфекций является обязательным определение интерферонного статуса больного, количественная и функциональная оценка системы естественных киллеров. При клиническом исследовании нового ИМД в комплексной терапии хронических гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей важным является всестороннее изучение функциональной активности фагоцитарной системы. При клиническом исследовании новых ИМД в комплексной терапии хронических воспалительных процессов слизистых бронхо-легочного аппарата, желудочно-кишечного и урогенитального трактов определение иммуноглобулинов, специфических антител или цитокинов в секретах слизистых оболочек бывает значительно более информативным, чем определение этих показателей в сыворотке крови.

Так же как и в фазе IIb данные лабораторного, иммунологического, включая оценку аутоиммунитета, аллергологического и общеклинического обследования, являются основанием для оценки эффективности и безопасности применения нового ИМД у данной категории больных.

Целью фазы III является проведение тщательно контролируемых клинических исследований нового ИМД в условиях, близких к применению в широкой клинической практике для определения безопасности, клинической и иммунологической его эффективности. Эта фаза проводится на больших (200–500 человек) группах больных с различными формами иммунологической недостаточности. Исследование так же, как в предыдущей фазе, является рандомизированным, плацебо-контролируемым и осуществляется в виде двойного «слепого» метода. В дополнение к плацебо-контролируемым исследованиям является целесообразным, но необязательным, проведение сравнительного исследования изучаемого препарата и существующего на рынке ИМД из сходной по механизму действия группы ЛС.

Данные фазы III, дополненные результатами предыдущих фаз, в виде отчета представляются в регулирующие органы для получения разрешения на медицинское применение изучаемого ИМД для применения его в комплексной терапии заболеваний иммунной системы.

3. Показания и противопоказания при применении иммуномодулирующих препаратов

Показаниями к назначению ИМД являются заболевания иммунной системы, которые можно условно подразделить на три большие группы: аллергические, аутоиммунные и иммунодефициты. Иммунодефицита в свою очередь подразделяют на первичные, приобретенные (ВИЧ-инфекция) и вторичные.

Главным показанием к применению ИМД являются вторичные иммунодефициты, проявляющиеся в виде хронических, часто рецидивирующих, вялотекущих, трудно поддающихся лечению традиционными средствами инфекционно-воспалительных процессов любой локализации (кожи и мягких тканей, слизистых оболочек желудочно-кишечного, бронхо-легочного и урогенитального трактов, глаз, нервной системы) как сопровождающиеся, так и не сопровождающиеся изменениями показателей иммунного статуса при применении стандартных тестов его оценки, используемых в данном лечебно-профилактическом учреждении.

При ВИЧ-инфекции ИМД могут включаться в комплексное лечение инфекционно-воспалительных процессов бронхо-легочного и желудочно-кишечного трактов, вызываемых условно-патогенной или оппортунистической микрофлорой.

При первичных иммунодефицитах ИМД могут назначаться с целью повышения функциональной активности нормального компонента иммунной системы с целью купирования «плохой» работы дефектного звена. Например, при иммунодефицитах антителообразования могут применяться препараты, стимулирующие фагоцитарную активность, что в ряде случаев дает хороший клинический эффект.

ИМД могут применяться при инфекционных заболеваниях, склонных к длительному хроническому течению, например, при туберкулезе, бруцеллезе и др.

Показанием к применению ИМД при аллергических и аутоиммунных процессах является наличие у больных сопутствующей вторичной иммунологической недостаточности, проявляющейся в повышенной инфекционной заболеваемости.

Возможным показанием к применению ИМД при аллергических и аутоиммунных заболеваниях является назначение препаратов, вызывающих изменение продукции цитокинов: при аллергических процессах с набора цитокинов Тп2-профиля на цитокины ТН1-профиля, при органических аутоиммунных заболеваниях с цитокинов ТМ-профиля на цитокины Тп2-профиля. В частности, одним из механизмов положительного клинического действия аллерген-специфической иммунотерапии при аллергических заболеваниях является сдвиг Т-хелперов в сторону ТМ-клеток.

Абсолютным противопоказанием к назначению ИМД служит индивидуальная непереносимость. Относительным противопоказанием является беременность.

4. Побочные эффекты иммуномодулирующих лекарственных средств

Многолетний опыт клинической работы показывает хорошую переносимость больными ИМД. Серьезных побочных реакций при их применении у больных с различными нарушениями иммунитета не отмечается. При назначении ИМД бактериального происхождения возможным является развитие пирогенных реакций, как правило кратковременных. У отдельных больных рекомбинантные цитокины (беталейкин, интерфероны и др.) вызывают помимо кратковременного повышения температуры тела, общее недомогание, озноб, головную боль. Указанные эффекты не являются противопоказанием для проведения курса лечения препаратом.

5. Взаимодействие

По литературным данным и результатам наших исследований в настоящее время не зарегистрировано отрицательного взаимодействия ИМД при применении их с другими ЛС.

ИМД, как правило, назначаются в комплексном лечении больных с различными формами иммунологической недостаточности, проявляющейся в первую очередь в виде повышенной инфекционной заболеваемости. Одновременное применение ИМД с антибактериальными, противогрибковыми или противовирусными средствами позволяет значительно быстрее добиться клинического эффекта. При одновременном назначении антимикробного средства и ИМД достигается более быстрая элиминация возбудителя из организма за счет их синергического взаимодействия: антимикробное средство убивает или подавляет функциональную активность возбудителя, а ИМД повышает подавленную иммунологическую реактивность, от которой в конечном итоге зависит полное очищение внутренней среды организма от микробов.

Помимо антимикробных средств такие ИМД как полиоксидоний, ликопид, иммуфан хорошо взаимодействуют с интерферонами и индукторами интерферонов.

6. Критерии включения больных

Основными критериями отбора больных для исследования новых ИМД являются показания и противопоказания, побочные эффекты и взаимодействия, указанные в инструкции по клиническому исследованию данного ЛС и многочисленных научных данных в литературных источниках:

мужчины и женщины;
 возраст от 18 до 65 лет;
 больные с хроническими непрерывно рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями различной локализации;
 женщины детородного возраста могут быть включены в исследование при наличии адекватной контрацепции;
 письменное «Информированное согласие» (после получения устной и письменной информации) должно быть получено от каждого пациента до включения в исследование.

Рандомизация больных и формирование групп сравнения

Рандомизация или распределение пациентов по группам методом случайного отбора обеспечивает при проведении клинических исследований новых ИМД сведение к минимуму различий между группами сравнения, создает условия для корректного использования статистических тестов, а также препятствует субъективному влиянию на подбор групп.

Контрольные группы могут быть разделены на несколько типов:

1. Применение плацебо.
2. Применение другого препарата.
3. Группа без лечения.
4. Применение других доз того же препарата.
5. Применение обычного курса лечения.
6. Сравнение с эффективностью предыдущей терапии у той же группы больных.
7. Сравнение с данными, полученными у других пациентов.

Наиболее высокоинформативным при оценке эффективности ИМД является «двойное слепое» рандомизированное исследование. Его проведение возможно при участии в клиническом исследовании ИМД помимо исследователя монитора (или супервайзера), назначаемого обычно спонсором. Монитор подготавливает кодовую таблицу (табл. 1), представленную в качестве образца ниже, где случайным образом он распределяет на бумаге между больными лекарство (Л) и плацебо (П). Следующим этапом является подготовка конвертов, соответствующих числу больных. На этих конвертах Монитор ставит номер больного в соответствии с кодовой таблицей и опять-таки в соответствии с этой таблицей раскладывает по конвертам лекарство и плацебо. Конверты запечатываются и отдаются исследователю, а кодовая таблица должна храниться в сейфе у Монитора. Ни исследователь, ни больной не знают, какое вещество находится в конверте («двойное слепое» рандомизированное исследование). Помимо конвертов с лекарством и плацебо является целесообразным заготовка аналогичного числа конвертов, содержащих информацию о том, что получает данный конкретный больной: лекарство или плацебо. Конверты запечатываются, на них ставится номер

Таблица 1

Схема двойного слепого исследования

№ больного	Л	П
1	+	-
2	+	-
3	-	+
4	-	+
5	+	-
	-	+

№ больного	Л	П
7	-	+
8	+	-
9	-	+
10	+	-

больного и они отдаются исследователю. При развитии серьезных побочных реакций исследователь имеет право вскрыть конверт, содержащий информацию о данном больном. Если окажется, что этот больной получал плацебо, то побочная реакция не связана с действием лекарства и исследователь, не нарушив принципа «двойного слепого» исследования, может продолжать клинические исследования.

7. Критерии невключения пациентов из исследования

Основными критериями исключения больных являются противопоказания, побочные эффекты и взаимодействия, указанные в инструкции по клиническому исследованию данного ЛС и многочисленных научных данных в литературных источниках:

- беременность;
- период грудного вскармливания;
- участие в клиническом исследовании в течение последних 30 дней;
- одновременное участие в другом клиническом исследовании;
- женщины детородного возраста с неадекватной контрацепцией;
- лица, злоупотребляющие алкоголем, с лекарственной или наркотической зависимостью, и больные с неврастенией;
- наличие психических заболеваний, которые, по мнению исследователя, могут неблагоприятно повлиять на оценку исследования;
- наличие сопутствующих заболеваний (онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания, выраженная почечно-печеночная недостаточность).

8. Оценка эффективности

Критериями эффективности нового ИМД являются данные клинического и иммунологического исследования. Критериями клинической эффективности действия ИМД являются следующие параметры:

1. Сокращение сроков обострения процесса и сроков госпитализации больного в стационаре.
2. Наличие признаков клинической ремиссии, характеризующейся исчезновением или уменьшением клинической симптоматики болезни.
3. Положительная динамика клинической симптоматики.
4. Нормализация объективных признаков заболевания.
5. Уменьшение рецидивов заболевания и изменение характера обострений заболевания.

Все перечисленные параметры целесообразно оценить числовыми значениями и сопоставить с таковыми в группе больных, получавших плацебо. Данные о клинической эффективности, полученные от опытной и контрольной групп, должны быть обработаны с помощью параметрических или непараметрических статистических методов и испытуемый ИМД может считаться эффективным при наличии значимой разницы между опытной и контрольной группой.

Так как основным контингентом для клинических исследований новых ИМД являются больные со вторичной иммунологической недостаточностью, проявляющейся прежде всего в рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессах любых локали-

заций, то главным эффектом в оценке эффективности применения ИМД в комплексной терапии этих заболеваний будет продолжительность ремиссии. Чем больше продолжительность ремиссии после проведенного комплексного лечения, тем эффективнее восстановлена с помощью ИМД функциональная активность иммунной системы. Продолжительность ремиссии является определяющим фактором при оценке эффективности лечения хронических заболеваний бронхо-легочного аппарата, желудочно-кишечного и урогенитального трактов, при рецидивирующих бактериальных и вирусных поражениях кожи и слизистых оболочек. Так например, при лечении хронических обструктивных болезней легких эффективным может считаться только тот ИМД, который дает продолжительность ремиссии не менее 7 месяцев.

Поэтому при оценке результатов клинических исследований нового ИМД особое внимание необходимо уделять его эффективности не только в процессе лечения, но и в ближайшие 7 месяцев после окончания терапии, а также в отдаленные сроки, — через 12 и 24 месяца после окончания лечения. Отдаленные сроки наблюдения важны для определения возможности повышенного развития у больных опытной группы аутоиммунных или аллергических процессов. При оценке отдаленных результатов необязательно проводить расширенное иммунологическое исследование, достаточно исследовать показатели тех звеньев иммунной системы, на которые направлено действие исследуемого препарата. Иммунологический контроль необходимо осуществлять до и сразу после окончания лечения, а также через 1, 3, 12 месяцев.

Критериями иммунологической эффективности действия ИМД являются восстановление нарушенных параметров иммунитета. Однако преобладающей в оценке эффективности применения ИМД должна быть его клиническая эффективность, доказанная в сравнении с группой плацебо. Изменение только иммунологических параметров без значимого улучшения клинической картины не может считаться доказательством эффективности действия ИМД. В качестве примера приводим данные оценки клинической эффективности ИМД полиоксидония в комплексном лечении туберкулеза легких (таблица 2).

Результаты клинической эффективности в опытной и контрольной группах больных туберкулезом сравнивали с помощью двустороннего точного критерия Фишера. На основании таких ведущих в клинической картине туберкулеза признаков как ликвидация интоксикации, рассасывание инфильтрации и закрытие очагов распада полиоксидоний показал значимое различие по сравнению с контрольной группой, получавшей только одни антибиотики. Параллельно с этим наблюдалось и улучшение иммунологических параметров, частично представленных в таблице 2. Все эти данные явились основанием для включения туберкулеза легких в Инструкцию по медицинскому применению препарата полиоксидоний, утвержденную Фармакологическим комитетом Минздрава России.

Приведенный пример показывает необходимость тщательного отбора клинических критериев для оценки эффективности применения ИМД. Каждая нозологическая единица может иметь свои критерии. Важно, чтобы они были максимально информативными и отражали главные особенности этиопатогенеза заболевания.

Таблица 2

Оценка клинической эффективности полиоксидония в комплексном лечении больных с туберкулезом легких

Клинический показатель	Степень выраженности эффекта	Частота (%) признака у больных, получавших	
		антибиотики и полиоксидоний	только антибиотики
Ликвидация интоксикации	Полная	93,8	55,0*
	Частичная	6,2	25,0

Клинический показатель	Степень выраженности эффекта	Частота (%) признака у больных, получавших	
		Рассасывание ин- фильтрата	значительное частич- ное без динамики
Закрытие очагов деструкции	полное уменьшение сохранение	47,1 52,9 0	19,0** 33,3 47,7*

9. Оценка безопасности

Побочная реакция — любая нежелательная лекарственная реакция, возникающая при применении обычных доз ИМД препарата, назначенного с целью профилактики и лечения иммунодефицитных состояний.

Побочные реакции могут быть серьезными и несерьезными. Первые составляют обычно угрозу для жизни больного, приводят к смерти, потере работоспособности, аномалии развития плода, возникновению опухолей, требуют длительной госпитализации. О возникновении побочных реакций необходимо немедленно сообщить по телефону, либо национальным органам контроля, либо спонсора. О несерьезных побочных реакциях необходимо сообщать в течение 10–15 дней со дня выявления. Побочные реакции регистрируются в соответствующем разделе извещения о побочных реакциях.

10. Отчет

После завершения апробации ИМД осуществляется анализ результатов исследования с последующим обобщением всего материала в заключительном отчете.

Отчет должен отражать следующие положения:

1. Название ИМД.
2. Химическое название и структурная формула.
3. Характеристика нового ИМД в сравнении с уже известными средствами аналогичного действия.
4. Особенности действия нового ИМД.
5. Лекарственная форма с указанием дозы действующего вещества.
6. Разработчик, изучавший действие ИМД.
7. Общие сведения о проведенном исследовании: количество больных, распределение по полу, возрасту, диагнозу заболевания, тяжести и особенности течения заболевания, данные о предыдущей терапии и ее эффективности.
8. Сведения о состоянии больных (до и в динамике проводимой терапии), применявшихся разовых и курсовых дозах, длительности лечения, терапевтическом воздействии препарата в сравнении с эффективностью аналогичных по действию средств, используемых в группе сравнения (результаты необходимо свести в таблицы или графики с данными статистического анализа).
9. Побочные действия и осложнения (клиническая характеристика, частота, стойкость, сроки и причины возникновения, зависимость от дозировки, способа применения и сопутствующей терапии, меры их профилактики и устранения), при наличии побочных реакций на введение препарата их необходимо указать в соответствующей графе индивидуальной регистрационной карты больного.
10. Удобство изучаемой лекарственной формы и рекомендации по ее применению.
11. Изменения, которые предполагается внести в инструкцию по медицинскому применению.
12. Преимущества и недостатки.
13. Общее заключение о терапевтической эффективности нового ИМД и его переносимости. Формулируются показания и противопоказания к применению нового ИМД

препарата. При оформлении отчета о клинических исследованиях зарубежного препарата в заключении даются рекомендации о целесообразности медицинского применения изученного средства, его закупки и возможности воспроизводства отечественной промышленностью.

Отчеты в двух экземплярах о результатах клинических исследований нового лекарственного средства составляются в виде научной статьи, результаты оценки действия препарата обрабатываются статистически и сводятся в таблицы или графики.

ГЛАВА 15

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., проф. С.Ю. Сереброва, д. м. н., проф. И.Л. Блинков, д. м. н., проф. М.В. Журавлева, к. м. н. Г.А. Белякова

По данным мировой статистики, язвенной болезнью страдают от 7 до 15% населения. Таким образом, проблемы профилактики, заболеваемости, своевременной диагностики и лечения язвенной болезни остаются актуальными, несмотря на успехи в изучении этиологии и патогенеза, а также высокой эффективности современных диагностических и лечебных мероприятий. Необходимость расширения научного поиска в данной сфере сохраняется в связи с неуклонно высокой заболеваемостью, значительным влиянием на трудоспособность, «качество жизни», риском развития серьезных осложнений, которые наблюдаются, по материалам ряда авторов, в 30% случаев.

Антисекреторные препараты являются основой базисной терапии язвенной болезни вследствие их воздействия на основное звено патогенеза заболевания, – внутрижелудочную кислотопродукцию, а также способности повышать активность антибактериальных препаратов в отношении *H.pylori*. Ингибиторы протонной помпы (H^+/K^+ -АТФазы) – наиболее современные и эффективные препараты – блокаторы желудочной кислотопродукции, представляющие интерес в связи высокой эффективностью, сравнительно высокой безопасностью и с хорошим потенциалом для их повышения.

1. Физиологические аспекты кислотообразования в желудке

В 1910 году было сформулировано положение «без кислоты нет язвы», и это старое правило Шварца не потеряло актуальности по сей день. Однако агрессивность желудочного сока физиологична, и нормальная слизистая оболочка желудка резистентна к его воздействию. HCl активирует пепсиноген, создает необходимый для функционирования желудочных протеаз уровень pH. Соляная кислота способствует набуханию белковых коллоидов пищи, регулирует секрецию и моторику желудка, желчного пузыря, оказывает бактерицидный эффект. С другой стороны, HCl – агрессивный химический агент для слизистых оболочек пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Гиперсекрецию HCl называют основной причиной воспаления, развития эрозий и язв, а процесс обратной диффузии ионов водорода – ключевым в снижении резистентности слизистой оболочки.

Ответственны за образование соляной кислоты париетальные клетки, основная масса которых находится в железах слизистой оболочки дна и тела желудка. Там же локалируются главные клетки, синтезирующие пепсиноген (неактивный предшественник пепсина). На апикальной мембране париетальной клетки находится фермент, обменивающий протоны на K^+ с выделением первых в окружающую среду, – так называемая протонная помпа (H^+/K^+ -АТФаза). Фермент состоит из α -субъединицы (полипептид с молекулярной массой около 100 кДа), и β -субъединицы (гликопротеид с невыясненной функцией с молекулярной массой 50-60 кДа). 5 трансмембранных петель молекулы α -субъединицы формируют ионный канал и большой цитоплазматический домен с активным центром энзима.

H^+/K^+ -АТФаза образуется в тубуловезикулах (система везикулярных и коротких тубулярных образований) париетальных клеток. При активации происходит мембран-

ная перестройка: опустошаются тубуловезикулы, расширяется площадь мембран апикальной поверхности, секреторных канальцев, увеличиваются микроворсинки. Однако механизмы данной морфологической трансформации изучены недостаточно. Молекулы фермента, накапливающиеся в тубуловезикулах, при активации париетальной клетки встраиваются в мембрану апикальной поверхности и секреторных канальцев. Agnew В.Ж. с соавт. (1999) описали промежуточные структуры, – вакуоли апикальной мембраны, в которые при активации перемещаются молекулы H^+/K^+ -АТФазы. В отличие от тубуловезикул, в них содержатся ионы калия, необходимые для активации протонной помпы, и именно здесь начинается образование HCl.

Иерархия в системе регуляции желудочной кислотопродукции сложна. С базолатеральной мембраной связаны три клинически значимых типа рецепторов, которые при воздействии на них соответствующих медиаторов активируют процесс образования HCl: ацетилхолиновые, гистаминовые и гастриновые. Многими исследователями выдвинута теория о том, что у разных пациентов преобладает или нервно-рефлекторный, или гуморальный механизм стимуляции кислотопродукции (соответственно, холинергический или гистаминергический тип рецепции обкладочных клеток желудка).

Основными стимуляторами кислотопродукции, таким образом, являются ацетилхолин, гистамин и гастрин. Ацетилхолин передает сигнал с *N.vagus* париетальным клеткам через M_3 -рецепторы. Гистамин – паракринный агент, синтезируемый ECL-клетками, расположенными рядом с париетальными. Некоторое количество гистамина, участвующего в иммунологических реакциях, синтезируется тучными клетками слизистой оболочки желудка.

В основе продукции и транспорта H^+ лежат реакции фосфорилирования-дефосфорилирования ферментных белков, контролируемые протеинкиназами и иницируемые первичными и вторичными химическими посредниками, цикл Кребса и дыхательная цепь митохондрий, переносящая H^+ , H^+/K^+ -АТФаза секреторной мембраны (протонная помпа), перекачивающая H^+ в просвет желез. Механизмы трансмембранной передачи сигнала от рецепторов ацетилхолина, гистамина и гастрина различные. Считается, что узнающая часть H_2 -рецепторов сопряжена через G-протеин с мембранной аденилатциклазой. Вторичным внутриклеточным медиатором H_2 -рецепторного сигнала является цАМФ, активирующий цАМФ-зависимые протеинкиназы, которые осуществляют фосфорилирование соответствующих регуляторных белков. Гастриновые и м-холиновые рецепторы активируют фосфолипазу C – фермент, гидролизующий фосфоинозитиды липидного слоя мембраны. В результате образуется инозитолтрифосфат, вызывающий выход Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума, при этом концентрация Ca^{2+} внутри клетки возрастает. Второй продукт реакции, – диацилглицерол, вместе с Ca^{2+} активирует протеинкиназу C, которая фосфорилирует белки-мишени, влияя на их функциональную активность. Кроме того, при связывании гастрина и ацетилхолина с рецепторами повышается внутриклеточный уровень цГМФ, ускоряется цГМФ-зависимое фосфорилирование белков. Одной из мишеней цАМФ-зависимых протеинкиназ служит Cl⁻-канал. Его фосфорилирование приводит к увеличению проводимости. Таким образом, устраняется лимитирующая стадия в процессе секреции соляной кислоты. Ионы Cl⁻ попадают в клетку через базолатеральную мембрану при участии HCO_3^-/Cl^- – обменника, а ионы HCO_3^- образуются в клетке за счет работы карбоангидразы.

Роль ЦНС и периферической нервной системы в регуляции кислотообразования заключается в приеме информации о химическом составе химуса желудка и тонкой кишки, в развитии рефлекторного ответа, контроле взаимодействия органов и систем, управляющих метаболическими и пищеварительными процессами. Во время приема пищи возбуждение рецепторов зрительного, слухового, обонятельного анализаторов, полости рта, глотки и пищевода достигает различные структуры головного мозга, активирует механизмы начальной стадии секреции желудочного сока, формирует состояние «сенсор-

ного» насыщения. Висцеральная нервная система (ВНС) в значительной мере работает автономно, обладая собственной рефлекторной активностью.

Поступающая в желудок пища влияет на механо- и хеморецепторы. Слизистая оболочка фундального отдела нечувствительна к химическим стимулам и реагирует только на механические. Эпителий пилорического отдела желудка чувствителен к механическим и химическим. На сегодняшний день в доступной литературе нет единого исчерпывающего описания хеморецепции в пищеварительном тракте, так как эта функция слизистых оболочек изучена недостаточно, хотя и продемонстрирована в ряде экспериментальных работ.

Известно, что чувствительные окончания афферентных нейронов имеют катионные каналы, открывающиеся в ответ на воздействия различных биологически активных агентов, т.е. обладают плюрихимизмом [34]. Однако чувствительные окончания расположены в собственной пластинке слизистой оболочки и не контактируют с просветным содержимым желудка и тонкой кишки. Поэтому необходимо «промежуточное звено», которое было бы способно тестировать химические свойства химуса и преобразовывать информацию в сигнал, распознаваемый сенсорными нейронами. Таким звеном являются расположенные между эпителиоцитами энтероэндокринные клетки, продуцирующие различные медиаторы: серотонин, холецистокинин, секретин, соматостатин, кортикотропин-рилизинг фактор и др.

Хеморецепторную функцию связывают с утолщенными микроворсинками на апикальной поверхности эндокриноподобных клеток открытого типа, т.е. клеток, мембрана которых частично контактирует с просветом органов желудочно-кишечного тракта. Считается, что поверхность ЕС- и G-клеток, обращенная в просвет желудка и тонкой кишки, с помощью микроворсинок «тестирует» люминальное содержимое, и секретирует в ответ на химическое воздействие соответственно серотонин (5-гидрокситриптамин) или гастрин.

Эти клетки расположены в основном в пилорической и интестинальной слизистых оболочках, примыкают к нейронам, и образующийся 5-НТ влияет на рецепторы сенсорных волокон паракринно. Гастрин, синтезируемый G-клетками слизистой оболочки (меньшая часть образуется в поджелудочной железе, гипофизе), эндокринно влияет на гастриновые/холецистокининовые (ССК₂-) рецепторы на поверхности париетальных клеток. Однако доказано, что в большей степени эффект гормона реализуется через стимуляцию ССК₂-рецепторов на поверхности ЕСL-клеток с активацией синтеза и выделения гистамина. Гастрин также активизирует пролиферацию, трофические процессы в париетальных и ЕСL-клетках.

Холецистокинин выделяется из особых энтероэндокринных клеток в двенадцатиперстной кишке в ответ на наличие в просветном содержимом жиров и продуктов протеолиза. Действуя на ССК₁-рецепторы, гормон вызывает чувство насыщения, рефлекторное снижение моторики, повышение кровотока в желудке, усиливает протективные свойства слизистой оболочки. Воздействие на ССК₁-рецепторы на поверхности D-клеток приводит к высвобождению соматостатина. Секретин – продукт S-клеток проксимальных отделов тонкой кишки – стимулирует вагусные афферентные импульсы со снижением сократимости и опорожнения желудка.

Торможение секреции париетальных клеток происходит, в основном, за счет действия соматостатина, образующегося в D-клетках антрального отдела желудка. Соматостатин выделяется при снижении интралюминального рН<4 и участии SSSTR₂-рецепторов на поверхности ЕСL- и париетальных клеток. Выделение соматостатина происходит также при воздействии ацетилхолина на M₂- или M₄- рецепторы на D-клетках. Через активацию SSSTR₂-рецепторов нейронов соматостатин блокирует хеморецепторные и механорецепторные афферентные сигналы.

Кортикотропин-рилизинг фактор, выделяющийся ЕС- и иммунными клетками слизистой оболочки желудка и duodenum, повышает активность афферентных нервов. Неко-

торые биологически активные пептиды выполняют роль постганглионарных медиаторов в парасимпатическом отделе ВНС. Например, вазоактивный интестинальный полипептид, энкефалины, вещество Р угнетают секрецию желудка и поджелудочной железы. При проведении острой пробы на животных выявлен продолжительный блокирующий эффект эпидермального фактора роста (ЭФР) в отношении секреции HCl, но при хроническом его назначении базальная и стимулированная кислотопродукция усиливалась. G- и EC-клетки имеют рецепторы орексинов, – недавно описанных нейропептидов, образующихся в гипоталамусе и ВНС, регулирующих энергетический гомеостаз, отвечающих за развитие чувства голода и участвующих в передаче сигналов между органами пищеварительного тракта и ЦНС. Воздействуя на OX_2R -рецепторы на поверхности EC-клеток, орексины регулируют высвобождение 5-НТ.

Таким образом, чувствительные нейроны получают информацию о химическом составе химуса опосредованно, через паракринно действующие медиаторы энтероэндокринных клеток. Многие сенсорные волокна имеют более одного рецептивного поля, но информация собирается и передается по единственному аксону чувствительного нейрона. Продемонстрировано и прямое участие чувствительных нейронов в функционировании «тревожной системы», когда при ацидификации химуса в duodenum увеличиваются кровотоки в слизистой оболочке, толщина слизистого геля и секреция бикарбонатов.

В синапсах тонкой кишки, так же как и в ЦНС, генерируются быстрые и медленные, стимулирующие и подавляющие потенциалы. Быстрые активирующие потенциалы возникают, в основном, под действием ацетилхолина на н-холинорецепторы. Действие 5-НТ на $5-HT_3$ -рецепторы, пуриновых нуклеотидов на P_2X -пуринергические рецепторы приводит к похожему эффекту. Гистамин и 5-НТ тормозят передачу импульса в адренергических волокнах. Предполагается, что котрансмиттером, передающим сигнал в висцеральных нейронах с $5-HT_3$ рецепторами, может быть оксид азота.

В секреторных пузырьках нервных окончаний накапливаются нейропептиды, участвующие в передаче сигнала в том числе эфферентным волокнам. Таким образом, периферические окончания сенсорных нейронов могут служить «эффекторными центрами». Сенсорные нейроны передают сигнал множеству окружающих нейронов, образующих подсерозное, межмышечное (ауэрбаховское) и подслизистое нервные сплетения. Здесь же формируется эфферентный нейрональный ответ. Важными звеньями в межнейрональной передаче являются ионные каналы, активирующиеся под действием рецепторов, связанных с G-белками (формируют медленно развивающийся, но длительный импульс), и лиганд-зависимые ионные каналы (генерируют быстрый синаптический ответ). Связанными с G-белками являются рецепторы нейропептидов, гистаминовые, аденозиновые, адренергические, мускариновые и некоторые типы серотониновых рецепторов. Медиаторами лиганд-зависимых ионных каналов являются аминокислоты: ГАМК_A-рецепторы, глутамат (NMDA-рецепторы), аминокислота 3-гидрокси-5-метил-4-изоксаленпропионат (AMPA-рецепторы), АТФ (P_2X -рецепторы), глицин (глициновые рецепторы), ацетилхолин (н-холинорецепторы), 5-гидрокситриптаминовые ($5-HT_3$ -рецепторы). Часть н-холинорецепторов стимулирует в нервных окончаниях высвобождение нейропептидов. Таким образом, формируется автономная нервная система пищеварительного тракта, объединяющая в одну функциональную структуру нейрональную и эндокринно-паракринную системы.

Интегративная роль в анализе афферентных сигналов из органов пищеварительного тракта и формировании эфферентного ответа принадлежит ЦНС. Сигналы от рецепторов желудка по афферентным путям достигают гипоталамической области – вентромедиальных ядер. В результате тормозится активность латеральных ядер гипоталамуса и формируется комплекс эфферентных возбуждений, адресованных секреторным железам не только желудка, но и тонкого кишечника. Эфферентные волокна, иннервирующие желудочные железы, идут в составе блуждающего нерва (снижают тонус, увеличивают секрецию желудка) и чревного нерва (снижают секрецию желудка).

В целом избыточная продукция соляной кислоты при кислотозависимых заболеваниях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки опосредуется увеличением массы обкладочных клеток, повышением чувствительности их рецепторного аппарата к секреторным стимулам, индивидуальным усилением высвобождением гастринина в ответ на прием пищи, нарушением нейроэндокринной регуляции (усилением вагусного влияния, гиперплазией и гиперфункцией G-, ECL-клеток, продуцирующих гастрин и гистамин). Дискутируется возможная роль НР в развитии гиперсекреции соляной кислоты в желудке, так как присутствие аммиака, образуемого бактерией из мочевины, приводит к постоянной стимуляции гастринпродуцирующих и париетальных клеток.

Характеристика фармакологической группы «Ингибиторы протонной помпы»

На сегодняшний день ингибиторы протонной помпы (ИПП) – наиболее эффективная и безопасная группа препаратов, применяющихся при лечении кислотозависимых заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Механизм их действия заключается в блокаде H^+/K^+ -АТФазы, – фермента, ответственного за основной этап образования HCl. Необратимой (или длительной) блокадой энзима объясняется высокая продолжительность основного фармакодинамического эффекта ИПП, значительно превышающая время нахождения этих препаратов в крови. ИПП являются производными бензимидазола и представляют собой пролекарства, т.е. в идеале они образуют активную форму (тетрациклический сульфенамид) только в секреторных каналах париетальных клеток, просвет которых контактирует с молекулами H^+/K^+ -АТФазы.

ИПП неустойчивы в кислой среде, вероятность их проникновения из полости желудка в секреторные каналы париетальных клеток ничтожна, особенно по сравнению с транспортными возможностями микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка. Поэтому минимизация потерь при доставке неактивного вещества к париетальной клетке обеспечивает повышение эффективности этих препаратов. Защита ИПП от HCl технически решается применением кишечнорастворимых лекарственных форм, обеспечивающих высвобождение действующего вещества в щелочной среде просвета тонкой кишки. Активация ИПП заключается в последовательном протонировании пиридинового и бензимидазольного колец, имеющих различные значения рКа. В кишечнике препараты попадают в среду со значениями рН, превышающими рКа₁ пиридинового кольца любого из известных ИПП, что приводит к его протонированию. Это делает доступным протонирование бензимидазольного кольца, но скорость данной реакции будет максимальной в среде со значениями рН \leq рКа₂, что наблюдается только в секреторных каналах париетальных клеток.

Многоэтапность высвобождения – активации ИПП, различия состава, физико-химических свойств и качества кишечнорастворимых оболочек обуславливают различия фармакокинетики и клинической эффективности препаратов этой группы.

Неактивные в щелочной среде ИПП считаются относительно безопасными препаратами, хотя случаи возникновения побочных эффектов при их применении встречаются, а одна из версий происхождения нежелательных явлений говорит о возможной активации производных бензимидазола в умеренно кислых тканях.

Феномен развивающейся у ряда гастроэнтерологических больных рефрактерности к ИПП объяснить трудно, учитывая универсальность их механизма действия: предпринимались попытки объяснить данное явление полиморфизмом CYP2C19, индивидуальной неэффективностью блокады кислотопродукции, эмоциональными, психологическими расстройствами, гиперчувствительностью слизистых оболочек к соляной кислоте.

Большая часть работ, посвященных фармакокинетики и продолжительности антисекреторного эффекта ИПП, содержит данные, относящиеся к однократному их приему здоровыми лицами, или к четвертому и более дню применения у больных с кислотозависимыми заболеваниями. Трудности исследования фармакокинетики препаратов у гастроэнтерологических больных связаны с необходимостью быстрого назначения кур-

совой терапии. В промежутке времени от подтверждения обострения язвенной болезни до назначения лечения выполнить фармакокинетическое исследование сложно, а провести исследование биоэквивалентности практически невозможно. Поэтому в основном доступны данные о фармакокинетике ИПП у пациентов, не нуждающихся в срочном назначении фармакотерапии: с гастродуоденитами, эзофагитами, ремиссией язвенной болезни.

Биодоступность ИПП (в большей степени омепразола и эзомепразола) увеличивается при их повторных назначениях. Это явление объясняется тем, что при курсовом применении вследствие блокады кислотопродукции кишечнорастворимые лекарственные формы могут разрушаться раньше без деградации препаратов в кислой среде.

Блокаторы H^+/K^+ -АТФазы подвергаются метаболизму в печени, однако их метаболиты неактивны и выводятся из организма, а активные формы образуются только в секреторных канальцах париетальных клеток. Поэтому, чем меньше ИПП метаболизируется в печени, тем большее его количество достигает париетальных клеток. Большая часть омепразола метаболизируется с помощью CYP2C19 с образованием 5-гидроксиомепразола, меньшая часть – с помощью CYP3A4 с образованием омепразола сульфона. Аффинность омепразола к CYP2C19 в 10 раз выше, чем к CYP3A4. Оба метаболита превращаются в гидроксисульфон.

Существуют генетически обусловленные различия активности CYP2C19. В соответствии с вариантами генотипа CYP2C19, различают 3 группы метаболитаторов: «экстенсивные» (EM: *1/*1), «промежуточные» (IM: *1/*X) и «медленные» (PM: *X/*X) (*1 и *X – «дикий тип» и мутантный аллель соответственно). Фармакокинетика и фармакодинамика блокаторов H^+/K^+ -АТФазы будет зависеть от скорости метаболизма; концентрации ИПП и уровень защелачивания среды желудка при их применении будут более низкими у EM, чем у IM, и еще более низкими, чем у PM.

Известно, что омепразол образует 2 стереоизомера, активность которых в отношении протонной помпы одинакова. Однако взаимодействие метаболизирующего фермента и омепразола стереоселективно. S-изомер в меньшей степени (73%) метаболизируется CYP2C19, чем R-изомер (98%). Поэтому концентрация S-изомера в крови мало зависит от функциональной активности метаболизирующих систем печени и полиморфизма гена CYP2C19, что было использовано при создании препарата эзомепразол на основе S-изомера омепразола. Стереоселективная зависимость фармакокинетики от полиморфизма гена CYP2C19 была показана и для лансопразола. Метаболизм рабепразола в большей степени осуществляется неферментными путями и мало зависит от полиморфизма гена CYP2C19, хотя показано, что эта зависимость выражена у R-изомера. По другим данным, фармакокинетика рабепразола вообще не зависит от генетического полиморфизма CYP2C19.

ИПП – наиболее эффективные препараты для лечения язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, НПВС-гастропатии, синдрома Золлингера-Эллисона и других состояний, связанных с гиперсекрецией соляной кислоты в желудке. Эта группа препаратов – основа применяющихся терапевтических схем для эрадикации инфекции *H. pylori*. Стандарты антихеликобактерного лечения были установлены, в основном, благодаря клиническим исследованиям MACH1, MACH2, DUMACH, GUMACH.

Побочные эффекты ИПП наблюдаются у 1,11–17,4% больных. Наиболее часто возникают диарея (в 0,23%–7,4% случаев), тошнота (в 2,2%–2,6% случаев), метеоризм и боли в животе (в 0,11% случаев), головная боль (в 2,4%–4,2% случаев), головокружение (в 0,23%–2,5% случаев), кожные реакции (у 2% больных), в том числе зуд (у 0,07% больных). Возможно появление запоров, ухудшение зрения. При длительном применении ИПП возникает гипомagneмия. Обсуждалась возможность злокачественного перерождения секреторных тканей как следствие приема ИПП, но эти предположения не подтвердились. Пациенты – медленные метаболитаторы по CYP2C19 (в т.ч. 14,3% китайцев, 14,0% корейцев, 21,3% японцев) имеют больший риск развития токсических эффектов

ИПП. Экстенсивные метаболизеры по CYP2C19 могут быть резистентными к обычным терапевтическим дозам.

2. Цель и задачи клинических исследований новых ингибиторов протонной помпы

Целью клинических исследований новых ИПП является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности этих лекарственных средств, данных об ожидаемых побочных эффектах от применения ИПП и об эффектах взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Задачами клинического исследования ИПП являются:

1. Расширение показаний к применению ИПП в случае выявления ранее неизвестных фармакодинамических эффектов представителей данной фармакологической группы, а также в случае появления теоретических, экспериментальных и клинических предпосылок возможности использования известных фармакодинамических эффектов ИПП при лечении заболеваний, к моменту начала исследования не являющихся показаниями к назначению этих препаратов.

2. Определение переносимости и безопасности применения новых ИПП при однократном введении у здоровых добровольцев (I фаза исследований) или при курсовом применении у пациентов, имеющих показания к назначению ИПП.

3. Определение эффективности или сравнительной эффективности (в сравнении с другими препаратами), переносимости и безопасности новых ИПП при лечении и профилактике обострений заболеваний, являющихся показаниями к назначению препаратов данной фармакологической группы, либо при их применении по новым показаниям.

4. Установление или оптимизация режимов дозирования при различных клинических вариантах течения заболеваний, являющихся установленными или перспективными показаниями к назначению ИПП.

5. Изучение особенностей фармакокинетики, основного или системных фармакодинамических эффектов ИПП у больных с какими-либо генетическими, анатомическими или клинко-физиологическими особенностями, способными оказывать влияние на фармакологические параметры ИПП.

6. Установление противопоказаний к назначению нового ИПП.

7. Изучение лекарственных взаимодействий ИПП с препаратами других фармакологических групп; установление механизмов, определение клинической значимости и поиск мер профилактики этих взаимодействий.

8. Подготовка рекомендаций по возможному применению данного лекарственного средства в клинических и амбулаторных условиях; внесение изменений в проект инструкции нового ИПП в соответствии с результатами его клинического исследования.

3. Определение показаний и отбор здоровых добровольцев или пациентов для проведения исследования

Критерии включения, невключения здоровых добровольцев и досрочного прекращения участия в исследовании переносимости и безопасности новых ИПП (I фаза клинических исследований).

3.1. Критерии включения пациентов в исследование

Подписанное информированное согласие на участие в исследовании – обязательный критерий для участия пациентов в исследовании. При включении в исследование женщин с сохранной фертильностью обязательным критерием включения является отрицательный тест на беременность и согласие соблюдать адекватные методы контрацепции на протяжении всего исследования. Прочие критерии включения определяются целью, задачами исследования и избираются в зависимости от заболевания, являющегося установленным или перспективным показанием для применения ИПП, его тяжестью, фазой, стадией, проводим-

мой терапией, наличием или отсутствием осложнений, перенесенных оперативных вмешательств, сопутствующих заболеваний. При выборе критериев включения могут вводиться ограничения по демографическим и антропометрическим параметрам пациентов, устанавливаться дополнительные критерии в зависимости от наличия или отсутствия каких-либо признаков, выявляемых с применением лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также соответствия каким-либо пунктам клинических и морфологических классификаций, избранным параметрам опросников, шкал и т.д.

3.2. Критерии не включения пациентов в исследование

Наличие у пациента сопутствующей патологии из списка, который формируется для каждого клинического исследования в зависимости от его целей, задач, а также на основе анализа информации о безопасности и возможных лекарственных взаимодействиях при применении ИПП в популяциях, сходных с исследуемой по нозологическим признакам. В исследование новых ИПП не должны включаться пациенты с аллергией на активное и вспомогательные вещества, с острыми и обострением хронических заболеваний органов пищеварительной системы. В исследование не могут быть включены пациенты с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, тяжелыми хроническими заболеваниями, которые могут влиять на биодоступность, распределение, метаболизм, выведение ИПП, а также требуют применения многокомпонентной сопутствующей терапии или хирургических вмешательств. В критериях не включения должны быть обозначены злоупотребление алкоголем, наркотиками, препаратами, вызывающими психическую и физическую зависимость. Беременность и период грудного вскармливания у женщин также являются критериями не включения в исследование. Список «запрещенных препаратов», сроки, прошедшие с момента вероятного окончания пациентом участия в предыдущем исследовании, продолжительность «отмывочного периода» для ИПП устанавливаются для каждого клинического исследования в зависимости от заболевания, при котором предполагается назначение нового ИПП, его тяжести, стадии, фазы, особенностей стандартных схем лечения и т.д.

3.3. Критерии досрочного прекращения участия пациента в исследовании

Желание пациента прекратить участие в исследовании в любой момент проведения исследования (пациент не обязан объяснять исследователю причину отказа от участия в исследовании).

Пациент может быть исключен из исследования, если:

- исследователем принято решение, что пациента необходимо исключить в интересах самого добровольца;
- у пациента возникло серьезное нежелательное явление, ассоциированное с приемом ИПП.

3.4. Формирование групп

При выборе контингента больных главным условием является однородность группы (пол, возраст, способ введения или применения препарата и пр.) и достаточная ее численность (формула расчета размера выборки приводится в Протоколе исследования). Формирование основной и контрольной групп проводится с использованием одного из методов рандомизации.

3.5. Критерии оценки клинической эффективности новых ИПП

Оценка эффективности ИПП не проводится у здоровых добровольцев (I фаза клинических исследований).

3.5.1. Оценка динамики симптомов заболеваний при назначении ИПП

При оценке влияния ИПП на симптомы заболевания учитывают:

- интенсивность абдоминальных болей, их связь с приемом пищи, временем суток, периодичность возникновения болей на протяжении исследования и продолжительность

периода времени, в течение которого наблюдаются боли (если позволяет его продолжительность);

интенсивность, частота возникновения и продолжительность изжоги;

интенсивность, частота возникновения и продолжительность тошноты, рвоты;

интенсивность, частота возникновения отрыжки воздухом, кислым или горьким содержанием;

интенсивность, частота возникновения и продолжительность ощущения вздутия живота;

потребность в применении ИПП (в случае их назначения в режиме «по требованию») или препаратов «скорой помощи» (антацидов и т.д.);

наличие аппетита, характер изменений стула и т.д.

Сравнительная оценка интенсивности симптомов до и на фоне применения нового ИПП может проводиться с применением визуально-аналоговой шкалы, опросников (например, русскоязычной версии опросника GSRS).

3.5.2. Оценка влияния ИПП на качество жизни пациентов

Оценка влияния ИПП на качество жизни может проводиться на основании данных применения визуально-аналоговой шкалы или опросников (например, русскоязычной версии опросника SF-36).

4. Данные инструментальных методов диагностики в оценке клинической эффективности ИПП

Инструментальные методы диагностики избираются, исходя из целей и задач исследования, и позволяют:

Подтвердить наличие обострения, реконвалесценции или ремиссии заболевания, на основании чего проводится объективная оценка частоты, периодичности и продолжительности различных фаз заболевания на фоне применения новых ИПП.

Оценить характер поражения слизистых оболочек пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, выявить дефекты слизистых оболочек (язвы, эрозии), оценить скорость их заживления.

Оценить интенсивность желудочной кислотопродукции на фоне применения новых ИПП, уровни pH на различных участках слизистых оболочек пищеварительного тракта.

Оценить влияние новых ИПП на электрическую активность органов пищеварительного тракта.

Подтвердить эрадикацию при применении новых ИПП в составе комплексной терапии при инфекции *H. pylori* и т.д.

5. Оценка безопасности нового ИПП

Наиболее частыми побочными эффектами ИПП, возникновение которых возможно при проведении клинического исследования нового ИПП, являются диарея, тошнота, метеоризм, боли в животе, головная боль, головокружение, аллергические реакции. Возможно появление запоров, ухудшение зрения, гипомагнемия. С целью оценки безопасности применения новых ИПП проводят контроль параметров электрокардиограммы, показателей общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи. При проведении исследования регистрируются все нежелательные явления, клинически значимые изменения данных лабораторных и инструментальных методов исследования, которые оцениваются по общепринятым стандартам.

ГЛАВА 16

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., проф. Р.М. Балабанова, д. м. н., проф. М.В. Журавлева, д. м. н. А.Н. Богданов, к. м. н. Д.В. Горячев, к. м. н., доцент Е.А. Сокова

Введение

Настоящие методические рекомендации являются частью общей программы по разработке и совершенствованию методических подходов к выполнению клинических исследований лекарственных средств из различных фармакотерапевтических групп. Информация методических рекомендаций по проведению клинических исследований лекарственных средств у больных с ревматоидным артритом представлена в виде алгоритма, позволяющего врачу-исследователю четко верифицировать диагноз заболевания на основании клинических, параклинических (рентгенологические и прочие методы визуализации), лабораторных критериев, а также провести объективную оценку клинической эффективности и безопасности новых лекарственных средств при лечении этих пациентов.

Методические рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных средств для лечения больных с ревматоидным артритом составлены в соответствии со стандартным дизайном протоколов клинического исследования новых лекарственных средств.

1. Цели и задачи клинического исследования

Целью исследования является изучение безопасности и/или эффективности лекарственных препаратов при лечении и профилактике прогрессирования ревматоидного артрита в сравнении с известными противовоспалительными и базисными препаратами.

Задачи исследования:

выявление или подтверждение клинической эффективности и фармакодинамических свойств лекарственных препаратов у больных с ревматоидным артритом;

оценка эффективности лекарственного препарата у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинико-иммунологической характеристики заболевания, степени активности, функциональной способности больного;

изучение всасывания, распределения, биотрансформации и выведения лекарственных препаратов у больных с ревматоидным артритом;

выявление или подтверждение побочных эффектов и выработка мер по их устранению и предупреждению;

уточнение показаний и противопоказаний к назначению изучаемого препарата, а также разработка рекомендаций по его использованию в лечебной практике.

2. Методологическая часть

2.1. Характеристика исследования (дизайн исследования)

1. Определить основные и второстепенные показатели оценки эффективности нового лекарственного препарата у больных с ревматоидным артритом.

2. Четко представить вид исследования (напр., двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельный дизайн); стадии исследования.
3. Рандомизация больных.
4. Характеристика исследуемого препарата (дозировка, схема применения).
5. Определить длительность участия больных с ревматоидным артритом в исследовании, продолжительность всех этапов исследования, включая период последующего наблюдения.
6. Определить условия прекращения или прерывания исследования.

2.2. Характеристика патологии

Ревматоидный артрит — хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу симметричного прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита.

2.2.1. Классификация ревматоидного артрита (РА)

Рабочая характеристика РА:

Клинико-иммунологическая характеристика:

1. Серопозитивный РА:
полиартрит;
ревматоидный васкулит (дигитальный артериит, хронические язвы кожи, синдром Рейно, капилляриты и др.);
ревматоидные узлы;
полинейропатия;
ревматоидная болезнь легких;
синдром Фелти.

2. Серонегативный РА:

- полиартрит;
синдром Стилла взрослых.

Степень активности:

- 0 – ремиссия;
- I – низкая;
- II – средняя;
- III – высокая.

Рентгенологическая стадия:

1. Околосуставной остеопороз.
2. Остеопороз + сужение суставной щели, кисты.
3. Остеопороз + сужение суставной щели, множественные узурсы.
4. Остеопороз + костные анкилозы.

Функциональная способность больного, степень:

1. Сохранена (выполнение жизненно важных манипуляций осуществляется без труда).
2. Ограничена (то же с трудом).
3. Утрачена (то же с посторонней помощью).

2.2.2. Критерии диагностики

2.2.2.1. Признаки вероятного РА

Продром:

- связь с перенесенной острой инфекцией, травмой, стрессом, периодом физиологической перестройки (климакс);
недомогание, утомляемость, потеря веса, субфебрилитет;

артралгии, затруднение сжатия кисти, положительный «симптом сжатия» кисти, стопы;

утренняя скованность;

ускорение СОЭ, повышенный уровень реактивного белка.

2.2.2.2. Диагностические критерии РА

Характер суставного синдрома:

симметричность поражения суставов (боль и/или припухание);

артрит одной из суставных зон (проксимальные межфаланговые суставы II–IV, пястно-фаланговые, лучезапястные, мелкие суставы стоп II–V);

скованность в утренние часы более 60 мин.;

наличие подкожных ревматоидных узлов (чаще разгибательной поверхности локтя).

*Суставы исключения: дистальные межфаланговые, мизинца, позвоночника (кроме I шейного).

Внесуставные признаки:

капилляриты ладонные, подошвенные;

дигитальный артериит;

язвенно-некротический васкулит;

ливедоваскулит;

мышечная атрофия;

полинейропатия двигательная и/или чувствительная;

эписклерит;

сплено-гепатомегалия.

Лабораторные показатели:

анемия;

ускорение СОЭ;

повышенный уровень С-реактивного белка;

РФ (латекс-тест $\geq 1:40$);

тромбоцитоз;

АНФ.

2.2.2.3. Осмотр больного

А. Поражение кожных покровов:

гиперемия дистальных отделов кистей, тенора, гипотенора, подошв;

наличие подкожных узелков;

экхимозы;

гиперпигментация кожи в нижней трети голени;

язвенно-некротические изменения.

Б. Изменения костно-мышечной системы.

симметричность деформации (припухлости) суставов;

деформация (подвывихи) суставов;

ульнарная девиация кисти, стопы;

атрофия межкостных мышц.

В. Система дыхания:

экссудативный плеврит (редко).

Г. Сердечно-сосудистая система:

наличие шумов, изменение тона, ритма;

признаки сердечной недостаточности (редко).

Д. Желудочно-кишечный тракт:

диспепсия, боль в эпигастрии (ЭГДС).

Е. Поражение периферической нервной системы:

снижение тактильной, болевой, температурной чувствительности;
слабость в конечностях;
если движения в конечностях.
Ж. Степень поражения глаз:
есть ли покраснение склеры;
отмечается ли сухость, жжение, ощущение инородного тела, светобоязнь, снижение слезотечения.

2.2.2.4. Лабораторная диагностика ревматоидного артрита

1. Клинический анализ крови:
степень тяжести анемии;
выраженность тромбоцитоза;
ускорение СОЭ;
лейкопения.
2. Биохимическое исследование крови:
содержание острофазовых белков, аминотрансфераз;
содержание гликопротеинов.
3. Иммунологическое исследование крови:
РФ+;
изменения иммуноглобулинов;
наличие антинуклеарных антител.
4. Исследование синовиальной жидкости:
наличие типичных изменений: рагоцитов, повышения уровня С-реактивного белка, РФ, цитоз (нейтрофилез), снижение уровня глюкозы.
5. Общий анализ мочи (обратить внимание на осадок мочи, протеинурию).

2.2.2.5. Инструментальная диагностика

1. Рентгенологическое исследование суставов для оценки степени рентгенологических изменений.
2. Оценить внесуставные проявления РА по данным:
желудочная секреция;
ЭГДС;
ректороманоскопию — при поражении ЖКТ;
рентгенологическое исследование органов грудной полости;
ЭКГ;
ФКГ;
ЭХО-кардиография;
консультация окулиста и специальные методы исследования (осмотр глазного дна, исследование с помощью щелевой лампы, тест Ширмера и др.) при поражении глаз;
гистологическое исследование биоптатов тканей на амилоидоз (слизистая оболочка прямой кишки, слизистая оболочка десны, подкожная жировая клетчатка брюшной стенки).

2.2.2.6. Сформулировать развернутый клинический диагноз

В соответствии с основными рубриками рабочей классификации РА:
клинико-иммунологическая характеристика;
степень активности;
рентгенологическая стадия;
функциональная способность больного;
наличие внесуставных проявлений болезни.

2.2.2.7. Критерии включения

В исследование включаются больные с верифицированным диагнозом — ревматоидный артрит.

Больные, подписавшие информированное согласие.

Женщины детородного возраста могут участвовать в исследовании только, если они имеют отрицательный тест на беременность и согласны придерживаться адекватных методов контрацепции.

2.2.2.8. Критерии исключения

по требованию больного или его родственников;
в связи с нежелательными явлениями или сопутствующими заболеваниями;
при клинической неэффективности препарата;
если больной после включения в исследование признан несоответствующим требованию протокола;
при выявлении в процессе исследования лабораторных показателей, свидетельствующих о тяжелых нарушениях функций ряда органов и систем (печень, почки, кровь);
больные, имеющие в анамнезе повышенную чувствительность к компонентам, входящим в состав препарата;
беременные или кормящие женщины.

2.2.2.9. Оценка эффективности

Ревматоидный артрит служит естественной моделью для оценки препаратов, обладающих противовоспалительным и анальгетическим эффектом (НПВП), болезнью модифицирующим действием, подавляющим иммунное воспаление и деструкцию суставов (аминохинолиновые препараты, препараты золота, сульфасалазин, пеницилламин, цитостатические иммунодепрессанты, кортикостероиды, биологические агенты – моноклональные антитела).

При клиническом исследовании НПВП:

отменяются другие препараты этой группы;

эффект оценивается не ранее 3 недель от начала терапии;

фоновая (базисная) терапия не меняется в течение 3 месяцев до начала и в период исследования;

нельзя применять другие препараты и методы лечения, обладающие аналогичным эффектом.

Клиническое исследование «базисных» препаратов должно проводиться не менее 3 месяцев, при этом:

сохраняется фоновая терапия одним НПВП;

исключаются другие «базисные» средства;

учитывается доза системного приема глюкокортикостероидов и количество внутрисуставных введений ГКС.

Оценка эффективности терапии возможна при длительном наблюдении за больным РА. Для контроля, а также оценки тяжести используют индекс тяжести, включающий степень рентгенологических изменений суставов, функциональную способность больного, число системных проявлений, активность процесса, а также фармакодинамические и фармакокинетические свойства нового лекарственного препарата.

2.3. Обязательные методы оценки эффективности

2.3.1. Клиническая эффективность оценивается по динамике следующих показателей

1. Общее количество отечных и болезненных суставов:

выраженность болей в суставах по 4-балльной системе или по визуальной аналоговой шкале в мм;

суставной индекс (Ричи, Ликена);
суставной счет;
индекс отечности области сустава;
окружность проксимальных межфаланговых суставов суммарно для левой и правой кисти;
динамометрия;
углометрия (при необходимости);
тест Кейтеля (при необходимости);

2. Интенсивность и длительность утренней скованности (мин).
3. Число и размер ревматоидных узлов.
4. При наличии системных проявлений РА – оценить в динамике объективные признаки нарушения со стороны различных органов.
5. Проанализировать результаты опроса больного по тестам оценки качества жизни – HAQ, AIMS.

2.3.2. Лабораторно-инструментальные методы оценки

1. Проследить динамику анемического синдрома.
2. Оценить количество тромбоцитов.
3. Проследить динамику СОЭ.
4. Контроль показателей, отражающих состояние общей иммунной и воспалительной активности:
белки острой фазы (С-реактивный и др.);
уровень РФ;
комplement, иммуноглобулины А, G, М, АНФ.
5. Анализ мочи клинический.
6. Рентгенологический контроль поражения суставов.
кисти, стопы 1 раз в год;
другие суставы (по необходимости).
7. Сонография суставов или другие методы, позволяющие оценить состояния сустава (КТ, ЯМР).

2.4. Факультативные методы контроля

Объем лабораторно-инструментальных методов контроля определяется клинико-иммунологической характеристикой РА, наличием внесуставных проявлений болезни.

2.4.1. Оценка безопасности

Оценка безопасности лекарственного препарата у больных с ревматоидным артритом проводится на основании выявления и регистрации симптомов/состояний, отвечающих определениям нежелательные явления и серьезные нежелательные явления.

Дополнительные методы, позволяющие оценить побочные эффекты препаратов включают:

уровень печеночных ферментов, креатинина, мочевины;
коагулограмма;
ЭГДС;
измерение АД.

ГЛАВА 17

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., проф. Р.М. Балабанова, д. м. н., проф. В.Б. Герасимов, д. м. н., проф. М.В. Журавлева, д. м. н. А.Н. Богданов, к. м. н. Д.В. Горячев, к. м. н., доцент Е.А. Сокова

Введение

Настоящие методические рекомендации являются частью общей программы по разработке и совершенствованию методических подходов к выполнению клинических исследований лекарственных средств из различных фармакотерапевтических групп. Информация, представленная в рекомендациях по проведению клинических исследований лекарственных средств у больных с остеоартрозом (ОА) приведена в виде алгоритма, позволяющего врачу-исследователю четко верифицировать диагноз заболевания на основании клинических, параклинических (рентгенологические и прочие методы визуализации), лабораторных критериев, а также провести объективную оценку клинической эффективности и безопасности лекарственных средств при лечении этих пациентов.

Методические рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных средств для лечения больных с остеоартрозом составлены в соответствии со стандартным дизайном протоколов клинического исследования лекарственных средств.

Поскольку до настоящего времени специфического средства для лечения остеоартроза не существует, рекомендации предусматривают использование всего арсенала лекарственных препаратов (анальгетиков, НПВП, хондропротективных), которые могут применяться для патогенетической терапии этой категории больных.

1. Цели и задачи клинического исследования

Целью исследования является изучение безопасности и/или эффективности лекарственных препаратов при лечении и профилактике прогрессирования остеоартроза в сравнении с известными противовоспалительными, анальгетическими и хондропротективными препаратами.

Задачи исследования:

выявление или подтверждение клинической эффективности и фармакодинамических свойств новых лекарственных препаратов у больных с остеоартрозом;

оценка эффективности нового препарата у больных остеоартрозом в зависимости от клинико-рентгенологической характеристики заболевания, функциональной способности больного;

изучение всасывания, распределения, биотрансформации и выведения новых лекарственных препаратов у больных с остеоартрозом;

выявление или подтверждение побочных эффектов и выработка мер по их устранению и предупреждению;

уточнение показаний и противопоказаний к назначению изучаемого препарата, а также разработка рекомендаций по его использованию в лечебной практике.

2. Характеристика исследования (дизайн исследования)

1. Основные и второстепенные показатели оценки эффективности лекарственного препарата у больных ОА.
 2. Дизайн исследования (например, двойное слепое, плацебоконтролируемое, параллельный дизайн); этапы исследования.
 3. Рандомизация больных.
 4. Характеристика исследуемого препарата и препарата сравнения (дозировка, схема применения).
 5. Длительность участия больных ОА в исследовании, продолжительность всех этапов исследования, включая период последующего наблюдения.
 6. Условия прекращения или прерывания исследования.
 7. Критерии включения/невключения.
 8. Критерии исключения.
2. Характеристика патологии
- Остеоартроз — хроническое заболевание суставов, характеризующееся дегенерацией суставного хряща и субхондральной кости, развитием краевых остеофитов и вторичным синовитом.

2.1. Классификация ОА

Первичный:

- локальный;
- генерализованный.

Вторичный:

- посттравматический;
- врожденные дисплазии;
- наследственные метаболические нарушения;
- эндокринные и др.

2.2. Критерии диагностики

2.2.1. Критерии диагностики гонартроза

Клинические:

- боль в коленном суставе;
- крепитация;
- утренняя скованность <30 мин;
- возраст > 38 лет;
- костные разрастания.

2.2.2. Критерии диагностики коксартроза

Клинические:

- боль в тазобедренном суставе;
- внутренняя ротация <15°;
- СОЭ <15 мм/ч (или сгибание в тазобедренном суставе < 115°);
- утренняя скованность < 60 мин;
- возраст > 50 лет;
- боль при внутренней ротации.

Клинические, лабораторные и рентгенологические

- боль в коленном суставе;
- СОЭ < 20 мм/ч;
- остеофиты на рентгенограмме;
- сужение суставной щели на рентгенограмме;

2.2.3. Критерии диагностики остеоартроза суставов кистей

1. Боль в кистях, продолжительная или скованность.
2. Костные разрастания 2-х и более суставов из 10 выбранных* для исследования.
3. Менее двух припухших пястно-фаланговых суставов.
- 4а. Костные разрастания, включающие 2 и более дистальных межфаланговых суставов (2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы могут приниматься во внимание в двух критериях: 2 и 4а.)
или
- 4в. Деформация одного или более суставов кистей из 10 выбранных* для исследования.

* Выбранные для исследования суставов кистей 2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы 2-й и 3-й проксимальные межфаланговые суставы 1-й запястно-пястный сустав обеих кистей.

2.2.4. Инструментальная диагностика ОА

Признаки:

формирование остеофитов;
периартикулярные оссификаты;
сужение суставной щели, сочетающееся со склерозом субхондральной кости;
небольшие псевдокисты со склерозированными стенками в субхондральной кости;
деформация суставной поверхности кости.

Стадии:

- 0 – Изменения отсутствуют.
- I – Сомнительные изменения;
подозрение на сужение суставной щели и наличие остеофитов.
- II – Минимальные изменения;
минимальное сужение суставной щели минимально выраженные остеофиты
- III – Умеренные изменения;
отчетливое сужение суставной щели, множественные остеофиты, незначительный склероз субхондральной кости.
- IV – Выраженные изменения;
резкое сужение суставной щели, множественные выраженные остеофиты, выраженный склероз субхондральной кости, псевдокисты, периартикулярные оссификаты, деформация суставных поверхностей.

2.2.5. Критерии включения больных

В исследование включаются больные с верифицированным диагнозом ОА пациенты (пол и возраст согласно протоколу);
письменное, добровольное информированное согласие должно быть получено от пациента (или официального представителя) до начала любых исследовательских процедур;

женщины детородного возраста могут участвовать в исследовании, только если они имеют отрицательный тест на беременность и согласны придерживаться адекватных методов контрацепции; если используются гормональные контрацептивы, то контрацептив должен быть использован как минимум за 2 месяца до начала скрининга;

пациентки должны исключить возможность забеременеть в период проведения исследования.

2.2.6. Критерии исключения

по требованию больного или его родственников;
в связи с нежелательными явлениями или сопутствующими заболеваниями;
при клинической неэффективности препарата;

если больной после включения в исследование признан несоответствующим требованиям протокола;

при выявлении в процессе исследования лабораторных показателей, свидетельствующих о тяжелых нарушениях функций ряда органов и систем (печень, почки, кровь);

любое состояние или заболевание, которое способно помешать завершению исследования, оценке действия препарата или его всасыванию.

2.2.7. Оценка эффективности

Объем клинических, лабораторно-инструментальных методов контроля за эффективностью проводимой терапии определяется формой заболевания клинкорентгенологическими поражениями суставов, а также фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами лекарственного средства.

2.2.8. Обязательные методы контроля

А. Клиническая эффективность

Индекс WOMAC

Таблица 1

Оценка боли (в мм) по визуальной аналоговой шкале

Характер боли	До лечения		После лечения	
	Правый кол.	Левый кол.	Правый кол.	Левый кол.
В покое				
При ходьбе по ровной поверхности				
«Стартовая»				
При ходьбе по лестнице: вверх				
Вниз				
Ночная				
При пальпации				

Таблица 2

Оценка утренней скованности

Характер боли	До лечения		После лечения	
	Правый кол.	Левый кол.	Правый кол.	Левый кол.
Продолжительность (в минутах)				
Выраженность (в мм по ВАШ)				

Таблица 3

Оценка функциональной недостаточности (в мм) по визуальной аналоговой шкале – трудности, испытываемые больным, при

Характер боли	До лечения		После лечения	
	Правый кол.	Левый кол.	Правый кол.	Левый кол.
Вставании со стула				
Стоянии (>30 мин)				
Наклоне вперед				

Характер боли	До лечения		После лечения	
	Правый кол.	Левый кол.	Правый кол.	Левый кол.
Ходьбе по квартире				
Подъеме по лестнице				
Ходьбе по лестнице вниз				
Пользовании машиной				
Пользовании городским транспортом				
Надевании носков				
Снятии носков				
Вставании с постели				
Укладывании в постель				
Посещение ванной комнаты				
Сидении				
Пользовании унитазом				
Ношение тяжести (> 5 кг)				
Выполнение легкой домашней работы				
Выполнение тяжелой домашней работы				

Таблица 4

Время, прохождения 15 метров (секунды)

До лечения	После лечения
------------	---------------

Наличие клинических признаков синовита (в баллах от 0 до 3)

Характер боли	До лечения		После лечения	
	Правый кол.	Левый кол.	Правый кол.	Левый кол.

Инструментальные методы контроля:

1. Рентгенография коленных, тазобедренных суставов, кистей.
2. Артроскопия коленных суставов.
3. Сонография коленных суставов.

2.2.9. Оценка безопасности

Безопасность применения исследуемого препарата должна мониторироваться на протяжении всего исследования посредством физикальных осмотров, клинических признаков и симптомов, а также клинического, биохимического анализов крови, мочи. Оценка безопасности лекарственного препарата у больных с ОА проводится на основании выявления и регистрации симптомов/состояний, отвечающих определениям «нежелательное явление» и «серьезное нежелательное явление».

ГЛАВА 18

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

СОСТАВИТЕЛИ: акад. РАМН Г.А. Мельниченко, к. м. н. И.А. Проскурина, д. м. н. А.Ю. Майоров, д. м. н. А.Н. Богданов, к. м. н., доцент В.В. Городецкий, м. н. с. Г.И. Городецкая

Введение

В последние 15 лет отмечается резкий рост распространенности и заболеваемости сахарным диабетом (СД), как в промышленно развитых, так и развивающихся странах. Распространенность СД составляет 1–2% у лиц младше 50 лет и более 10% – у лиц старше 65 лет. Каждые 10–15 лет число больных СД удваивается. Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности, которая обусловлена наличием поздних сосудистых осложнений: микроангиопатии, макроангиопатии, нейропатии. У больных СД наиболее велик риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основными причинами смерти больных. СД – очень частая причина слепоты и смерти от уремии. Более 40% всех, не обусловленных травмой, ампутаций нижних конечностей проводится в связи с синдромом диабетической стопы. Дистальная полинейропатия является причиной низкого качества жизни, нарушения трудоспособности и инвалидизации у большого количества больных СД. Несмотря на сложность патогенеза поздних осложнений СД, основное место в их инициации и прогрессировании принадлежит хронической гипергликемии, т.е. отсутствию компенсации СД.

1. Критерии диагностики

По определению ВОЗ (1999) сахарный диабет – это группа метаболических (обменных) заболеваний (см. таблицу 1), характеризующихся хронической гипергликемией (критерии – см. таблицу 2), которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Таблица 1

Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999)

Клинические варианты сахарного диабета	Этиологические факторы и основные патогенетические механизмы
СД 1 типа Аутоиммунный Идиопатический	Деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	С преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее

Клинические варианты сахарного диабета	Этиологические факторы и основные патогенетические механизмы
Другие специфические типы СД*	Генетические дефекты функции β-клеток Генетические дефекты действия инсулина Болезни экзокринной части поджелудочной железы Эндокринопатии СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами Инфекции Необычные формы иммунологически опосредованного СД Другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД
Гестационный СД*	Возникает во время беременности

Примечания. * Включают и СД, и нарушение толерантности к глюкозе.

СД 1 типа диагностируется при его начале в детском или юношеском возрасте и абсолютном дефиците инсулина, то есть минимальной остаточной секреции, оцениваемой по уровню С-пептида. При аутоиммунной форме болезни признаки аутоиммунного поражения инсулярного аппарата: АТ-GAD – аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе и/или ІСА – аутоантитела к бета-клеткам поджелудочной железы определяются на ранних стадиях заболевания. При первичной деструкции неизвестной природы такие признаки не выявляются.

СД 2 типа возникает в зрелом возрасте и характеризуется относительной недостаточностью инсулина. Он не ассоциирован с генетическими синдромами. При нем не выявляются признаки аутоиммунного поражения инсулярного аппарата. В подавляющем большинстве случаев (80–90%) он связан с ожирением и инсулинорезистентностью (оценивается по индексу инсулинорезистентности НОМО).

Таблица 2

Критерии первичной диагностики сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (на основе ВОЗ, 1999)*

Условия определения	Концентрация глюкозы, моль/л (мг/дл)			
	Венозная кровь**		Капиллярная кровь	
	Цельная	Плазма	Цельная	Плазма
НОРМА				
Натощак***	<5,6 (<100)	<6,1 (< 110)	<5,6 (<100)	<6,1 (<110)
Через 2 ч после УН****	<6,7 (<120)	<7,8 (<140)	<7,8 (<140)	<8,9(<160)
НАРУШЕННАЯ ГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК				
Натощак	≥5,6 (≥100) и <6,1 (<110)	≥6,1 (≥110) и <7,0 (<126)	≥5,6 (≥100) и <6,1 (<110)	≥6,1 (≥110) и <7,0 (<126)
Через 2 ч после УН	<6,7 (<120)	<7,8 (<140)	<7,8 (<140)	<8,9(<160)
НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ*****				
Натощак (если определяется****)	≥5,6 (≥100) и <6,1 (< 110)	≥6,1 (≥110) и <7,0 (<126)	≥5,6 (≥100) и <6,1 (< 110)	≥6,1 (≥110) и <7,0 (<126)
Через 2 ч после УН	≥6,7 (≥120) и <10,0 (<180)	≥7,8 (≥140) и <11,1 (<200)	≥7,8 (≥140) и <11,1 (<200)	≥8,9 (≥160)и <12,2 (<220)

Условия определения	Концентрация глюкозы, моль/л (мг/дл)			
	Венозная кровь**		Капиллярная кровь	
	Цельная	Плазма	Цельная	Плазма
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (в любых условиях: натощак, через 2 часа после УН, или при случайном определении*****)				
Натощак	≥6,1 (≥110)	≥7,0 (≥126)	≥6,1 (≥110)	≥7,0 (≥126)
Через 2 ч после УН	≥10,0 (≥180)	≥11,1 (≥200)	≥11,1 (≥200)	≥12,2 (≥220)
Случайное определение*****	≥10,0 (≥180)	≥11,1 (≥200)	≥11,1 (≥200)	≥12,2 (≥220)

Примечания.

* Диагностика СД проводится на основании лабораторных определений уровня гликемии.

Применение глюкометров недопустимо.

** Наибольшую точность обеспечивает взятие крови в вакуумные пробирки с синими крышками: GD020SP (2 мл, 13 × 75 мм) и GD030SP (3 мл, 13 × 75 мм), содержащие стабилизатор глюкозы – фторид натрия, ингибирующий один из последних этапов разрушения глюкозы до лактата, менее активно влияя на начальные этапы с участием гексокиназы и фосфофруктокиназы; стабильность глюкозы при комнатной температуре сохраняется в течение 6 часов после взятия образцов крови; снижение ее содержания в образце крови составляет 6–7% от первоначального.

*** Натощак – т. е. утром после предварительного голодания в течение не менее 8 и не более 14 часов.

**** УН – углеводная нагрузка в виде перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), стандартного завтрака или обычного приема пищи.

***** Нарушенная толерантность к глюкозе может как сочетаться с нарушенной гликемией натощак, так и протекать без нее.

***** Случайное определение – измерение уровня гликемии в любое время суток вне зависимости от приема пищи.

Диагноз нарушений углеводного обмена ставится при, как минимум, двукратном выявлении соответствующих критериев на протяжении нескольких дней.

Основу медикаментозного лечения СД составляют гипогликемические препараты (ГПП).

1.1. Критерии включения пациентов в исследование

1. Пациенты обоего пола с диагностированным СД (1 типа или 2 типа) или другими нарушениями углеводного обмена. (см. таблицу 2).
2. Взрослый возраст (при СД 1 типа – старше 18 лет, 2 типа – от 40 до 60 лет)¹.
3. Соблюдение пациентом соответствующих диеты и двигательного режима.
4. Регламентированный в зависимости от изучаемого препарата индекс массы тела: нормальный (с границами 18,5–24,9 кг/м²), свидетельствующий об избыточной массе тела (25–29,9 кг/м²), характеризующий ожирение I ст. (30–34,9 кг/м²), II ст. (35–39,9 кг/м²) и III ст. (40 кг/м² и более).
5. Стадия компенсации или субкомпенсации СД (критерии – см. таблицу 3), когда (в первом случае) дополнительная коррекция углеводного обмена не требуется, или (во втором случае) когда при недостаточной эффективности применяемых ГПП, несмотря на соблюдение пациентом соответствующих диеты и двигательного режима, требуется либо замена одного из получаемых ГПП, либо добавление еще одного препарата.

¹ В отдельных случаях в зависимости от целей исследования этот критерий может быть изменен.

Таблица 3

Критерии компенсации сахарного диабета (на основе ВОЗ, 1999)

Показатели контроля углеводного обмена		Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
HbA1c,%*		<7,0	7,0-7,5	>7,5
Глюкоза плазмы, ммоль/л (мг/дл)	Натощак или перед едой	<6,5 (<117)	6,5–7,5 (117–135)	>7,5 (>135)
	Через 2 часа после еды**	<8,0 (<144)	8,0–10,0 (144–180)	>10 (>180)

Примечания.

* HbA1c – гликированный гемоглобин, концентрация которого в норме составляет 4–6%.

** В диабетологии принят термин «постприандиальная гликемия».

Концентрация HbA1c <7,0%, гликемия¹ натощак <6,5 ммоль/л и постприандиальная гликемия <8,0 ммоль/л (группа компенсации) или, соответственно, 7,0–7,5%, 6,5–7,5 ммоль/л и 8,0–10 ммоль/л (группа субкомпенсации).

6. Длительность течения СД в соответствии с протоколом исследования².
7. Отсутствие тяжелых осложнений, требующих дополнительной терапии.
8. Вид гипогликемической терапии – в соответствии с протоколом исследования.
9. Способность пациента выполнять процедуры исследования.
10. Для фертильных женщин – использование надежных методов контрацепции.
11. Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании³.

1.2. Критерии невключения пациентов в исследование

1. Декомпенсация СД, наличие документированных гипогликемий в анамнезе, а также лабильное течение СД (неоднократные госпитализации по поводу его декомпенсации и/или тяжелых гипогликемий) в течение 1 года до исследования.
2. Поздние осложнения СД, а также осложнения, требующие дополнительной терапии⁴.
3. Стеатогепатоз (для препаратов с высокой угрозой гипогликемий). Выраженная клиническая симптоматика поражения печени или повышение концентрации трансаминаз более чем в 2–3 раза от верхней границы нормы (в соответствии с протоколом исследования).
4. Тяжелые хронические заболевания и синдромы, требующие сопутствующей лекарственной терапии (за исключением ингибиторов АПФ).

¹ Постприандиальная гликемия – концентрация глюкозы крови после еды (измеряется через 2 часа после приема пищи).

² Могут быть группы пациентов с доклинической стадией СД (т. е. с нарушенной гликемией натощак и/или НТГ) или с различной длительностью заболевания (за исключением впервые выявленного СД 2 типа и периода, в диабетологии носящего название «медовый месяц» при СД 1 типа, т. е. с длительностью болезни не более 1 года – см. Критерии невключения); но при этом необходимо, чтобы продолжительность заболевания была близкой у пациентов одной группы (и не различалась в сравниваемых группах).

³ В соответствии с Хельсинкской декларацией испытуемый не должен находиться в медико-социальной зависимости от исследователя.

⁴ Исключение составляют средства, применяемые для профилактики осложнений – витамины, ингибиторы АПФ, гепатопротекторы, ангиопротекторы, и некоторые другие. Названия всех этих препаратов с указанием доз, пути введения и режима дозирования, даты начала и окончания их применения следует внести в индивидуальную регистрационную карту пациента

5. Онкологические заболевания в течение 5 лет до включения в исследование.
6. Психические заболевания.
7. Острые заболевания в течение 1 месяца до начала исследования или их развитие в процессе его проведения.
8. Лечение препаратами, влияющими на гомеостаз глюкозы (например, системными глюкокортикостероидами), в течение 3 мес. до включения в исследование.
9. Почечная, сердечная недостаточность.
10. Наличие инфаркта миокарда, инсульта в анамнезе или их развитие в процессе исследования. Инфаркт миокарда или сердечная недостаточность III–IV класса (NYHA) в течение 6 мес. до включения в исследование.
11. Злоупотребление алкоголем, в том числе в анамнезе.
12. Наркотическая и токсическая зависимость, в том числе в анамнезе.
13. Курение.
14. Беременность или период грудного вскармливания.
15. Непереносимость изучаемых препаратов, в том числе аллергические реакции на них с учетом перекрестной аллергии.
16. Участие в других исследованиях в течение 3 предшествующих месяцев.

Пациентов с СД следует предупредить о необходимости за трое суток до начала исследования соблюдать стандартный режим, не подвергаться физическим и психическим перегрузкам, не употреблять алкогольные напитки, крепкие кофе и чай, не принимать дополнительно к обычной терапии никакие ЛС. Пациенты должны сообщать о любых нарушениях режима в период проведения клинического исследования, что будет основанием для исключения их из исследования (см. ниже), а также об изменениях самочувствия до, во время и после¹ проб, что можно будет использовать для оценки безопасности и эффективности сравниваемых препаратов.

Любой испытуемый исключается из исследования при:

- его нежелании продолжать исследование;
- развитии серьезных нежелательных лекарственных реакций, требующих отмены исследуемого препарата;
- несоблюдении испытуемым плана исследования или режима приема препаратов.

Кроме того, пациенты с СД выводятся из исследования в случаях недостаточной эффективности препаратов.

Каждый случай преждевременного выбывания пациента из исследования должен быть отмечен в отчете с указанием причины.

1.3. Критерии оценки эффективности

Первичные критерии эффективности:

динамика показателя HbA1c от исходного показателя до различных временных точек (включая окончание исследования) в соответствии с протоколом исследования;

количество пациентов, у которых удалось достичь хорошего гликемического контроля (HbA1c менее 7% или 6,5%);

динамика концентрации глюкозы крови натощак и после еды.

Вторичные критерии эффективности:

частота и тяжесть эпизодов гипогликемии (в том числе дневной и ночной);

динамика массы тела между исходным периодом и окончанием лечения;

динамика липидного профиля;

изменение качества жизни и удовлетворенности лечением, оцениваемые по специальным опросникам (опросник качества жизни SF-36, опросник о низкой концентрации глюкозы в крови у взрослых ALBSS, опросник по удовлетворенности лечением инсулином ITSQ и др.).

¹ Длительность наблюдения после проведения применения ГПП определяется особенностями изучаемого средства.

1.4. Критерии оценки безопасности

Клинические:

- оценка симптомов (включая случаи гипогликемии и кетоацидоза);
- клинический осмотр;
- основные клинические показатели (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура);
- оценка наличия нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений.

2. Необходимое оборудование и обеспечение

Для проведения клинических исследований новых гипогликемических препаратов для лечения СД кроме стандартного лабораторного оборудования, на котором выполняются рутинные лабораторные методики, в частности биохимические и гормональные, необходимы:

1. Глюкометры.
2. Системы непрерывного мониторинга глюкозы в межклеточной жидкости (Medtronic):
 - +CGMS с компьютерной обработкой данных,
 - +сенсор Medtronic MMT-7002,
 - +расходные материалы.
3. Анализаторы оценки баланса водных секторов организма с базовой программой оценки состава тела МЕДАСС-АВС-03612 с компьютерной обработкой данных.
4. АД монитор с компьютерной обработкой данных.
5. Опросники SF-36, ALBSS, ITSQ и др.

ГЛАВА 19

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

СОСТАВИТЕЛИ: акад. РАМН Г.А. Мельниченко, д. м. н. В.В. Фадеев, к. м. н. И.А. Проскурина, д. м. н. А.Н. Богданов, к. м. н., доцент В.В. Городецкий, м. н. с. Г.И. Городецкая

1. Препараты гормонов щитовидной железы

1.1. Введение

Тиреоидные гормоны действуют практически во всех тканях организма. Истинным гормоном фактически является только трийодтиронин (лиотиронин) (T_3), а тироксин (левотироксин натрий) (T_4) — лишь прогормоном, т.к. в периферических тканях T_4 трансформируется в T_3 , который собственно и действует на клеточном уровне. Клетки способны самостоятельно регулировать процесс конверсии T_4 в T_3 , тем самым определяя количество активного гормона в своем окружении. Превращение T_4 в T_3 происходит за счет особых ферментов — селенодейодиназ, с помощью которых происходит дейодирование наружного тирозильного кольца T_4 . Тиреоидные гормоны проникают внутрь клеток путем диффузии. Внутри клеток происходит связывание T_3 со специфическими ядерными рецепторами тиреоидных гормонов (подтипы α и β), в результате чего образующийся комплекс гормон-рецептор взаимодействует с определенными регуляторными участками дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Данный процесс невозможен без участия особых белков-кофакторов. В итоге происходит увеличение транскрипционной активности рибонуклеиновой кислоты (РНК), активизируется синтез белка и повышается внутриклеточный транспорт глюкозы и аминокислот. Как следствие, увеличивается потребление кислорода почти во всех тканях организма, повышается основной обмен и усиливается теплопродукция — имеет место так называемое калоригенное действие тиреоидных гормонов.

Повышение внутриклеточного транспорта глюкозы происходит за счет потенцирования действия инсулина. В то же время тиреоидные гормоны стимулируют расщепление инсулина, в связи с чем, например, при тиреотоксикозе, имеет место постпрандиальная гипергликемия.

Сердце является одной из главных мишеней тиреоидных гормонов. Они оказывают положительное хроно- и инотропное действие на миокард, увеличивают содержание и повышают чувствительность катехоламиновых рецепторов в миокарде. При избытке тиреоидных гормонов развивается тахикардия, а иногда и тахисистолическая форма фибрилляции предсердий.

Избыток тиреоидных гормонов оказывает преимущественно резорбтивное действие на костную систему. Кроме того, под влиянием тиреоидных гормонов активируются процессы глюконеогенеза и гликогенолиза, стимулируется эритропоэз, ускоряется метаболизм и клиренс других гормонов и различных лекарственных средств (ЛС), активизируется деятельность дыхательного центра.

Во время внутриутробного развития плода, а также в постнатальном периоде тиреоидные гормоны играют важнейшую роль в правильном формировании центральной нервной системы (ЦНС) и опорно-двигательного аппарата. Их недостаток приводит к серьезной задержке психомоторного и физического развития ребенка.

Тиреоидные гормоны оказывают ингибирующее влияние на синтез и секрецию ТТГ гипофизом за счет сформированного в ходе эволюции физиологического механизма «отрицательной обратной связи». Предполагается, что тиреоидные гормоны также угнетают образование тиреотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе.

Тиреоидные гормоны хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). С возрастом абсорбция снижается.

При поступлении в организм основная масса тиреоидных гормонов сразу связывается с белками-переносчиками, образуя своего рода гормональное «депо». Существуют три основных белка-переносчика тиреоидных гормонов: тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА, или транстиретин) и альбумин. 75% всего количества T_4 связывается с ТСГ, 15–20% — с ТСПА, около 5% — с альбумином. T_3 главным образом связывается с ТСГ. Поскольку T_3 по сравнению с T_4 обладает меньшим сродством к белкам-переносчикам, процент свободной формы у него значительно выше (0,04 и 0,4% соответственно). 0,04% T_4 и 0,4% T_3 являются «свободными», именно свободная фракция тиреоидных гормонов играет физиологическую роль, т.к. обладает способностью проникать внутрь клетки и взаимодействовать со специфическими рецепторами. «Свободные» и «связанные» гормоны находятся в состоянии динамического равновесия, поэтому степень сродства транспортных белков изменяется в зависимости от концентрации свободных гормонов в крови.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) тиреоидных гормонов в определенной степени зависит от функционального состояния щитовидной железы: при гипертиреозе он увеличивается, а при гипотиреозе уменьшается. Экскреция тиреоидных гормонов в основном осуществляется почками.

Основным показанием к применению препаратов гормонов щитовидной железы является синдром гипотиреоза.

Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный длительным стойким дефицитом гормонов щитовидной железы в организме.

Патогенетически гипотиреоз классифицируется:

1. Первичный (тиреогенный).
2. Вторичный (гипофизарный).
3. Третичный (гипоталамический).

По степени тяжести первичный гипотиреоз подразделяют на:

1. Субклинический — повышенная концентрация ТТГ при нормальной концентрации T_4 .
2. Манифестный — повышенная концентрация ТТГ при сниженной концентрации T_4 .
3. Осложненный — имеются тяжелые осложнения, такие как выпот в плевральную, перикардальную и брюшную полости, сердечная недостаточность, вторичная аденма гипофиза, гипотиреоидная кома, кретинизм.

1.2. Критерии диагностики синдрома гипотиреоза

Диагноз гипотиреоза устанавливается на основании соотношения концентраций ТТГ и свободного T_4 , что определяет клинический вариант течения (см. таблица 1).

Таблица 1

Диагностика вариантов клинического течения гипотиреоза

Лабораторные показатели		Субклинический вариант	Манифестный вариант		Осложненный вариант
			Декомпенсированный	Компенсированный	
Гормоны	Норма				
ТТГ (МЕ/л)	0,4–4,0	>4,0 и <10	≥10,0		
T ₄	По нормам лаборатории	В пределах нормы	Ниже нормы	Медикаментозная клинико-лабораторная ремиссия	На фоне декомпенсации возникают тяжелые и угрожающие жизни синдромы

При гипотиреозе важную диагностическую роль играет УЗИ щитовидной железы.

Для морфологического и патогенетического диагноза (что необходимо для отбора) применяются следующие методы: УЗИ щитовидной железы, тонкоигольная пункционная биопсия железы, определение концентрации ТТГ и свободного T₄ в крови, определение титра антитиреоидных антител, изотопная скintiграфия щитовидной железы, рентгенологическое исследование грудной клетки с контрастированием пищевода барием.

При наличии у пациентов с первичным гипотиреозом галактореи (встречается в 40% случаев) для исключения пролактиномы необходимо проведение МРТ головного мозга.

Заместительная терапия препаратами гормонов щитовидной железы показана при всех формах гипотиреоза.

1.3. Критерии включения пациентов в исследование новых лекарственных средств, применяемых для лечения синдрома гипотиреоза

1. Пациенты обоего пола с достоверным диагнозом гипотиреоза¹.
2. Возраст от 18 до 65 лет².
3. Субклиническое и манифестное течение синдрома (критерии – см. таблицу 2).
4. Отсутствие тяжелых осложнений, требующих дополнительной терапии.
5. Способность пациента выполнять процедуры исследования.
6. Для фертильных женщин – использование надежных методов контрацепции.
7. Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

1.4. Критерии невключения пациентов в исследование новых лекарственных средств, применяемых для лечения синдрома гипотиреоза

1. Наличие тяжелых и угрожающих жизни осложнений синдрома (см. таблицу 1).
2. Врожденный гипотиреоз.
3. Гипотиреоз, обусловленный вирусным поражением щитовидной железы.
4. Гипотиреоз на фоне новообразований щитовидной железы.
5. Медикаментозный гипотиреоз (прием антитиреоидных и ряда других препаратов).

¹ Сюда не следует относить пациентов с болезнью Грейвса, нуждающихся в терапии по схеме «блокируй-замещай», и больных после комбинированного лечения рака щитовидной железы, которым показано лечение гормонами щитовидной железы для коррекции послеоперационного гипотиреоза и подавления ТТГ-зависимого роста остаточных опухолевых клеток (супрессивная терапия).

² В отдельных случаях в зависимости от целей исследования этот критерий может быть изменен. Целесообразно формировать отдельные группы испытуемых молодого и среднего возраста.

6. Зоб и гипотиреоз, развившиеся в результате потребления пищи, содержащей зобогенные вещества.
7. Гипотиреоз центрального генеза (вторичный, третичный).
8. Гипотиреоз вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия гормонов щитовидной железы (периферический).
9. Тяжелый длительно существующий гипотиреоз.
10. Длительно существующий многоузловой зоб.
11. Тиреотоксикоз в анамнезе.
12. Состояния, увеличивающие потребность в тироксине:
 - а) заболевания слизистой оболочки тонкой кишки, состояние после юнального шунтирования, резекции тонкой кишки, цирроз печени;
 - б) прием препаратов:
 - нарушающих абсорбцию (колестирамин, оксид алюминия, сульфат железа, препараты кальция, ловастатин);
 - увеличивающих выведение неметаболизированного Т4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин);
 - блокирующие конверсию Т4 в Т3 (амиодарон);
 - в) состояния, уменьшающие потребность в тироксине – старение (возраст более 65 лет).
13. Острые заболевания в течение 1 месяца до начала исследования или их развитие в процессе его проведения.
14. Обострение или декомпенсация хронических заболеваний, в том числе недостаточность почечная, печеночная, сердечная, коры надпочечников и пр.
15. Заболевания сердечно-сосудистой системы – ИБС, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, атеросклероз.
16. Наличие инфаркта миокарда, инсульта в анамнезе или их развитие в процессе исследования.
17. Тяжелые заболевания и необходимость применения ряда препаратов, (например, непрямых антикоагулянтов, салицилатов, фуросемида – 250 мг, клофибрат).
18. Сахарный и несахарный диабет.
19. Гипопротеинемия.
20. Онкологические заболевания.
21. Психические заболевания.
22. Злоупотребление алкоголем, в том числе в анамнезе.
23. Наркотическая и токсическая зависимость, в том числе в анамнезе.
24. Курение.
25. Беременность или период грудного вскармливания.
26. Известная непереносимость компонентов изучаемого препарата, в том числе аллергические реакции на них с учетом перекрестной аллергии.
27. Необходимость применения других препаратов с миело- или гепатотоксическим эффектами, препаратов йода, сердечных гликозидов, варфарина, производных теофилина – средств, с которыми взаимодействуют анти тиреоидные препараты.
28. Необходимость введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств перед началом или в период проведения исследования.
29. Участие в других исследованиях в течение 6 предшествующих месяцев.

1.5. Критерии исключения пациентов из исследования новых лекарственных средств, применяемых для лечения синдрома гипотиреоза

Любой испытуемый исключается из исследования при:
его нежелании продолжать исследование;

развитии серьезных нежелательных лекарственных явлений, требующих отмены исследуемого препарата;
недостаточной эффективности применения препаратов;
несоблюдении испытуемым плана исследования или режима приема препаратов;

нарушение испытуемым обязательных ограничений (например, употребление алкоголя или использование биодобавок, обогащенных йодом).

Каждый случай преждевременного выбывания пациента из исследования должен быть отмечен в отчете с указанием причины.

1.6. Критерии эффективности новых лекарственных средств, применяемых для лечения синдрома гипотиреоза

1. Стандартное клиническое обследование – оценка динамики статуса пациента:
 - а) субъективного (общей слабости, сонливости, снижения памяти);
 - б) объективного (состояния кожных покровов, выпадения волос, ломкости ногтей, микседематозных отеков, ЧСС, АД, размеров сердечной тупости).
2. Скорость наступления изменений в субъективном и объективном статусе.
3. Динамика и скорость изменений данных инструментального обследования (ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ щитовидной железы).
4. Гормональное исследование – динамика концентраций ТТГ и свободного T_4 в крови.
5. Скорость нормализации концентрации ТТГ.
6. Динамика лабораторных показателей (клинический анализ крови – Нт, Нв, эритроциты, тромбоциты; биохимический анализ крови – липиды – холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, коэффициент атерогенности, показатели обмена железа).
7. Скорость нормализации лабораторных показателей.

1.7. Критерии безопасности новых лекарственных средств, применяемых для лечения синдрома гипотиреоза

1. Частота развития нежелательных явлений.
2. Методы оценки состояния сердечно-сосудистой системы – контроль АД, ЧСС.
3. Выявление клинических признаков нежелательных лекарственных реакций аллергического характера – кожные сыпь и зуд.
4. Методы инструментальной оценки состояния сердечно-сосудистой системы – контроль ЭКГ, ЭХО-КГ.
5. Лабораторные методы оценки безопасности: общий анализ крови: лейкоциты с формулой, эритроциты, Нв, Нт, тромбоциты; общий анализ мочи с микроскопией осадка; биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, общий билирубин, общий холестерин.

1.8. Обратит внимание

1. Повышение концентрации ТТГ в процессе исследования средств, применяемых для лечения гипотиреоза, свидетельствует о недостаточной дозе препарата тиреоидных гормонов.
2. Безопасность применения исследуемого препарата при гипотиреозе обеспечивает постепенное восстановление метаболического статуса.
3. Важным для практического применения препарата является четкое представление о времени наступления и сохранения каждого из его лечебных эффектов¹.

¹ Явный терапевтический эффект наблюдается через 7–12 дней (в течение этого же срока сохраняется действие препарата после его отмены). При гипотиреозе появление клинических эффектов отмечается через 3–5 сут. Диффузный зоб уменьшается или исчезает в течение 3–6 месяцев.

1.9. Необходимое оборудование и обеспечение для исследования новых лекарственных средств, применяемых для лечения синдрома гипотиреоза

Для проведения клинических исследований новых препаратов, применяемых для лечения синдрома гипотиреоза кроме обычного приборного обеспечения стационара и стандартного лабораторного оборудования, на котором выполняются рутинные лабораторные методики, в частности биохимические, гормональные и иммунологические, необходимы радиологическая лаборатория для проведения скинтиграфии щитовидной железы, инструментарий для проведения тонкоигольной пункционной биопсии и цитологическая лаборатория, а также магнитно-резонансный томограф.

2. Антитиреоидные средства

2.1. Введение

Антитиреоидные средства — это группа лекарственных средств, которые применяются для угнетения синтеза тиреоидных гормонов (T_4 и T_3) при синдроме эндогенного тиреотоксикоза.

По механизму антитиреоидные средства делятся на четыре группы:

средства, нарушающие транспорт йода внутрь фолликулов (перхлорат калия);

средства, нарушающие синтез тиреоидных гормонов (тионамиды: тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил);

средства, ингибирующие высвобождение тиреоидных гормонов (йодиды, карбонат лития);

средства, разрушающие фолликулы щитовидной железы (радиоактивный йод).

Тионамиды (производные тиомочевины) имеют в своей структуре тионамидную группу. В настоящее время применяются два ЛС на основе имидазольного кольца — тиамазол и карбимазол, а также пропилтиоурацил, имеющий пиримидиновое кольцо. Согласно проведенным исследованиям, карбимазол в организме полностью превращается в тиамазол и обладает всеми идентичными свойствами.

Лекарственные средства этой группы обладают общей способностью блокировать тиреоидную пероксидазу — ключевой фермент синтеза тиреоидных гормонов. Тиреоидная пероксидаза в процессе гормонального синтеза принимает участие в осуществлении трех этапов: окислении поступающего в фолликул йода с образованием активных промежуточных соединений, йодировании остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина и соединении молекул йодотирозинов внутри тиреоглобулина с образованием T_4 и T_3 . Под действием антитиреоидных средств деятельность тиреоидной пероксидазы нарушается, результатом чего становится снижение концентрации гормонов щитовидной железы в периферической крови. Из описанного механизма действия становится понятно, что антитиреоидные средства не способны инактивировать уже имеющийся в организме избыток тиреоидных гормонов, а также неэффективны при экзогенном тиреотоксикозе.

Помимо собственно тиреостатического действия, антитиреоидные средства вероятно обладают определенным иммуномодулирующим действием на ткань самой щитовидной железы. При этом снижается экспрессия тиреоидных антигенов, а также высвобождение простагландинов и цитокинов. Кроме того, тионамиды снижают образование свободных радикалов кислорода в Т- и В-лимфоцитах и особенно в антигенпредставляющих клетках. Было показано, что тиамазол стимулирует экспрессию Fas-лиганда, тем самым запуская апоптоз Т-лимфоцитов, инфильтрирующих ткань щитовидной железы. В итоге, под действием антитиреоидных средств (или под влиянием длительно существующего эутириоза) (в периферической крови снижается концентрация антитиреоидных антител, а в ткани щитовидной железы уменьшается лимфоидная инфильтрация).

Тионамиды хорошо и быстро всасываются из ЖКТ. Терапевтическая концентрация пропилтиоурацила в крови достигается уже через 20–30 мин после приема внутрь. Карбимазол и тиамазол обладают почти одинаковыми фармакокинетическими свойствами. При попадании в щитовидную железу карбимазол полностью превращается в тиамазол за счет отщепления пропильной группы (15 мг карбимазола соответствуют 10 мг тиамазола). Антитиреоидные средства накапливаются в ткани щитовидной железы, где со временем их концентрация становится значительно выше, чем в плазме; соответственно, действие сохраняется определенное время после отмены. Антитиреоидные средства в основном метаболизируются в печени, где подвергаются глюкуронизации. Перенос через плаценту и проникновение в грудное молоко в большей степени характерны для тиамазола.

Тиреотоксикоз — клинический синдром, вызванный стойкой патологической гиперсекрецией гормонов щитовидной железы.

По степени тяжести тиреотоксикоз классифицируется следующим образом (см. таблицу 2):

Таблица 2

Субклинический	Снижение концентрации ТТГ при нормальных концентрациях T_3 и T_4 .
Манифестный	Снижение концентрации ТТГ в сочетании с повышением концентрации T_4 и/или T_3 .
Осложненный	Осложнения (мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, тирогенная относительная надпочечниковая недостаточность, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, резкий дефицит массы тела)

2.2. Критерии диагностики синдрома

При постановке диагноза тиреотоксикоза используются основные и дополнительные методы, описанные при синдроме гипотиреоза, кроме того, применяется ряд диагностических методик для верификации осложнений:

Таблица 3

Основные критерии	ТТГ Свободный T_4 УЗИ картина щитовидной железы
Дополнительные методы	Изотопная сцинтиграфия щитовидной железы Тонкоигольная пункционная биопсия Определение титра антитиреоидных антител Определение концентрации свободного T_3 Рентгенологическое исследование грудной клетки с контрастированием пищевода барием
Методы диагностики осложнений	ЭКГ Холтеровское мониторирование сердечного ритма ЭХО-КГ (с оценкой фракции выброса) УЗИ печени, печеночные ферменты Контроль глюкозы крови

Диагноз тиреотоксикоза ставится при сочетании снижения концентрации ТТГ (менее 0,2 МЕ/л или не определяется) с повышением концентрации свободного T_4 — манифестная форма. При отсутствии повышения T_4 определяется свободный T_3 для диагностики T_3 -тиреотоксикоза.

2.3. Критерии включения пациентов в исследование новых лекарственных средств, применяемых для лечения синдрома тиреотоксикоза

1. Пациенты обоего пола с достоверно диагностированным синдромом тиреотоксикоза.
2. Возраст от 18 до 65 лет.
3. Легкое и средне-тяжелое течение синдрома (критерии – см. таблицу 2).
4. Отсутствие тяжелых осложнений, требующих дополнительной терапии.
5. Способность пациента выполнять процедуры исследования.
6. Для фертильных женщин – использование надежных методов контрацепции.
7. Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

2.4. Критерии не включения пациентов в исследование новых лекарственных средств, применяемых для лечения синдрома тиреотоксикоза

1. Тяжелое течение синдрома (см. табл. 2) с наличием осложнений или без них.
2. Наличие осложнений тиреотоксикоза (тиреотоксическое сердце, психоз, гепатоз, вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный сахарный диабет, тиреотоксический криз) в анамнезе.
3. ТТГ-обусловленный тиреотоксикоз.
4. Тиреотоксикоз, обусловленный продукцией тиреоидных гормонов вне щитовидной железы.
5. Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов щитовидной железы.
6. Зоб очень больших размеров с сужением трахеи.
7. Острые заболевания в течение 1 месяца до начала исследования или их развитие в процессе его проведения.
8. Обострение или декомпенсация хронических заболеваний, в том числе почечная, сердечная недостаточность и пр., требующие дополнительной терапии.
9. Нестабильная стенокардия, нарушения сердечного ритма.
10. Наличие инфаркта миокарда, инсульта в анамнезе или их развитие в процессе исследования.
11. Любые заболевания печени.
12. Выраженная лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения (в том числе в анамнезе) и анемия (для препаратов, обладающих миелотоксическим действием).
13. Онкологические заболевания.
14. Психические заболевания.
15. Злоупотребление алкоголем, в том числе в анамнезе.
16. Наркотическая и токсическая зависимость, в том числе в анамнезе.
17. Курение.
18. Беременность или период грудного вскармливания.
19. Известная непереносимость компонентов изучаемого препарата, в том числе аллергические реакции на них с учетом перекрестной аллергии.
20. Необходимость применения других препаратов с миело- или гепатотоксическим эффектами, препаратов йода, сердечных гликозидов, производных теофилина, непрямых антикоагулянтов – средств, с которыми взаимодействуют анти тиреоидные препараты.
21. Необходимость введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств перед началом или в период проведения исследования.
22. Участие в других исследованиях в течение 6 предшествующих месяцев.

2.5. Критерии исключения пациентов из исследования новых лекарственных средств, применяемых для лечения синдрома тиреотоксикоза

Любой испытуемый исключается из исследования при:
его нежелании продолжать исследование;

развитии серьезных нежелательных явлений, требующих отмены исследуемого препарата;

недостаточной эффективности применения препаратов;

несоблюдении испытуемым плана исследования или режима применения препаратов;

нарушение испытуемым обязательных ограничений (например, употребление алкоголя или использование биодобавок, обогащенных йодом).

Испытуемые должны быть предупреждены о необходимости немедленно сообщать о появлении лихорадки, озноба, кашля, болей в горле, воспалений слизистой оболочки полости рта, фурункулов, а также подкожных кровоизлияний или кровотечений неясного генеза, генерализованной кожной сыпи и зуда, упорной тошноты или рвоты, желтухи, сильных эпигастральных болей и выраженной слабости. Эти симптомы, будучи результатом миелотоксического действия изучаемого препарата, требуют выведения больного из исследования, отмены этого препарата и проведения активного лечения нежелательных лекарственных реакций.

Каждый случай преждевременного выбывания пациента из исследования должен быть отмечен в отчете с указанием причины.

2.6. Критерии эффективности новых лекарственных средств, применяемых для лечения синдрома тиреотоксикоза

1. Стандартное клиническое обследование – оценка динамики статуса пациента : субъективного (сердцебиение, повышенное потоотделение, раздражительность, ощущение дрожи в руках и во всем теле);

объективного (тремор рук, глазные симптомы, состояние кожных покровов, выпадение волос, гипергидроз, субфебрилитет, ЧСС, АД, размеры сердечной тупости, данные аускультации сердца, динамика массы тела).

2. Скорость наступления изменений в субъективном и объективном статусе.

3. Динамика и скорость изменений данных инструментального обследования (ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ щитовидной железы).

4. Гормональное исследование – динамика концентрации ТТГ и свободного T_4 (T_3) в крови.

5. Скорость нормализации концентрации ТТГ и T_4 (T_3).

2.7. Критерии безопасности лекарственных средств, применяемых для лечения синдрома тиреотоксикоза

1. Частота развития нежелательных явлений.

2. Методы оценки состояния сердечно-сосудистой системы – контроль АД, ЧСС.

3. Выявление клинических признаков токсических нежелательных лекарственных реакций (кожные сыпь и зуд, лихорадка, боли в горле, артралгии, потеря вкуса, тошнота, рвота, боли в эпигастрии); термометрия, осмотр кожных покровов и горла (проявления миелотоксического действия).

4. Методы инструментальной оценки состояния сердечно-сосудистой системы – контроль ЭКГ, ЭХО-КГ.

5. Лабораторные методы оценки безопасности: общий анализ крови: лейкоциты с формулой, эритроциты, Hb, Ht , тромбоциты; общий анализ мочи с микроскопией осадка; биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, общий билирубин, общий холестерин.

2.8. Обратит внимание

1. При проведении исследования новых лекарственных средств, применяемых для лечения синдрома гипертиреоза (тиреотоксикоза), необходимо обратить особое внимание на динамику психоневрологического статуса.

2. Среди клинических симптомов весьма информативны самочувствие пациента, термометрия, динамика глазных симптомов, ЧСС. Основной инструментальный метод динамического контроля состояния пациента – ЭКГ.

3. Во время исследования следует уточнить временные характеристики диссоциации между появлением клинического улучшения и нормализацией гормонального статуса у изучаемого препарата, для чего гормональные исследования необходимо выполнять повторно с относительно небольшими интервалами (через 7–10 дней).

2.9. Необходимое оборудование и обеспечение для исследования новых лекарственных средств, применяемых для лечения синдрома тиреотоксикоза

Для проведения клинических исследований новых препаратов, применяемых при синдроме тиреотоксикоза кроме обычного приборного обеспечения стационара и стандартного лабораторного оборудования, на котором выполняются рутинные лабораторные методики, в частности биохимические, гормональные и иммунологические, необходимы радиологическая лаборатория для проведения сцинтиграфии щитовидной железы, инструментарий для проведения тонкоигольной пункционной биопсии и цитологическая лаборатория.

3. Препараты йода

3.1. Введение

Действие йода на синтез тиреоидных гормонов зависит от его дозы. При нарастании поступающего в организм количества йода сначала происходит повышение его органификации. Однако при достижении определенной критической концентрации высокие дозы йода блокируют собственную органификацию. Следовательно, влияние нарастающих доз йода на гормоногенез имеет двухфазный характер.

В малых, так называемых физиологических, дозах (до 1000 мкг в день) йод как микроэлемент включается в процесс синтеза тиреоидных гормонов. Помимо этого йод обладает важнейшим свойством: поступая в достаточном количестве, он предотвращает развитие зоба (увеличение щитовидной железы). Механизм антизобного действия продолжает изучаться, тем не менее, на сегодняшний день существует следующая теория. Внутри тиреоцитов, помимо йодтиронинов, формируются соединения йода с липидами (йодлактоны). Йодированные липиды являются мощными ингибиторами продукции инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-1) и других ростовых факторов. При недостатке йодированных липидов факторы роста запускают пролиферативные процессы, результатом которых является гиперплазия тиреоцитов. Кроме того, йодированные липиды подавляют в тиреоците цАМФ-зависимые процессы (цАМФ-циклический аденозинмонофосфат), что, собственно, и предотвращает стимулирующие эффекты ТТГ в условиях достаточного интратиреоидного содержания йода. При приеме больших, так называемых фармакологических, доз (более 0,1 мг/кг массы тела, т.е. более 5 мг в день) действие йода фактически меняется на противоположное, что получило название эффекта Вольфа-Чайкова.

Дополнительным эффектом, оказываемым большими дозами йода, является уменьшение гиперваскуляризации и гиперплазии ткани щитовидной железы при болезни Грейвса или многоузловом токсическом зобе.

Препараты йода быстро и практически полностью всасываются в ЖКТ, после чего распределяются во внеклеточной жидкости. Хотя концентрация йода во внеклеточной жидкости варьирует в зависимости от количества потребляемого йода, но, как правило, она достаточно низкая в связи с быстрым поглощением йода щитовидной железой и почечным клиренсом. Помимо щитовидной железы способностью захватывать йод обладают и другие ткани, поэтому йод содержится в секретах желез желудка, слюнных и молочных желез.

Поступление йода в щитовидную железу осуществляется за счет натрий-йодистого симпортера, расположенного в базально-латеральной мембране тиреоцита. При этом помимо одного аниона в тиреоцит поступают два катиона натрия. Процесс транспорта энергозависим; в нем участвует Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатаза (АТФаза). На апикальном конце клетки другой транспортный протеин, получивший название пендрина, переносит ионы йода в коллоид, где они включаются в процесс синтеза тиреоидных гормонов.

Из щитовидной железы ежедневно в системный кровоток высвобождается 75 мкг йода в составе тиреоидных гормонов. Здесь он пополняет запасы циркулирующего йода, которые составляют примерно 600 мкг (в виде T_4 и T_3). Соответственно из этого количества около 75 мкг йода в составе T_4 и T_3 ежедневно поглощается и метаболизируется тканями. При этом 60 мкг йода после дейодирования гормонов возвращается во внеклеточную жидкость, а 15 мкг в составе гормонов конъюгирует в печени с глюкурономидом или сульфатом и выводится через кишечник.

Большая часть поступившего в организм йода быстро выводится почками — приблизительно 485 мкг из 500 мкг, поступивших за сутки. Ионы йода в процессе фильтрации полностью переходят в состав первичной мочи, однако каждый раз 60–70% пассивно всасываются обратно. Экскреция йода зависит от количества поступившего за последние сутки экзогенного йода, поэтому широко варьирует у разных людей и даже у конкретного индивидуума время от времени.

При снижении потребления йода развиваются йоддефицитные заболевания.

Йоддефицитными заболеваниями (ЙДЗ), по определению ВОЗ обозначаются все патологические состояния, развивающиеся в популяции в результате йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода.

Спектр йоддефицитной патологии (ВОЗ, 2001).

Таблица 4

Внутриутробный период	Аборты Мертворождение Врожденные аномалии Повышение перинатальной смертности Повышение детской смертности Неврологический кретинизм: умственная отсталость глухонмота косоглазие Микседематозный кретинизм (гипотиреоз, карликовость): умственная отсталость низкорослость гипотиреоз Психомоторные нарушения
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Все возраста	Зоб Гипотиреоз Нарушения когнитивной функции Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Тяжесть и спектр йододефицитной патологии напрямую зависит от тяжести йодного дефицита.

Преимущественный спектр ЙДЗ при различном йодном обеспечении (P. Laurberg, 2001).

Таблица 5

Йодный дефицит	Медиана йодурии	Спектр ЙДЗ
Тяжелый	< 25 мкг/л	Пороки развития нервной системы Репродуктивные расстройства Высокая детская смертность Зоб Гипотиреоз Тиреотоксикоз
Умеренный	25–60 мкг/л	Тиреотоксикоз в средней и старшей возрастной группе
Легкий	60–120 мкг/л	Тиреотоксикоз в старшей возрастной группе

Наиболее часто в этой группе заболеваний встречается эндемический зоб (увеличение щитовидной железы).

Выделяют три морфологических формы эндемического зоба: диффузную, узловую и смешанную.

С целью возмещения дефицита йода необходимо применение препаратов йода.

3.2. Критерии включения пациентов в исследование новых препаратов йода, применяемых при заболеваниях щитовидной железы

1. Пациенты обоего пола с достоверно диагностированным диагнозом заболевания щитовидной железы (узловой эутиреоидный зоб, профилактика йододефицитных заболеваний).
2. Возраст от 18 до 65 лет¹.
3. Использование пациентом рекомендованного пищевого рациона.
4. Способность пациента выполнять процедуры исследования.
5. Для фертильных женщин – использование надежных методов контрацепции.
6. Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

3.3. Критерии невключения пациентов в исследование новых препаратов йода, применяемых при заболеваниях щитовидной железы

1. Ятрогенный (медикаментозный) зоб.
2. Зоб, обусловленный зобогенными веществами, содержащимися в пище.
3. Тиреоидная неоплазия.
4. Тиреоидиты.
5. Синдром тиреотоксикоза, в том числе, в анамнезе.
6. Синдром гипотиреоза.
7. Необходимость назначения др. лекарственных средств, влияющих на функцию щитовидной железы, в частности, содержащих йод и литий.

¹ В отдельных случаях в зависимости от целей исследования этот критерий может быть изменен. Целеобразно формировать отдельные группы испытуемых молодого и среднего возраста.

8. Острые заболевания в течение 1 месяца до начала исследования или их развитие в процессе его проведения.
9. Обострение или декомпенсация хронических заболеваний.
10. Геморрагический диатез и кожные заболевания (в частности, герпетиформный синдром Дюринга–Брока).
11. Заболевания почек, почечная недостаточность и другие состояния, которые могут сопровождаться гиперкалиемией (в том числе прием калийсберегающих диуретиков, ингибиторов АПФ).
12. Прием препаратов:
 - увеличивающих выведение неметаболизированного T_4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин);
 - блокирующие конверсию T_4 в T_3 (амиодарон).
13. Наличие инфарктов миокарда, инсультов в анамнезе или их развитие в процессе исследования.
14. Онкологические заболевания.
15. Психические заболевания.
16. Злоупотребление алкоголем, в том числе в анамнезе.
17. Наркотические и токсические зависимости, в том числе в анамнезе.
18. Курение.
19. Беременность или кормление грудью.
20. Известная непереносимость компонентов изучаемого препарата, в том числе аллергические реакции на них с учетом перекрестной аллергии.
21. Участие в других исследованиях в течение предшествовавшего года.

3.4. Критерии невключения пациентов в исследование новых препаратов йода, применяемых при заболеваниях щитовидной железы

Любой испытуемый исключается из исследования при:
его нежелании продолжать исследование;
развитии серьезных нежелательных явлений, требующих отмены исследуемого препарата;
недостаточной эффективности применения препаратов;
несоблюдении испытуемым плана исследования или режима приема препаратов;
нарушении испытуемым обязательных ограничений (например, употребление алкоголя или использование биодобавок, обогащенных йодом).
Каждый случай преждевременного выбывания пациента из исследования должен быть отмечен в отчете с указанием причины.

3.5. Критерии эффективности новых препаратов йода, применяемых при заболеваниях щитовидной железы

1. Результаты стандартных методов клинического обследования.
2. УЗИ щитовидной железы.
3. Суточная йодурия¹.
4. Концентрация ТТГ и T_4 в крови (поддержание препаратом эутиреоидного состояния).

3.6. Критерии безопасности новых лекарственных средств, применяемых при эутиреоидных заболеваниях щитовидной железы

1. Частота нежелательных явлений.

¹ В связи с высоким разбросом этого показателя в популяции и одного и того же человека в разные временные промежутки и даже дни, что обусловлено колебаниями поступления йода с пищей, в эндокринологии используется статистический показатель «медиана йодурии», считающийся сегодня наиболее достоверным.

2. Стандартные методы клинической диагностики выявления субъективных и объективных симптомов изменения функции щитовидной железы (гипер- или гипотиреоза),¹ а также объективно выявляемой клинической картины йодизма.²

3. Концентрация ТТГ и Т₄ в крови (выявление лабораторных признаков развития гипер- или гипотиреоза).

4. Выявление клинических признаков нежелательных лекарственных реакций аллергического характера (отличных от симптомов йодизма).

5. Методы оценки реакции сердечно-сосудистой системы – контроль АД, ЧСС, ЭКГ.

6. Лабораторные методы оценки безопасности: общий анализ крови: лейкоциты с формулой, эритроциты, Нв, Нт, тромбоциты; общий анализ мочи с микроскопией осадка; биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, общий билирубин, общий холестерин.

3.7. Необходимое оборудование и обеспечение для исследования новых лекарственных средств, применяемых при эутиреоидных заболеваниях щитовидной железы

Для проведения клинических исследований новых препаратов йода, применяемых при заболеваниях щитовидной железы кроме обычного приборного обеспечения стационара и стандартного лабораторного оборудования, на котором выполняются рутинные лабораторные методики, в частности биохимические, гормональные и иммунологические, необходимы радиологическая лаборатория для проведения сцинтиграфии щитовидной железы, инструментарий для проведения тонкоигольной пункционной биопсии и цитологическая лаборатория.

¹ См. разделы, посвященные лекарственным средствам, применяемым при гипер- и гипотиреозе.

² При применении препаратов йода в больших дозах могут развиваться недомогание, поражение слизистых оболочек (ринит, ларингит, трахеит, бронхит, конъюнктивит), слюнотечение, нарушения функции пищеварительного тракта и кожные высыпания; нередко ощущается металлический вкус во рту. У лиц, особо чувствительных к йоду, к этим явлениям присоединяется лихорадка.

Из кожных проявлений чаще встречаются йодистые угри в виде рассеянных папуло-пустулезных высыпаний, располагающихся на лице и туловище; в редких случаях отмечаются эритемы, волдыри, пурпура, пузыри, вегетирующие узлы (йододерма).

ГЛАВА 20

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., проф. В.Е. Ноников, д. м. н., проф. В.В. Архипов, д. м. н., проф. В.Ф. Маринин, д. м. н., проф. В.В. Чельцов, к. м. н., доцент Н.Г. Бердникова, к. м. н. Е.С. Петрова

Введение

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что в общей популяции бронхиальная астма встречается более чем в 5% (Бронхиальная астма. Формулярная система. 1999). Что касается ХОБЛ, по данным ВОЗ, от этого заболевания в мире страдают 600 миллионов человек, и к 2020 г. число больных удвоится. В структуре смертности ХОБЛ занимает четвертое место, уступая лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. Показательно, что почти треть умерших от ХОБЛ составляют лица трудоспособного возраста. Таким образом, лечение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких является проблемой возрастающего значения. Основной целью терапии БА и ХОБЛ являются улучшение качества жизни больного за счет предотвращения обострений, обеспечения нормальной функции легких, поддержания нормального уровня физической активности, исключения побочного действия лекарственных средств, применяющихся при лечении.

В задачи настоящих методических указаний входит унификация фармакодинамических исследований ингаляционных глюкокортикостероидов (ИНГКС), использующихся в терапии БА и ХОБЛ.

На сегодняшний день предпочтение отдается назначению ИНГКС, из-за создания высоких концентраций в бронхах и отсутствия или сведения к минимуму системных побочных эффектов. К основным препаратам ИНГКС относят следующие: беклометазона дипропионат, будесонид, триамсинолона ацетонид, флунизолит и флутиказона пропионат, широко используемые в мировой пульмонологической практике и обладающие высокой эффективностью.

Противовоспалительный механизм ИНГКС связан с ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы. ИНГКС оказывают влияние на все стадии воспаления, независимо от его природы. ИНГКС регулируют транскрипцию генов клеток-мишеней, увеличивают синтез противовоспалительных белков, снижают синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-4, 5, 6, 8, TNF-альфа), тормозят синтез или снижение IgE-зависимого выхода медиаторов воспаления, снижают выживаемость эозинофилов и образование колоний гранулоцитов и макрофагов, повышают активность нейтральной эндопептидазы-фермента, разрушающего медиаторы воспаления, подавляют реакцию гиперчувствительности замедленного типа, стабилизируют мембраны тучных клеток, уменьшают проницаемость сосудов, угнетают пролиферацию фибробластов и уменьшают синтез коллагена. ИНГКС способны улучшить функцию β_2 -адренорецепторов, как путем синтеза новых рецепторов, так и повышением их чувствительности, а также тормозят М-холинергическую стимуляцию за счет снижения количества и эффективности цГМФ.

В клинической практике эффективность и безопасность определяется величиной терапевтического индекса, представляющего собой отношение выраженности клинических (желательных) и системных (нежелательных) эффектов или их селективностью по отношению к дыхательным путям. Таким образом, желательные эффекты ИНГКС достигаются местным воздействием лекарственного средства на глюкокортикоидные рецепторы, а нежелательные являются результатом системного действия препаратов на все глюкокортикостероидные рецепторы организма. При высоком терапевтическом индексе следует ожидать лучшее соотношение выгода/риск. Из всех ИНГКС будесонид имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс, что связано с его высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике.

Различия ИНГКС по биодоступности (см. таблицу 1).

Таблица 1

Сравнительная активность ИНГКС

Препарат	Биодоступность
Флунизолид	21%
Триамцинолон ацетонид	22,5%
Беклометазон дипропионат	20%
Будесонид	11%
Флютиказон пропионат	1%

Некоторые ИНГКС имеют невысокую биодоступность, но и противовоспалительная активность их невелика (флунизолид), другие обладают высокой противовоспалительной активностью, но и биодоступность их также велика (беклометазон), самым совершенным является флютиказон, обладающий низкой биодоступностью и высокой противовоспалительной активностью (в 2 раза большей по сравнению с беклометазоном) (см. таблицу 2).

Таблица 2

Расчетные эквивалентные дозы ИНГКС

Препараты	Дозы (мкг)		
	Низкие	Средние	Высокие
Флунизолид	500–1000	1000–2000	>2000
Триамцинолон ацетонид	500–1000	1000–2000	> 2000
Беклометазон дипропионат	200–500	500–1000	>1000
Будесонид	200–400	400–800	> 800
Флютиказон пропионат	100–250	250–500	>500

Количество ИНГКС, доставляемое в дыхательные пути, зависит не только от самого препарата и его дозы, но и от типа ингалятора, используемого для доставки водного раствора или сухой пудры, наличия фреона, объема используемого спейсера и техники выполнения ингаляции пациентом. Плохая техника ингалирования влияет на доставку дозы, уменьшая легочную биодоступность, вызывая неудовлетворительный ответ на лечение и снижение комплаентности. Для ИНГКС (аэрозольная форма) установлено, что 10–20% препарата попадает в легкие, а около 80% остается в полости рта, проглатывается, и после абсорбции попадает в печеночный кровоток, где большая часть инактивируется. В системный кровоток попадают уже неактивные метаболиты (исключение

беклометазона 17 монопропионат — активный метаболит будесонида) и незначительное количество неизмененного препарата. Системная биодоступность ИНГКС крайне низка. Часть препарата, попадающая в дыхательные пути, поступает в легочный кровоток, представляющий легочную биодоступность, оказывающую системные эффекты (особенно при назначении высоких доз ИНГКС). В данном случае имеет значение тип используемого ингалятора, т.к. при применении порошковых ингаляторов с помощью турбухалера отложение лекарственного препарата увеличивается в 2 раза по сравнению с аэрозольными формами в эквивалентной дозе. Показано значительное преимущество местной легочной абсорбции над системной оральной при использовании препаратов без фреона. Необходимо также учитывать, что у пациентов существует различная чувствительность к ИНГКС. Спейсеры и им подобные насадки для аэрозольных ингаляторов устраняют проблему синхронизации вдоха и освобождения дозы, уменьшают задержку препарата в гортани, увеличивают доставку в легкие, снижают частоту и тяжесть орофарингеального кандидоза, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую супрессию, повышают противовоспалительную эффективность. Для ингалирования сухой пудры сконструированы специальные приспособления: ротохалер, турбохалер, спинхалер, дискхалер. Эти приборы имеют преимущества по сравнению с аэрозольным ингалятором, так как активизируются дыханием за счет максимальной скорости вдоха, что устраняет проблему координации вдоха с освобождением дозы препарата, при отсутствии токсического эффекта пропеллента.

В современных руководствах по терапии БА и ХОБЛ рекомендовано присоединение Б2-адреномиметиков длительного действия (сальметерола или формотерола) к ИНГКС, что значительно эффективнее, чем удвоение дозы ИНГКС.

1. Цели и задачи клинического исследования

Целью клинических исследований является доказательство клинической эффективности и безопасности применения ИНГКС у больных с БА или ХОБЛ.

Задачами исследования ИНГКС являются:

1. Оценка переносимости дозы лекарственного средства.
2. Оценка эффективности и безопасности применения ИНГКС.
3. Отработка наиболее рациональных схем и доз применения препарата.
4. Определение начала и длительности действия ИНГКС при различных схемах применения.
5. Выявление взаимодействия ИНГКС с другими препаратами.
6. Сравнение эффективности ИНГКС с другими ИНГКС.
7. Оценка качества жизни больных, принимающих новые ИНГКС, с помощью специальных опросников.
8. Выявление нежелательных эффектов.

2. Методологическая часть

Основанием для клинических исследований являются результаты экспериментальных исследований, показывающих высокую эффективность и безопасность ИНГКС. Основными критериями отбора больных для клинического исследования ИНГКС являются показания, противопоказания, побочные эффекты и взаимодействия, указанные в инструкции по медицинскому применению данного лекарственного средства.

Критериями включения больных в исследование являются установленный диагноз БА или ХОБЛ.

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, вызывающее гиперреактивность бронхов, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, стеснения в грудной клетке и кашля, особенно в ночные и утренние часы (GINA, 2002).

Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется частично необратимой обструкцией дыхательных путей, вследствие воспаления и склероза (хронический бронхит) и потери эластического каркаса легких за счет деструкции периферических воздухоносных пространств (эмфизема).

Хронический обструктивный бронхит, который фактически является стадией «0» хронической обструктивной болезни легких, характеризуется хроническим диффузным неаллергическим воспалением бронхов с прогрессирующим нарушением легочной вентиляции и газообмена по обструктивному типу и проявляющимся кашлем, одышкой и выделением мокроты, не связанными с поражением других органов и систем организма.

Принципиальным отличием БА от ХОБЛ является обратимая обструкция дыхательных путей и наличие в альвеолярном пространстве в основном эозинофилов, тогда как при ХОБЛ отмечается выраженная воспалительная активность нейтрофилов. Однако при ХОБЛ может быть сочетание обратимой и необратимой обструкции.

Исходя из ведущей роли воспаления, лечение БА и ХОБЛ предусматривает использование противовоспалительных средств, наиболее эффективными из которых являются глюкокортикостероиды (ГКС). Кортикостероиды уменьшают сосудистую проницаемость, предотвращают отек бронхиальной стенки, снижают выход эффекторных клеток воспаления в бронхоальвеолярное пространство и блокируют выработку медиаторов воспаления из эффекторных клеток. Клинически действие ИНГКС проявляется в улучшении функции внешнего дыхания, снижении гиперчувствительности бронхов, уменьшении симптомов болезни, уменьшении частоты и тяжести обострений и улучшении качества жизни больных.

Формулярная система терапии БА предусматривает назначение ИНГКС на ранних этапах развития заболевания (легкое персистирующее течение БА). Тяжесть течения БА устанавливается в соответствии с общепринятыми критериями.

БА легкого интермиттирующего (эпизодического) течения:

симптомы астмы реже 1 раза в неделю;
короткие обострения от нескольких часов до нескольких дней;
ночные симптомы 2 раза в месяц или реже;
отсутствие симптомов и нормальная функция легких между обострениями;
объем форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ1), измеряемый с помощью спирометрии или пневмотахометрии больше 80% от должного и суточные колебания пиковой скорости выдоха (ПСВ) менее 20%.

БА легкого персистирующего течения:

симптомы астмы 1 раз в неделю или чаще, но не более 1 раза в день;
обострения заболевания могут нарушать активность и сон;
ночные симптомы возникают чаще 2 раз в месяц;
ОФВ1 более 80% от должного, суточные колебания ПСВ в пределах 20–30%.

БА средней тяжести:

ежедневные симптомы;
обострения нарушают активность и сон;
ночные симптомы возникают чаще 1 раза в неделю;
необходимость ежедневного применения бета2-агонистов короткого действия;
ОФВ1 60–80% от должной, суточные колебания ПСВ больше 30%.

БА тяжелого течения:

постоянные симптомы в течение дня;
частые обострения;
частые ночные симптомы;
физическая активность значительно ограничена;
ОФВ1 менее 60% от должного, суточные колебания ПСВ больше 30%.

Наиболее сложным вопросом является применение ГКС в фармакотерапии ХОБЛ. Необходимость в ГКС возникает в случаях частых обострений, когда комбинация из трех препаратов (Б2-адреномиметиков, теофиллинов, м-холиноблокаторов) оказывается неэффективной (чаще всего это больные с тяжелым течением или частыми обострениями ХОБЛ). Тяжесть течения ХОБЛ определяют в соответствии с классификацией ВОЗ (пересмотр 2003 г.).

Стадия 0	Нормальные показатели спирометрии
Риск ХОБЛ	Хронические симптомы (кашель, мокрота)
Стадия 1	ОФВ1/ФЖЕЛ $\leq 70\%$
Наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота)	
Стадия 2	ОФВ1/ФЖЕЛ $\leq 70\%$
Среднетяжелое течение	$50\% < \text{ОФВ1} \leq 80\%$ от должного
Наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота)	
Стадия 3	ОФВ1/ФЖЕЛ $\leq 70\%$
Тяжелое течение	$30\% < \text{ОФВ1} \leq 50\%$ от должного
Наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка)	
Стадия 4	ОФВ1/ФЖЕЛ $< 70\%$
Крайне тяжелое течение	ОФВ1 $< 30\%$ от должного
Или ОФВ1 $< 50\%$ при наличии хронической дыхательной недостаточности ($\text{PaO}_2 < 60\%$ mm Hg и/или $\text{PaCO}_2 > 50\%$ mm Hg) или клинических проявлений правожелудочковой недостаточности	
Наличие кашля, мокроты, одышки	

(Примечание ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких)

Назначение ИНГКС больным с ХОБЛ желательно после проведения пробы с ГКС, которая заключается в 3-недельном назначении преднизолона (20–30 мг/сут) per os. Увеличение ОФВ1 за этот период на 15% считается показанием к назначению ИНГКС на более длительный срок. Также было показано, что после терапии обострения ХОБЛ пероральными ГКС риск рецидива в ближайшие 14 дней гораздо ниже. Имеются сведения о том, что использование ИНГКС улучшает качество жизни больных с ХОБЛ, без значительного улучшения ОФВ1.

Несмотря на побочные эффекты ГКС (прежде всего возможность развития миопатии и, как следствие, ухудшение функции дыхательной мускулатуры), их положительное влияние на бронхиальную проходимость оказывается клинически более значимым. Причем необходимо отметить, что по сравнению с БА эффективность ГКС при ХОБЛ значительно ниже (большинство больных с БА при назначении ИНГКС отмечают улучшение течения заболевания и только 30% больных с ХОБЛ положительно реагируют на ИНГКС). Поэтому часто приходится использовать одновременно ингаляционный и системный пути их введения.

В исследование включаются взрослые. Исследование ИНГКС у лиц с серьезными сопутствующими заболеваниями проводится после исследования на пациентах без тяжелой сопутствующей патологии и в стационарных условиях.

Формирование групп. При выборе контингента больных главным условием является однородность группы (пол, возраст и пр.) и достаточная ее численность. Формирование опытной и контрольной групп проводится рандомизированным способом

(методом случайного выбора). Предпочтение отдается двойным «слепым» методам исследования. Как правило, во время проведения исследования пациенты не получают других ИНГКС, кроме исследуемых. Однако, в ряде случаев, допускается дополнительное применение других ИНГКС. Эти препараты специально оговариваются, и результаты клинического исследования у подобных больных анализируются отдельно. Необходимое применение пациентами во время исследования сердечных гликозидов, гипотензивных, гипогликемических и других препаратов не прекращается, но обязательно отражается в записях.

2.1. Характеристика исследования (дизайн исследования)

1. Определить основные и второстепенные показатели оценки эффективности второго лекарственного препарата у больных с БА и ХОБЛ.
2. Четко представить вид исследования (напр., двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельный дизайн); стадии исследования.
3. Описать порядок рандомизации больных.
4. Представить характеристику исследуемого препарата (дозировка, схема применения).
5. Определить длительность участия больных с БА и ХОБЛ в исследовании, продолжительность всех этапов исследования, включая период последующего наблюдения. Определить условия прекращения или прерывания исследования.

2.2. Критерии включения больных с БА в исследование

1. Мужчины и женщины с установленным диагнозом бронхиальная астма не менее, чем за 6 месяцев до начала исследования.
2. Возраст от 18 лет и старше.
3. Исходные значения ОФВ1 могут варьировать в зависимости от задач исследования.
4. Ограничение препаратов, влияющих на бронхиальную проходимость перед первым визитом: отмена ингаляционных бета2-адреномиметиков (Б2-АМ) пролонгированного действия, не менее чем за 18 часов, короткодействующих ингаляционных, или пероральных Б2-АМ – за 6 часов, метилксантинов – за 36 ч, пролонгированных ингаляционных антихолинергических средств (тиотропиум) – за 72 ч., короткодействующих ингаляционных антихолинергических средств – не менее, чем за 12 ч., фиксированные комбинации короткодействующих Б2-АМ и ингаляционных антихолинергических средств – за 12 часов, фиксированные комбинации пролонгированных Б2-АМ и ИНГКС – за 48 ч.
5. Обратимость бронхиальной обструкции при проведении теста с Б2-АМ должна быть не менее 15% от начального значения по параметру ОФВ1. Проба проводится с 400 мкг салбутамола, оценка обратимости осуществляется через 15 мин, при отсутствии обратимости через – 30 мин от момента ингаляции Б2-АМ.

Формула для вычисления обратимости бронхиальной обструкции:

$$\frac{\text{ОФВ1(после Б2-АМ)} - \text{ОФВ1(до Б2-АМ)}}{\text{ОФВ1(до Б2-АМ)}} \times 100\%.$$

Разброс значений по ОФВ1 не должен превышать 100 мл.

6. Способность заполнять дневник самоконтроля, пользоваться пикфлоуметром.
7. Способность правильно использовать исследуемый препарат.
8. Отсутствие у пациента других бронхолегочных заболеваний.
9. Стабильное (отсутствие инфекций дыхательных путей и обострений бронхиальной астмы за 4 недели до начала исследования) течение БА.
10. Отсутствие изменений за последние 4 нед в сопутствующей терапии.

2.3. Критерии не включения больных с БА

1. Пациенты, принимающие пероральные ГКС в течение 2 мес. до начала исследования.
2. Пациенты, выкуривающие 10 пачка/годы.
3. Женщины в период беременности и грудного вскармливания.
4. Женщины, которые в период исследования, могут потенциально забеременеть (в исследовании принимают участие пациентки в период менопаузы, стерильные или принимающие контрацептивы).
5. Пациенты с лекарственной аллергией к исследуемому препарату.
6. Пациенты, принимающие β -блокаторы (в том числе глазные капли).
7. Пациенты, в анамнезе которых имеются заболевания крови, сердечно-сосудистой системы, болезни печени, почек, скелетно-мышечной системы, психические и неврологические заболевания.

2.4. Критерии включения больных, страдающих ХОБЛ

1. Пациенты мужчины и женщины в возрасте от 30 лет и старше при условии, что величина ОФВ1 будет в пределах от 30% до 70% от должной величины.
2. Анамнез курения составляет 10 пачко/лет (выкуривание 1 пачки в день в течение 10 лет) или 5 сигарет в день в течение 20 лет. Курение в прошлом определяется как отказ от курения за 6 месяцев до начала исследования.
3. Обратимость бронхиальной обструкции при пробе с Б2-АМ: увеличение ОФВ1 менее, чем на 15% от ожидаемого в норме значения после пробы с 400 мкг сальбутамола (см. формулу в критериях включения БА). $\text{ОФВ1}/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$.
4. Способность правильно использовать исследуемый препарат, вести дневник самоконтроля.
5. Ограничение препаратов, влияющих на бронхиальную проходимость перед первым визитом: отмена ингаляционных бета2-адреномиметиков (Б2-АМ) пролонгированного действия, не менее чем за 18 часов, короткодействующих ингаляционных, или пероральных Б2-АМ — за 6 часов, метилксантинов — за 36 ч, пролонгированных ингаляционных антихолинергических средств (тиотропиум) — за 72 ч., короткодействующих ингаляционных антихолинергических средств — не менее, чем за 12 ч., фиксированные комбинации короткодействующих Б2-АМ и ингаляционных антихолинергических средств — за 12 часов, фиксированные комбинации пролонгированных Б2-АМ и ИНГКС — за 48 ч.

2.5. Критерии не включения больных с ХОБЛ

1. Наличие у пациента других заболеваний органов дыхания (рак легкого, туберкулез, саркоидоз).
2. Наличие потребности в регулярной или длительной кислородотерапии.
3. Наличие у пациента инфекции дыхательных путей.
4. Обострение ХОБЛ в течение последних 4-х недель перед началом исследования.
5. Наличие серьезных неконтролируемых заболеваний, способных исказить результаты исследования.
6. Рентгенограмма органов грудной клетки, которая свидетельствует о диагнозе, не соответствующем ХОБЛ.
7. Проведение хирургических мероприятий, повлекших за собой уменьшение жизненной емкости легких.
8. Длительный прием пероральных кортикостероидов (непрерывное использование препаратов более 6 недель).
9. Злоупотребление алкоголем, психоактивными препаратами.
10. Лекарственная непереносимость исследуемых препаратов.
11. Женщины в период беременности или грудного вскармливания.

2.6. Оценка эффективности

У одного и того же больного необходимо проводить исследования в одно и то же время (утром в 8–9 часов) через 1 час после легкого завтрака (при этом запрещается прием продуктов, содержащих кофеин – крепкий чай, кофе и др. – за 12 часов до исследования). Больные должны отказаться от выполнения каких-либо физических нагрузок, их физическая активность должна быть обычной.

До начала исследования следует убедиться, что пациент правильно использует ИНГКС.

Если контроль техники ингаляции выявляет ошибки пациента, врач должен провести обучение больного. Обучение пациента – важная деталь исследования и лечения. Поэтому контроль техники ингаляции и элементы обучения повторяются при каждом визите.

2.6.1. Для оценки эффективности используются следующие клинические и функциональные тесты

1. Проводится обязательное измерение ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ до и через 15–30 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола. Для определения ОФВ₁ и ФЖЕЛ (в процентах относительно должных величин) необходимо каждый раз выполнение 3-х технически правильных исследований ФВД, воспроизводимых по показателям ОФВ₁, ФЖЕЛ с последующим выбором максимальных значений ОФВ₁ и ФЖЕЛ.

Обязательно оценивается наличие или отсутствие бронхиальной обратимости.

2. Ежедневное измерение с помощью пикфлоуметра утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ), с последующей регистрацией максимального из трех значений в дневнике пациента. Оценивается относительно должных нормальных значений.

3. Частота использования препаратов для быстрого купирования симптомов (обычно, Б2-АМ короткого действия).

4. Балльная оценка симптомов: 0-отсутствие, 1-незначительные, 2-умеренные, 3-выраженные (ежедневная оценка в дневнике мокроты, кашля, свистящего дыхания, одышки, ночных пробуждений).

5. Количество и длительность обострений, потребовавших назначения дополнительного лечения (антибиотикотерапия, ГКС), внеплановые контакты с системой здравоохранения.

6. Оценка качества жизни с использованием специальных анкет, например, Анкета качества жизни больного и анкеты SF36 для больных с БА, Анкеты госпиталя Св. Георгия или EuroQoL для пациентов с ХОБЛ. Данные анкеты являются специфическими медицинскими опросниками и предназначены для оценки влияния легочного заболевания и методов его лечения на качество жизни, определяемое состоянием здоровья пациента. Помимо вычисления суммарного результата, эти анкеты позволяют вычислить результат по отдельным группам показателей, отражающим симптомы заболевания, активность человека и др. Изучение этих опросников показало, что они обладают высокой чувствительностью к изменениям состояния пациента, и что при учете изменений результатов их оценки, необходимых для достижения клинически значимого улучшения качества жизни, улучшается интерпретация общих результатов исследований.

2.7. Оценка безопасности

В период всего исследования проводится тщательное наблюдение за больными с целью выявления возможных нежелательных реакций, которые подробным образом документируются в карте индивидуального наблюдения больного и в специальных формах для фиксирования побочных эффектов.

1. Побочные эффекты – любой нежелательный признак, симптом или заболевание, временно ассоциированное с использованием лекарственного средства, вне зависимости от установления причинно-следственных связей фармацевтического препарата и вышеописанного признака.

2. Серьезные побочные эффекты — это эффекты, которые являются угрожающими для жизни, ведут к смерти, госпитализации или увеличению срока госпитализации, к постоянной или тяжелой потере трудоспособности. Необходимо дифференцировать тяжелые и серьезные побочные эффекты. Например, головная боль в течение нескольких часов может считаться сильной, хотя и не считается серьезным побочным эффектом.

2.7.1. Нежелательные эффекты при использовании ИНГКС

Системные нежелательные эффекты ИНГКС. Представляет интерес степень подавления функции коры надпочечников при использовании ИНГКС. ИНГКС оказывают умеренно выраженное системное воздействие за счет той части препарата, которая всасывается в бронхах, проглатывается и абсорбируется в кишечнике. Это связано с тем, что ИНГКС имеют короткий период полувыведения, быстро биотрансформируются в печени после системной абсорбции, что значительно снижает время их биологического действия. При использовании высоких доз ИНГКС (1,6–1,8 мг/сут) или их комбинации с системными кортикостероидами возникает риск развития системных побочных проявлений. К системным побочным проявлениям ИНГКС относят частичную эозинопению. Продолжает дискутироваться вопрос о развитии остеопороза, замедлении роста и образовании катаракты при лечении ингаляционными кортикостероидами. Однако возможность возникновения этих осложнений связывают с использованием высоких доз ИНГКС (1,2–2,4 мг/сут) в течение длительного периода. Большие дозы ИНГКС способны проникать через плацентарный барьер, оказывая тератогенное и фетотоксическое действия. Однако клиническое использование низких и средних терапевтических доз этих препаратов беременными женщинами, страдающими бронхиальной астмой, не отражается на увеличении частоты врожденных аномалий у новорожденных. У иммунокомпromетированных больных частота, тяжесть и длительность вирусных или бактериальных инфекций не увеличиваются на фоне ИНГКС. В то же время из-за риска возникновения оппортунистической инфекции у иммунокомпromетированных пациентов ИНГКС следует использовать с большой осторожностью. При сочетании БА, леченной ингаляционными препаратами, с активным туберкулезом дополнительная противотуберкулезная терапия, как правило, не требуется.

Местные нежелательные явления ИНГКС.

К местным осложнениям относят кандидоз и дисфонию, однако эти осложнения зависят от ежедневной дозы препарата. Кандидоз возникает из-за супрессивного влияния ИНГКС на защитные функции нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов на поверхности слизистой оболочки. Дисфонию при применении ИНГКС связывают с дискинезией мускулатуры, контролирующей напряжение голосовых связок. Неспецифическое раздражение голосовых связок пропеллентом — фреоном, может также вызывать дисфонию. Пароксизмальный кашель или бронхоспазм, который может быть вызван ингаляцией аэрозоля, у больных связан с раздражающим эффектом пропеллентов и задержкой частиц препарата в дыхательных путях, неправильной ингаляционной техникой, обострением сопутствующей инфекции дыхательных путей или недавно перенесенным обострением основного заболевания, после которого сохраняется повышенная гиперреактивность дыхательных путей.

2.7.2. Обязательные лабораторно-инструментальные и другие методы исследований

1. Клиническое исследование крови. Значительное изменение количественных показателей гемограммы в процессе лечения может быть проявлением неблагоприятных сдвигов в течение болезни или токсического воздействия исследуемого препарата.

2. Изменение лабораторных показателей мочи не характерны для бронхообструктивных заболеваний и возникают обычно при сопутствующих заболеваниях. Однако

желателен контроль уровня кортизола в суточной моче при длительном использовании больших доз ИНГКС.

3. Биохимическое исследование крови. В лабораторной диагностике наиболее употребимы пробы, отражающие состояние белкового, минерального, углеводного и других видов обмена — это содержание в крови общего белка, калия, натрия, глюкозы, аминотрансфераз. Следует также контролировать уровень кортизола при длительном использовании больших доз ИНГКС.

4. Рентгенологическое исследование грудной клетки.

5. Осмотр полости рта и глотки на предмет выявления кандидоза.

6. Желательно наблюдение окулиста, а также проведение остеоденситометрии.

Другие методы исследований.

При клиническом исследовании могут использоваться и другие методы исследования, если они необходимы, например, пульсоксиметрия.

Лечение после завершения исследования.

После завершения исследования пациенты будут продолжать лечение по стандартным методикам.

3. Прекращение исследования

Пациенты имеют право прекратить участие в исследовании в любое время, без дальнейшего ограничения медицинской помощи. Участие пациента может быть прервано исследователем в любое время, если есть в этом необходимость. Лечение прекращается в случае ошибочного включения пациента, при возникновении противопоказаний к исследуемому препарату, а также при наличии критериев исключения. При прерывании пациентом исследования, по возможности, следует выяснить причину отказа, а также выявить возможные побочные эффекты. На этот момент желательно обследовать пациента. Формы для ведения ежедневных записей, анкеты качества жизни, испытываемые препараты должны быть возвращены в клинику.

4. Анализ полученных данных

Для данной категории исследуемых лекарственных средств главным параметром эффективности будет средняя величина утренней ПСВ по сравнению с исходной величиной. Для ОФВ₁, измеренного во время клинических визитов, рассчитывается и суммируется процент от прогнозируемого ОФВ₁, и оценивается изменение по сравнению с исходной величиной в начале исследования. Сравниваются показатели ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, а также частота использования Б2-АМ короткого действия, балльная оценка симптомов ХОБЛ или БА, количество и длительность обострений до и после окончания терапии ИНГКС. Оценка качества жизни осуществляется с помощью соответствующего опросника. Все данные подвергаются статистическому анализу.

Неблагоприятные явления группируются по системам организма. Определяется число пациентов, имевших хотя бы одно неблагоприятное явление, связанное с лечением исследуемым препаратом (в том числе кандидоз полости рта и глотки), а также число пациентов, у которых возникли серьезные неблагоприятные явления.

Указывается также процент пациентов, у которых во время лечения значения лабораторных показателей (включая концентрации кортизола в сыворотке) вышли за пределы стандартных границ нормы.

ГЛАВА 21

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., проф. В.Б. Альтшулер, к. м. н. Е.М. Коньков, к. м. н. С.Г. Руднев

Введение

Исследование лекарственных средств для лечения больных алкогольной зависимостью должно проводиться в соответствии с правилами Надлежащей Клинической Практики ГОСТ Р 52379-2005 в условиях специализированных медицинских учреждений, получивших аккредитацию на право исследований такого рода: в наркологических отделениях научных центров и научно-исследовательских институтов, в клиниках медицинских институтов, в наркологических диспансерах и наркологических больницах.

1. Цели, задачи, условия исследования

Целью клинического исследования лекарственного средства является определение его эффективности в отношении основных симптомов и синдромов алкогольной зависимости, а также переносимости и безопасности изучаемого препарата.

1.1. Задачи, которые позволяют достичь этой цели

Изучить влияние препарата на конкретные клинические симптомы и синдромы зависимости у больных в фазе обострения заболевания или в ремиссии, а также в зависимости от стадии заболевания, от пола, возраста, соматической отягощенности и других факторов.

Определить дозы препарата (в первую очередь — максимальную и среднюю разовую и суточную и, кроме того, курсовую и поддерживающую), а также схемы его применения.

Выявить побочные и возможные токсические действия изучаемого препарата и выработать рекомендации по их устранению и предупреждению.

Определить показания и противопоказания к назначению изучаемого препарата, а также рекомендации по его использованию для лечения больных алкогольной зависимостью.

1.2. Условия проведения исследования

Проведение клинических исследований новых лекарственных средств, кроме того, должно соответствовать некоторым условиям:

Деонтологические аспекты исследования определяются Комитетом по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств.

Пациентам должно быть гарантировано постоянное наблюдение за состоянием здоровья, необходимое клиническое и лабораторное обследование.

Материалы клинического исследования должны быть оформлены в соответствии с правилами и при необходимости доступными для проверки.

Исследование препарата может быть проведено в виде монотерапии или в сочетании с общеукрепляющими и симптоматическими лекарствами, а также в сопровождении психотерапевтических методик, что должно быть обязательно отражено в индивидуальной карте пациента.

1.3. Критерии включения больных алкогольной зависимостью в клинические исследования

Пациент проинформирован и имел достаточно времени и возможностей обдумать свое участие, предоставил информированное согласие на участие в исследовании.

Установленный диагноз — «алкогольная зависимость».

Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет.

Пациенты, давшие письменное согласие на исследование.

Женщины в нелактирующем периоде.

Способность пациента выполнять процедуры исследования.

1.4. Критерии отбора пациентов на исследование

Критериями отбора пациентов являются наличие у них основных симптомокомплексов, специфичных для развернутых стадий заболевания, или его осложнений, соответствующие показаниям к применению препарата, указанным в инструкции, а также данные научной литературы о препарате и о его аналогах.

1.5. Формирование клинических групп

Формирование групп пациентов — основной и контрольной осуществляется по принципу их однородности по полу, возрасту, основным клиническим характеристикам, по способу введения и схеме применения препарата. Они также не должны отличаться набором методов лечения и лекарств, применяемых одновременно с изучаемым препаратом. Группы должны иметь достаточную численность для проведения статистического сравнения. Рекомендуется максимально уменьшить количество испытуемых с сопутствующими заболеваниями, так как это предполагает одновременное назначение других медикаментов, которые могут снизить достоверность оценки изучаемого препарата и могут повлечь за собой развитие побочных реакций из-за непредсказуемости взаимодействия лекарств.

Показания к медикаментозному лечению алкоголизма в фазе его обострения определяются наличием в статусе пациента основных симптомокомплексов, специфичных для развернутых стадий заболевания: 1) алкогольный абстинентный синдром; 2) патологическое влечение к алкоголю; 3) алкогольная психическая деградация. Терапевтическую эффективность испытываемых препаратов в отношении указанных синдромов можно определить с помощью оценочных таблиц и психологических тестов, приведенных в разделе «Индивидуальная карта пациента». Результаты поддерживающего лечения оцениваются длительностью и качеством терапевтической ремиссии.

Что касается осложнений алкоголизма — алкогольных психозов, алкогольной эпилепсии, алкогольной полиневропатии, алкогольной энцефалопатии и др. — то исследование соответствующих лекарств должны осуществляться по программам, принятым в психиатрии, невропатологии и в других областях медицины.

Кроме этого, клиническая картина алкогольной зависимости нередко включает целый ряд других патологических состояний, которые являются нозологически неспецифичными или малоспецифичными, но тоже требуют лекарственной терапии и могут быть предметом изучения эффективности соответствующих препаратов. Чаще всего это разного рода эмоциональная, нейровегетативная и соматическая патология. Касающиеся ее оценочные методики не отличаются от тех, которые применяют при клинических исследованиях препаратов в медицинских учреждениях соответствующего профиля.

1.6. Критерии исключения больных алкоголизмом из клинических исследований

Критериями исключения испытуемых являются соответствующие данные, указанные в инструкции по клиническому изучению данного лекарственного препарата, а также сведения из литературных источников и из предшествующего опыта исследователя.

В исследование не могут быть включены пациенты, которые удовлетворяют хотя бы одному из нижеследующих критериев:

Пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии обострения.

Больные онкологическими заболеваниями.

Беременные и кормящие женщины.

Лица, перенесшие черепно-мозговые травмы, давностью менее 30 дней.

Больные с острым инфарктом миокарда, давностью менее 30 дней.

Больные с неконтролируемой артериальной гипертензией выше 180/110 мм.рт.ст., на момент включения в исследование.

Пациенты, участвующие в других исследованиях лекарственных средств.

Пациенты, для которых невозможно обеспечить длительное наблюдение.

Пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании.

Пациенты, повторно включенные в исследование.

Пациенты без письменного информированного согласия на участие в исследовании.

1.7. Клиническая характеристика пациентов, отобранных для проведения исследования

Необходимо описать, каким образом подбирались основная и контрольная группы пациентов, указать их количество в каждой группе, диагноз с указанием стадии и ведущего синдрома, являющегося объектом лечения. Отмечается распределение больных по полу, возрасту, длительности болезни, соматической отягощенности и другие сведения. Эти данные сводят в таблицу, за основу которой следует принять структуру индивидуальной карты пациента.

Схема проведения лечения.

Описывают условия проведения исследований: стационарные или амбулаторные; лечения в виде монотерапии, на фоне сопутствующей терапии (в комплексе с общеукрепляющими, симптоматическими препаратами и т.д.). Отмечают форму лекарственных назначений (таблетки, капсулы, растворы для в/мышечного или в/венного введения и т.д.), дозы вводимого препарата в мг, мл (с указанием концентрации в процентах), кратность введения. Оценивают длительность проведения лечения в днях, неделях или месяцах.

1.8. Оценки эффективности

Объективная оценка лечебной эффективности препарата проводится по результатам статистической обработки клинических данных, выраженных в баллах, зарегистрированных в индивидуальной карте пациента. Необходимо также проанализировать скорость наступления терапевтического эффекта и его устойчивость.

Показателем достоверности полученных результатов может служить сопоставление основной и контрольной групп.

Клиническая оценка может быть дополнена самоотчетом испытуемого, данными лабораторных исследований, сведениями со стороны родственников, медперсонала и других объективных источников.

В процессе исследования отражаются все реакции непереносимости препарата и делается вывод о безопасности его применения в широкой медицинской практике.

1.9. Оценка безопасности

Критериями оценки безопасности являются оценка частоты, характера, выраженности, длительности возникших явлений и их связи с применением исследуемого препарата. Клинический лабораторный мониторинг до начала и по окончании терапии.

Необходимо регистрировать следующие показатели:

степень тяжести (слабая, умеренная, тяжелая);

характер нежелательных явлений;

связь с исследуемым препаратом;

длительность (дата возникновения и дата окончания);
серьезность нежелательного явления;
факторы, которые могли повлиять на возникновение нежелательного явления;
причина возникновения нежелательного явления.

Причинно-следственная связь нежелательного явления с применением исследуемого препарата может быть следующей: определенная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, нет связи.

Различают последствия нежелательных явлений по степени тяжести:

приводит к смерти пациента;
представляет угрозу жизни;
требует госпитализации;
приводит к инвалидности;
приводит к развитию пороков развития.

При выявлении серьезных нежелательных явлений исследователь обязан оформить соответствующие документы, информировать спонсора и оказать необходимый спектр медицинской помощи.

1.10. Мониторинг исследования

Во время исследования исследователь обеспечивает монитору возможность осуществлять проверку всей медицинской документации для оценки правильности ведения исследовательской работы, достоверности предоставляемых данных, а также осуществления контроля за соблюдением прав пациентов и всех требований протокола данного исследования.

1.11. Конфиденциальность данных

Необходимо обеспечить конфиденциальность всех данных о пациентах и данных, полученных в ходе исследования. В соответствии с текущими регуляторными документами доступ к информации о пациентах предоставляется полномочным представителям спонсора, этического комитета, регуляторных органов.

1.12. Методы статистической обработки результатов

При оценке результатов клинических исследований необходимо руководствоваться требованиями к статистической обработке научного материала, которые можно найти в любом справочном пособии по биометрии. Предпочтителен, естественно, компьютерный математический анализ. Примером статистических пакетов, наиболее распространенных в настоящее время, являются SPSS и Statistica, работающие с большинством баз данных и табличных процессоров.

1.13. Выводы и рекомендации исследователя

В заключительной части отчета дается оценка эффективности и безопасности препарата, исходя из результатов исследования. Отмечается способность препарата купировать тот или иной синдром алкогольной зависимости, а также этап (обострение, ремиссия) и условия лечения (амбулаторные, стационарные), на котором наиболее целесообразно применять препарат. Оценивается совместимость лекарственного средства с другими препаратами, его отличительные особенности в сравнении с существующими аналогами. На основании имеющихся у исследователя клинических данных, составляют заключение о целесообразности или нецелесообразности регистрации и внедрения в практику исследуемого препарата.

1.14. Индивидуальная регистрационная карта пациента

Индивидуальная регистрационная карта пациента является исходным рабочим материалом, на основе которого строятся выводы о целесообразности применения нового

лекарственного препарата. Поэтому она должна содержать все необходимые данные для последующего статистического анализа (точнее, для составления сводных таблиц или электронной базы данных) и быть тщательно заполненной.

Предлагаемый образец состоит из следующих разделов: сведения о больном и его заболевании, сведения о препарате и об условиях его исследования, сведения о результатах клинического исследования (действие препарата на один из основных синдромов алкоголизма или результат поддерживающего лечения). Клинические данные формализованы для удобства последующей количественной обработки. В состав карты для удобства работы включены также комментарии, определяющие клинические подходы к изучаемым синдромам.

В состав карты могут быть дополнительно включены другие методы обследования в зависимости от конкретных задач, стоящих перед исследователем.

2. Материалы по составлению индивидуальной регистрационной карты пациента

2.1. Сведения о больном и его заболевании

Ф.И.О. больного.....

Пол больного (обвести): М Ж

Дата рождения (день, месяц, год) _____/_____/_____

Возраст.....

Дата поступления.....

Дата последнего приема алкоголя.....

Стадия заболевания.....

Давность болезни (в годах).....

Время (в годах), прошедшее от начала систематического злоупотребления до формирования алкогольного абстинентного синдрома.....

Условия проведения исследований (обвести номер пункта)

1. Стационарные
2. Амбулаторные

Синдром, имеющийся у больного (обвести номер пункта):

1. Алкогольный абстинентный синдром
2. Первичное патологическое влечение к алкоголю
3. Алкогольная психическая деградация

Сопутствующие соматические заболевания (вписать диагноз):

1.

Больной входит в группу испытуемых (поставить отметку):

Основная группа	
Группа сравнения	

Это поле заполняется в случае, если больной выбыл из программы исследований:

Причины прекращения исследований:

.....

Лечение прекращено насутки после начала

2.2. Сведения о препарате и об условиях его исследования

Показания к исследованиям (обвести номер пункта):

1. Алкогольный абстинентный синдром
2. Первичное патологическое влечение к алкоголю

3. Алкогольная психическая деградация

Дата начала лечения

Общая продолжительность лечения (в днях)

Дозы препарата, применявшиеся у больного:

Средняя разовая

Средняя суточная

Высшая разовая

Высшая суточная

Средняя курсовая

Средняя поддерживающая

Побочные действия терапии испытываемым препаратом, не приведшие к прекращению лечения:

Виды побочных действий	Время, прошедшее после начала лечения

Лечение, сопутствующее исследованию препарата*:

Название лекарства и/или метода	Средние суточные дозы

*Примечание:

1. Набор лекарств, кроме исследуемого препарата, у больных основной и сравнительной групп должен быть идентичным.
2. Сопутствующее лекарственное лечение желательно свести к минимуму.
3. Одновременное применение лекарств из тех же фармакологических групп, что и препарат, проходящий клиническое исследование, недопустимо.

2.3. Материалы оценки результатов клинических исследований

2.3.1. Влияние препарата на алкогольный абстинентный синдром

Выраженность каждого симптома алкогольного абстинентного синдрома (ААС) оценивают ежедневно, в одно и то же время суток, в баллах: 3 балла – сильно выражен, 2 балла – умеренно выражен, 1 балл – слабо выражен, 0 – симптом отсутствует (см. таблицу 1).

В каждый из дней клинического исследования силу ААС оценивают средней величиной наблюдаемых расстройств (общую сумму баллов делят на количество симптомов); по изменению этой средней величины в разные дни судят о терапевтическом действии изучаемого препарата. Структура таблицы позволяет также, при необходимости, судить о действии лекарства на отдельные компоненты ААС: психопатологический, нейро-вегетативный, висцеральный и нейро-церебральный.

Таблица 1

Симптомы абстинентных расстройств

№ п/п	Симптомы абстинентных расстройств	Время от начала лечения											
		Часы от начала лечения						Сутки от начала лечения					
Психопатологические расстройства		0	2	4	6	8	10	2	3	4	5	6	7
1	1	Осознанное желание спиртного											
2	2	Двигательное беспокойство											

№ п/п		Симптомы абстинентных расстройств	Время от начала лечения												
			Часы от начала лечения						Сутки от начала лечения						
3	3	Ажитация, напряженность													
4	4	Тревога													
5	5	Страх													
6	6	Подавленность													
7	7	Суицидальные мысли													
8	8	Эмоциональная лабильность													
9	9	Раздражительность, дисфория													
10	10	Идеи виновности													
11	11	Истощаемость, астения													
12	12	Вялость, заторможенность													
13	13	Нарушение засыпания													
14	14	Прерывистый сон													
15	15	Тягостные сновидения													
16	16	Ранее пробуждение													
17	17	Тотальная бессонница													
18	18	Гипнагогические галлюцинации													
19	19	Нарушения памяти													
20	20	Нарушение ориентировки													
Нейро-вегетативные расстройства															
21	1	Слабость, разбитость													
22	2	Тахикардия													
23	3	Повышение АД													
24	4	Гиперемия лица, склер													
25	5	Бледность лица, синюшность													
26	6	Гипертермия													
27	7	Стойкий белый дермографизм													
28	8	Разлитой красный дермографизм													
29	9	«Мраморный» рисунок кожи													
30	10	Потливость													
31	11	Жажда, сухость во рту													
Висцеральные расстройства															
32	1	Боли в сердце													
33	2	Сердечные перебои													

№ п/п	Симптомы абстинентных расстройств	Время от начала лечения												
		Часы от начала лечения						Сутки от начала лечения						
34	3	Брадикардия												
35	4	Обложенность языка												
36	5	Желтушность кожи, склер, неба												
37	6	Тошнота, рвота												
38	7	Вздутие живота												
39	8	Боли в животе												
40	9	Диарея												
41	10	Отрыжка												
42	11	Икота												
		Неврологические расстройства												
43	1	Головная боль												
44	2	Головокружение												
45	3	Фонофобия, вздрагивание												
46	4	Фотофобия												
47	5	Обмороки, припадки												
48	6	Нистагм												
49	7	Атаксия походки												
50	8	Нарушения координации движений (координационные пробы)												
51	9	Интенционный тремор												
52	10	Неустойчивость в позе Ромберга												
53	11	Повышение сухожильных рефлексов												
54	12	Понижение сухожильных рефлексов												
55	13	Понижение брюшных рефлексов												
56	14	Асимметрия рефлексов												
57	15	Асимметрия черепно-мозговой иннервации (лицо, язык, глаза)												
58	16	Патологические рефлексы												
59	17	Боли в мышцах ног												
60	18	Парестезии в конечностях												
61	19	Понижение болевой чувствительности («чулки», «перчатки»)												

№ п/п	Симптомы абстинентных расстройств	Время от начала лечения												
		Часы от начала лечения						Сутки от начала лечения						
62	20	Повышение болевой чувствит.												
63	21	Снижение глубокой чувствит.												
64	22	Тремор рук												
65	23	Тремор век												
66	24	Тремор языка												
67	25	Тремор всего тела												
Средняя выраженность ААС														

2.3.2. Влияние препарата на обострение первичного патологического влечения к алкоголю

Квантифицированная оценка патологического влечения к алкоголю (ПВА) необходима для объективного изучения этого клинического синдрома и его терапевтической динамики. Методика количественной оценки ПВА должна основываться на клинических принципах, т.е. максимально точно и полно учитывать клинические симптомы в их взаимосвязях и динамике. Это позволит в процессе измерений не утратить нозологическую специфичность изучаемого предмета и при этом соблюсти объективный характер исследования.

Задача, следовательно, довольно противоречивая: необходимо количественно выразить сугубо качественные характеристики синдрома ПВА. Она решается путем разработки своеобразного оценочного глоссария, в котором каждый симптом имеет определенный «вес» в относительных единицах (баллах). При этом исследователю остается лишь выбрать описание, адекватно отражающее состояние данного больного на данное время. Таким образом, количественная оценка состоит не в определении выраженности симптома, а в простой констатации его наличия, т.е. имеет альтернативный характер, что повышает степень ее объективности.

Оценочный глоссарий ПВА базируется на установленном прежде наличии в структуре данного синдрома трех компонентов: аффективного, поведенческого и идеаторного. Что касается сенсорного компонента, то он уже сам по себе отражает высокую интенсивность влечения и поэтому был вынесен за рамки данной инструкции. Кроме того, из практических соображений вегетативный компонент не рассматривается как самостоятельная единица. Все остальные компоненты определяют соответствующие им ряды симптомов, расположенных по нарастанию их «веса». Кроме того, внутри каждого компонента ПВА могут существовать относительно самостоятельные симптоматические линии, которые требуют особого описания и измерения (например, в рамках аффективного компонента — депрессия, тревога, дисфория, эмоциональная лабильность).

2.3.2.1. АФФЕКТИВНЫЙ компонент

Касаясь аффективного компонента ПВА, необходимо заметить, что его симптоматика обычно видна в первую очередь, т.е. находится как бы на «фасаде» синдрома. В то же время аффективный и близкий к нему вегетативный компоненты ПВА являются относительно малоспецифичными — в отличие от поведенческого и особенно идеаторного компонентов. В целом же о нозологической принадлежности того или иного отдельно взятого симптома можно судить только при наличии целого симптомокомплекса, чем и продиктован многокомпонентный характер предлагаемого глоссария.

1. Субдепрессивное состояние.
 - А. Пасмурный внешний вид, пассивность, неразговорчивость..... 1 балл
 - Б. Избегает общения из-за отсутствия интереса. Жалобы на скуку, однообразие жизни. Избегает всякой деятельности. Медлительность, вялость. Фиксация на жизненных невзгодах и понесенных обидах..... 2 балла
 - В. Подавленность, жалобы на плохое настроение, безразличие к окружающему, утрату эмоциональных контактов, нежелание чем-либо заниматься. Стремление к залеживанию в постели. Перестает следить за собой, становится неряшливым..... 3 балла
2. Тревога.
 - А. Озабоченность по различным конкретным поводам..... 1 балл
 - Б. Мрачные предчувствия, пугающая неопределенность будущего, неуверенность в собственных силах..... 2 балла
 - В. Напряженное ожидание надвигающегося срыва. Ощущение беспомощности. Не находит себе места, неусидчив, беспокоен, назойлив..... 3 балла
3. Эмоциональная лабильность.
 - А. Слезы и омраченность больного только при обсуждении неприятных для него вопросов. Перепады настроения незначительны и непродолжительны..... 1 балл
 - Б. Вздонованность, слезы в течение всей беседы и некоторое время после нее..... 2 балла
 - В. Обидчивость, капризность, слезливость в течение всего дня..... 3 балла
4. Дисфория.
 - А. Недовольство, ворчливость, угрюмый вид, мрачное настроение..... 1 балл
 - Б. Напряженность, раздражительность, ощущение внутреннего дискомфорта (проявляется при беседе)..... 2 балла
 - В. Подавленность, напряженность, взрывчатость, агрессивность (проявляется спонтанно, в поведении) 3 балла

В клинической практике при обострении ПВА чаще приходится иметь дело со смешанными состояниями, включающими тоскливость, тревожность, раздражительность и неустойчивость эмоций; поэтому альтернативный выбор какого-либо одного из вариантов аффективной патологии не является обязательным.

Симптомокомплекс ПВА включает в себя разнообразные, но характерные для того или иного клинического варианта влечения точки зрения, суждения, убеждения, сомнения, размышления и т.д., в которых выражается степень доминантности этого переживания. Все вместе они составляют ИДЕАТОРНЫЙ компонент ПВА. В идеаторном компоненте выделяются: а) симптоматика, отражающая отношение к алкоголю и б) симптоматика, отражающая отношение к болезни и лечению. Каждый из этих двух симптоматических рядов содержит возможность количественной (балльной) оценки. Хотя так называемое «алкогольное мышление» является результатом личностной переработки и глубокого усвоения переменчивых мнений, «продиктованных» влечением к алкоголю, и потому относительно автономно, существует очевидная связь между

характером высказываний больных и интенсивностью их влечения к алкоголю. При обострениях ПВА нарушаются взаимопонимание и сотрудничество больного с врачом. В беседах нарастают отстраненность, формальность, и зачастую больные возвращаются к взглядам, предшествовавшим лечению.

2.3.2.2. ИДЕАТОРНЫЙ компонент

1. Симптоматика, отражающая отношение к алкоголю:
 - А. Эпизодически появляющиеся мысли (воспоминания) о спиртном.....1 балл
 - Б. Частые возвращения к мыслям о спиртном.....2 балла
 - В. Постоянные размышления о спиртном.....3 балла
2. Симптоматика, отражающая отношение к болезни и лечению:
 - А. Формальная критика к болезни, сомнения в необходимости лечения.....1 балл
 - Б. Частичная критика к болезни, мнение о нецелесообразности дальнейшего лечения.....2 балла
 - В. Отсутствие критики к болезни, уверенность в ненужности и бессмысленности лечения3 балла

Что касается поведенческих проявлений ПВА, то необходимо заметить, что поведенческий репертуар очень индивидуален и разнообразен. Это затрудняет его квантификацию. Тем не менее, в массе поступков так или иначе выражены типичные черты, поддающиеся ранжированию. Они-то и характеризуют в основном структуру и динамику поведенческого компонента патологического влечения к алкоголю. Ниже указываются симптоматика и балльная оценка интенсивности ПОВЕДЕНЧЕСКОГО компонента ПВА.

2.3.2.3. ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ компонент

- А. Смакование алкогольной тематики в беседах. Гиперреактивность и хлопотливость в попытках отвлечься от мыслей о спиртном. Просьбы о дополнительном лечении. Горячность, показной пафос в осуждении пьянства. Несобранность, забывчивость, непоседливость.....1 балл
- Б. Стремление уклониться от лечения. Недовольство режимом, желание ускорить выписку из больницы. Изменение круга общения (общение с больными, ненастроенными на лечение). Неустойчивость и непоследовательность в повседневных делах. Суетливость, рассеянность. Не сразу включается в беседу. Медленно осмысливает вопросы. С трудом переключается на другие темы.2 балла
- В. Враждебность, оппозиция к лицам, навязывающим трезвость. «Эксперименты» с алкоголем. Обращения с жалобами на «тягу» к спиртному. Стремление немедленно выписаться.....3 балла

Значительное место в поведенческом компоненте занимает особого рода возбужденность. В этом состоянии, помимо тревожности, присутствует неспособность к длительному напряжению внимания, сочетающаяся с непоседливостью. При значительной выраженности это состояние напоминает психомоторное возбуждение раптоидного характера. Происходит своеобразное сужение сознания, и активность больных направляется на поиски спиртного.

2.3.3. Мимико-вегетативные реакции

Эти реакции заключаются, как правило, в заметном оживлении, в блеске глаз, покраснении или побледнении лица, гиперсаливации, в глотательных движениях при обсуждении алкогольных тем.

2.3.3.1. Мимические реакции

- а) нет 0 баллов
б) есть 1 балл

2.3.3.2. Алкогольные сновидения

Эмоциональные переживания, связанные с оживлением латентного влечения к алкоголю, могут проецироваться в сновидениях алкогольного содержания и становиться своего рода эквивалентом «алкогольного» поведения. Алкогольные сновидения нередко появляются среди полного благополучия, задолго до клинической манифестации ПВА. Затем, обычно по истечении недели, ухудшается настроение, затрудняется контакт при обсуждении тем, связанных с алкоголем, усиливается стремление прервать лечение.

Алкогольные сновидения, нарушения сна.

- А. Спокойная констатация сновидения с алкогольной тематикой. Могут быть трудности при его воспроизведении.....1 балла
Б. Яркое алкогольное сновидение, оставляющее сильное впечатление. Оживление мимических реакций при воспроизведении содержания сна.....2 балла
В. Поверхностный сон, частые пробуждения.
Яркие будоражащие алкогольные сновидения.....3 балла

Таблица 2

Клиническая оценка патологического влечения к алкоголю (ПВА)

Компоненты ПВА		Дни лечения					
		1	2	3	4	5	6
Аффективный компонент							
1	1. Субдепрессия						
2	2. Тревога						
3	3. Эмоциональная лабильность						
4	4. Дисфория						
Идеаторный компонент							
5	1. Отношение к алкоголю						
6	2. Отношение к болезни и к лечению						
7	Поведенческий компонент						
8	Мимические реакции						
9	Алкогольные сновидения, нарушения сна						
Средняя выраженность ПВА за день							

2.3.4. Влияние препарата на алкогольную психическую деградацию

Перспективы лекарственного лечения психической деградации больного алкоголизмом в первую очередь следует оценивать в плане воздействия на интеллектуально-местические расстройства. (Нравственно-этические изменения и социальное сни-

жение не могут являться прямой мишенью фармакотерапии.) Следует заметить, что интеллектуально-мнестическое снижение как часть алкогольной деградации личности свойственно и многим другим заболеваниям, поэтому медикаментозные препараты, используемые для лечения алкогольной психической деградации, не являются нозологически специфичными. Тем не менее, они чрезвычайно важны для психофармакотерапии алкоголизма, что открывает возможности для клинических исследований широкого спектра лекарственных средств.

Что касается объективного контроля над эффективностью испытываемых лекарств, то из всего многообразия признаков психической деградации личности больных алкоголизмом наиболее легко поддаются измерению «интеллект», «память», «мышление», «внимание» и ряд других показателей, отражающих последствия хронической интоксикации алкоголем. Для объективной оценки интеллектуально-мнестических функций личности ниже предложены информативные и легко выполняемые экспериментально-психологические тесты. Начинать тестирование больного следует после редукции абстинентной симптоматики, стабилизации аффективной сферы и устранения транзиторных нарушений мозговых функций, вызванных непосредственным воздействием алкоголя. Оценка терапевтического действия испытываемого лекарственного препарата возможна только в ходе повторного тестирования, которое следует проводить при тех же условиях и в то же время суток, что и первое.

При исследовании познавательных процессов используется методика простых аналогий. Она требует понимания логических связей и отношений между понятиями, а также умения устойчиво сохранять заданный способ рассуждений при решении длинного ряда разнообразных задач. Для проведения теста используется стандартный бланк с серией логических заданий. В норме, при соответствующем образовании (не менее 7 классов), испытуемые усваивают порядок решения задач после 2–3 примеров. Если больной никак не может усвоить задание после 3–4 примеров, это дает основание думать, что его интеллектуальные процессы по крайней мере затруднены. Количество, последовательность, характер ошибок, а также отношение к ошибкам позволяют выявить неустойчивость процесса мышления, утрату логической нити, соскальзывание суждений на путь случайных, облегченных, ненаправленных ассоциаций, произвольность и некритичность мышления. Следует заметить, что даже при безупречном и быстром выполнении задания нельзя утверждать, что мышление больного не нарушено, т.к. методика может не выявить тонких, мало выраженных расстройств.

При исследовании памяти целесообразно использовать методику «10 слов» А.Р. Лурия (механическое запоминание), воспроизведение рассказа (смысловая память), пиктограмма (опосредованное запоминание).

Заучивание 10 слов – одна из наиболее часто применяющихся методик для оценки состояния памяти больных, утомляемости, активности внимания. Используется протокол с десятью короткими (односложными или двусложными) словами. Слова подбираются простые, разнообразные и не имеющие между собой никакой связи. Во время опыта лишние разговоры не допускаются. Экспериментатор четко и медленно зачитывает все 10 слов, после чего испытуемый в любой последовательности их воспроизводит. Ответ заносится в протокол, после чего экспериментатор вновь зачитывает все 10 слов и затем вновь фиксирует ответы испытуемого в протоколе. Опыт повторяется 5–6 раз. Фиксируются также «лишние» слова. После 5–6-кратного повторения слов экспериментатор переходит к другим тестам, а спустя 1 час снова спрашивает у исследуемого эти слова (без напоминания). По протоколу составляется «кривая запоминания»: по горизонтальной оси откладываются номера повторения, по вертикальной – число правильно воспроизведенных слов. В норме с первого предъявления запоминается 7+2 слова, к третьему повторению и при последующих

повторениях – 9 или 10 слов. Число слов, удержанных и воспроизведенных спустя час, свидетельствует о состоянии долговременной памяти. По форме кривой можно сделать некоторые выводы относительно особенностей запоминания больных. Так, например, если больной ко второму предъявлению воспроизводит 8 или 9 слов, а затем после каждой пробы – все меньше и меньше, то «кривая запоминания» указывает на ослабление активного внимания и выраженную утомляемость. Зигзагообразный характер кривой свидетельствует о неустойчивости внимания, его колебаниях. Отсутствие нарастания удержания слов после их повторения (форма плато) – свидетельство эмоциональной вялости, низкое расположение плато часто наблюдается при паралитических синдромах. «Застревание» на повторяющихся «лишних» словах часто встречается у больных, страдающих текущими органическими заболеваниями мозга.

При воспроизведении рассказа определяются уровень смысловой памяти, ее объем и особенности, способность к запоминанию текстов. Исследователь зачитывает вслух рассказ, содержащий 12–13 смысловых единиц и 3–4 числа. Затем предлагает испытуемому записать основное содержание прочитанного. Порядок изложения фрагментов не учитывается. По результатам воспроизведения текста проводится оценка в условных баллах.

Для исследования активного внимания используются методики отыскивания чисел по «таблицам Шульте» и счет по Крепелину.

Цель методики «таблицы Шульте» – определение объема внимания, его устойчивости, динамики работоспособности. Испытуемому поочередно предлагаются пять таблиц, на которых в произвольном порядке расположены числа от 1 до 25. Испытуемый отыскивает, показывает и называет числа в порядке их возрастания. Проба повторяется с пятью разными таблицами. Основным показателем – время выполнения, а также количество ошибок отдельно по каждой таблице. В норме время выполнения задания по каждой таблице – до 1 минуты. От 1 до 1,5 минут – нерезкое ослабление объема внимания, от 1,5 до 2 минут – среднее и более 2 минут – грубое. По результатам выполнения задания может быть построена «кривая истощаемости», отражающая устойчивость внимания и работоспособность в динамике.

Счет по Крепелину представляет собой обратный отсчет от 100, каждый раз из оставшегося числа вычитая 7. Фиксируется скорость выполнения задания, а также количество ошибок. В норме испытуемые ошибки не допускают. Результат менее 3 ошибок говорит о нерезком расстройстве устойчивости внимания, 4–5 ошибок – о среднем, 6 и более ошибок – о грубом расстройстве.

3. Оценка результатов поддерживающего лечения

Терапевтическая ремиссия оценивается длительностью и качеством периода воздержания от алкоголя. Медикаментозное поддерживающее лечение проводят с целью стабилизировать состояние больного, сохранить и удлинить этот период. Ниже приведены те основные пункты, на которые следует обратить внимание, оценивая действия лекарственных препаратов, направленных на профилактику рецидивов алкоголизма. Эта схема может быть расширена и дополнена в зависимости от более конкретных задач, поставленных перед исследователем. В случае, если психическое состояние больного, позволяет диагностировать актуализацию патологического влечения к алкоголю, следует использовать образец для оценки влияния препарата на обострение первичного патологического влечения к алкоголю.

Длительность ремиссии..... месяцев

Колебания настроения:

не было

были

Алкогольные сновидения:

не было
были
Размышления о спиртном:
не было
были
Эпизоды употребления алкоголя:
не было
были
«Сухая абстиненция»:
не было
была
Мотив рецидива, отражающий влечение к алкоголю:
плохое настроение, неприятности
«проверка реакции» на алкоголь
«беспричинная» выпивка
Мотив рецидива, отражающий слабость критики:
торжественное событие
приглашение друзей, знакомых
Уверенность в способности пить нормально.

ГЛАВА 22

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (АНТИДЕПРЕССАНТОВ)

СОСТАВИТЕЛИ: член-корр. РАМН Н.М. Жариков, д. м. н., проф. А.Л. Верткин, член-корр. РАМН Д.Ф. Хритинин, к. м. н. Е.М. Коньков, к. м. н. В.Г. Москвичев, к. м. н. А.Л. Кузнецов, к.м.н. И.В. Кокин

Введение

В данных методических рекомендациях систематизированы основные принципы проведения клинических исследований лекарственных средств у больных депрессиями, под действием которых повышается сниженный витальный аффект, уменьшается выраженность соматовегетативных проявлений тревожно-фобических расстройств, обусловленных данным заболеванием, как эндогенного, так и экзогенного происхождения.

Эта группа лекарственных препаратов включает в себя не только, так называемые, типичные антидепрессанты, но и ряд препаратов разной химической структуры, которые стали называть атипичическими.

Настоящие рекомендации составлены в соответствии со стандартным дизайном протоколов клинических исследований лекарственных средств, являются базой для составления программ по изучению новых лекарственных средств для лечения депрессий и основой для их экспертной оценки. Данные указания дадут возможность врачу-исследователю получить информативные и сопоставимые результаты исследования, а также мониторить безопасность исследуемого препарата.

1. Особенности клинического изучения новых антидепрессантов

Лечение антидепрессантами проводится при депрессивных расстройствах различной психопатологической структуры. К ним относятся эндогенные, психогенные, реактивные, инволюционные, невротические депрессии, а также дистимии.

Применяются они также при психосоматических, посттравматических стрессовых расстройствах, хроническом болевом синдроме, при комплексном лечении паркинсонизма, каталепсии и импотенции и многих других расстройствах.

Антидепрессанты противопоказаны при бредовых расстройствах, психомоторном возбуждении, маниакальном состоянии, судорожных синдромах. Не рекомендуется применение антидепрессантов при артериальной гипертензии, острых нарушениях мозгового кровообращения, сахарном диабете, глаукоме, аденоме предстательной железы, в течение первых 3-х месяцев беременности, в период грудного вскармливания, при работе с быстро движущимися механизмами, что крайне важно учитывать при планировании и проведении исследовательской работы с этой группой препаратов.

При клиническом изучении антидепрессантов следует учитывать их возможные взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Их нельзя одновременно применять с ингибиторами МАО. Антидепрессанты трициклической структуры усиливают действие холинолитиков, аритмогенное действие наркотических средств, токсическое действие препаратов, стимулирующих функцию щитовидной железы.

Антидепрессанты со стимулирующим действием, независимо от химической структуры (имипрамин, флуоксетин и др.) усиливают стимулирующее действие других стимуляторов и ослабляют действие седативных препаратов. Антидепрессанты с выраженным седативным эффектом (амитриптилин, флувоксамин и др.) усиливают действие седативных препаратов и ослабляют действие стимуляторов. Все эти и некоторые другие взаимодействия должны учитываться при изучении новых антидепрессантов.

2. Цели и задачи исследования

Целью клинического исследования нового лекарственного средства является определение его эффективности в отношении основных симптомов и синдромов депрессии, а также переносимости и безопасности для пациентов.

Задачи, которые позволяют достичь этой цели:

Изучить влияние препарата на конкретные симптомы и синдромы депрессии в зависимости от длительности, тяжести заболевания, соматической отягощенности и других факторов.

Изучить новые показания для назначения препарата.

Изучить новые лекарственные формы препарата.

Изучить взаимодействие данного препарата с другими лекарственными средствами, продуктами питания, алкоголем и т.д.

Изучить клинико-фармакокинетические показатели препарата.

Провести катамнестическую оценку состояния больного после прекращения приема препарата.

Определить дозы препарата (максимальную, среднюю, разовую, суточную, курсовую и поддерживающую), а также схемы применения.

Выявить побочные и возможные токсические действия изучаемого препарата и выработать рекомендации по их устранению и предупреждению.

Определить показания и противопоказания к назначению изучаемого препарата, а также рекомендации по его использованию для лечения депрессий.

3. Дизайн исследования

Целесообразно проведение Исследования: открытого, контролируемого, сравнительного, в параллельных группах, в котором основные показатели эффективности, безопасности и переносимости исследуемого препарата будут оцениваться у пациентов с верифицированным диагнозом «депрессивное расстройство» различной этиологии.

Необходимо сформировать две группы Исследования, основная и контрольная. Определить длительность лечения и дозы препаратов в обеих группах, в амбулаторных или в стационарных условиях. Визиты назначаются в утренние часы.

Клиническая оценка, включающая медицинский анамнез и анамнез лекарственной терапии, проводится за 1–3 дня до назначения исследуемой терапии, что позволит подтвердить соответствие пациентов критериям участия в исследовании, осуществить верификацию диагноза депрессивного расстройства, провести клинико-лабораторные исследования, провести рандомизацию.

Пациенты проходят инструктаж по регламенту проводимого Исследования. Замена пациентов, включенных в исследование и преждевременно прекративших участие в Исследовании не допускается. Исследование проводится в одном исследовательском центре.

Прекращение Исследования возможно по одной из следующих причин:

недостаточная скорость набора пациентов;

низкое качество предоставляемых данных;

появление существенных данных, связанных с безопасностью ИП;

промежуточный анализ показывает низкую эффективность ИП по сравнению с ожидаемой.

4. Скрининг и включение пациентов в исследование

Скринингу подлежат пациенты с диагнозом «депрессивное расстройство».

4.1. Критерии включения пациентов в исследование

Основными критериями отбора пациентов является наличие у них основных симптомокомплексов, специфичных для развернутых стадий депрессивных расстройств, или их осложнений, соответствующих показаниям к применению препарата.

Основные категории исследуемых пациентов:

- с различными вариантами депрессий, в том числе соматогенного характера;
- с тревожными расстройствами;
- с булимией;
- алкоголизмом;
- наркоманией;
- с болевым синдромом;
- с нарушениями сна;
- с кожными заболеваниями.

Показания к медикаментозному применению препарата определяются наличием в статусе больного специфичных для основных симптомокомплексов депрессии: угнетенное, тоскливое настроение, сниженная психическая активность, сочетающаяся с двигательными расстройствами и разнообразными соматическими нарушениями (потеря аппетита, запоры, изменение сердечного ритма и т.п.).

Что касается осложнений и редко встречающихся форм депрессий, то изучение антидепрессантов следует проводить по правилам принятых в психиатрии, невропатологии и других областях медицины.

4.2. Критерии невключения больных депрессией при изучении новых антидепрессантов

Критериями исключения испытуемых являются данные, указанные в инструкции по клиническому изучению конкретного лекарственного препарата, литературных источников и опыта исследователя.

В категорию исключения должны быть внесены следующие больные:

Не желающие принять/продолжить участие в исследовании.

Лица, у которых развились побочные действия препарата.

Лица, с обострением сопутствующих заболеваний, могущих отрицательно повлиять на оценку изучаемого препарата.

Больные с повышенной чувствительностью к компонентам, входящим в состав препарата (по данным анамнеза).

С заболеваниями печени (гепатоцеллюлярный, холестатический, смешанные гепатиты).

С заболеваниями почек (острые или хронические пиело- и гломерулонефрит);

С сахарным диабетом I типа.

С гипертиреозом, феохромоцитозом.

С острыми нарушениями мозгового кровообращения.

С доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Беременные и кормящие женщины.

С маниакальным состоянием, тревогой, страхом, галлюцинациями, суицидальными мыслями.

С одновременным применением наркотических препаратов, резерпина и трициклических антидепрессантов.

5. Условия проведения клинических исследований антидепрессантов

К ним относятся:

деонтологические аспекты исследования должны проводиться в соответствии с требованиями совета по этике;

пациентам должно быть гарантировано постоянное наблюдение за состоянием здоровья, необходимое клиническое и лабораторное обследование;

материалы клинического исследования должны быть оформлены в соответствии с правилами и при необходимости доступны для проверки;

исследование антидепрессанта может быть проведено в виде монотерапии или в сочетании с общеукрепляющими и симптоматическими средствами, а также в сопровождении психотерапевтических методик, что должно быть обязательно отражено в программе исследования.

При одновременном применении антидепрессанта с другими препаратами, следует иметь в виду, что ингибиторы МАО нельзя сочетать с другими группами антидепрессантов из-за опасности развития коллапса, гипертензии, гипертермии, судорог, гипертонуса мышц, что связано с возникновением серотонинового синдрома.

Во время приема ингибиторов МАО нельзя употреблять некоторые продукты, содержащие терамин (вино, пиво, сыр, копчености), а также резерпин и наркотические вещества.

Антидепрессанты с выраженным седативным эффектом (амитриптилин, флувоксамин и др.) усиливают действие других седативных препаратов и ослабляют действие стимуляторов. Антидепрессанты со стимулирующим действием независимо от химической структуры (имипрамин, ниламид и др.) усиливают действие других стимуляторов и ослабляют действие седативных препаратов.

6. Клиническая характеристика пациентов, отобранных для изучения антидепрессантов

Как правило, для исследования антидепрессантов формируются две группы пациентов – основная и контрольная. Эти группы должны быть однородными по полу, возрасту, основным клиническим характеристикам, по способу введения и схеме применения препарата. Они не должны отличаться набором методов лечения и лекарств, применяемых одновременно с изучаемым препаратом. Рекомендуется максимально сократить количество пациентов с сопутствующими заболеваниями, т.к. это предполагает одновременное назначение других медикаментов, которые могут снизить достоверность оценки изучаемого препарата и могут повлечь за собой развитие побочных реакций из-за непредсказуемости взаимодействия лекарств.

Формирование групп должно проводиться методом рандомизации, с численностью, достаточной для статистической обработки материала. Определить количество больных в каждой группе, диагноз с указанием стадий и ведущего синдрома, являющегося объектом лечения.

7. Схема проведения лечения

При планировании изучения антидепрессанта следует определить целесообразность его применения в амбулаторных или стационарных условиях, лечение больных в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами, в комплексе с общеукрепляющими и симптоматическими средствами. В отчетных документах отмечают форму лекарственного средства (таблетки, капсулы, растворы для внутривенного или внутримышечного введения); дозы вводимого препарата в мг, мл с указанием концентрации в процентах, кратность введения. Оценивают длительность проведения лечения в днях, неделях или месяцах. Для антидепрессантов длительность лечения должна быть не менее 1–2 месяцев. При изучении антидепрессантов следует избегать применение плацебо в контрольной группе и длительных периодов отмены препарата, т.к. у больных депрессиями могут быть скрывающиеся формы суицидальных тенденций, без фармакотерапии может быть их реализация.

8. Оценка клинической эффективности препарата

Оценка клинической эффективности антидепрессанта проводится по результатам статистической обработки в баллах или процентах, по данным динамического наблюдения больных основной и контрольной групп. Анализируются скорость наступления терапевтического эффекта и его устойчивость. Показателем достоверности полученных результатов может служить сопоставление основной и контрольной групп. При изучении антидепрессантов следует учитывать особенности психического статуса больных депрессией, поскольку большинство из них активно ищут помощи у врача и легко соглашаются на прием нового препарата. В этом случае высока вероятность развития плацебо-эффекта при приеме изучаемого антидепрессанта, особенно, у лиц в легкой и средней тяжести болезни, на что может указывать раннее наступление улучшения. В этом случае развитие плацебо-эффекта может незаметно перейти в представление эффекта самого препарата. Следует учитывать возможность наступления спонтанного улучшения состояния больных эндогенными депрессиями с периодическим типом течения заболевания и не приписывать это улучшение исключительно антидепрессанту.

При изучении новых антидепрессантов следует использовать клинические компоненты депрессивных расстройств:

аффективный компонент (пониженное настроение, тревога, тоска, грусть, обидчивость, внутреннее напряжение, снижение жизненного тонуса, внутренний дискомфорт, суицидальные переживания);

психический компонент (недовольство собой, недовольство окружающими, придиричивость, рассеянность, отсутствие желаний, нерешительность, раздражительность);

соматоневрологический компонент (головная боль, нарушения сна, снижения аппетита, запоры, гипергидроз, общий дискомфорт, парестезии, общая слабость).

В ряде случаев, объективная клиническая оценка может быть дополнена самоотчетом испытуемого, данными лабораторных исследований, сведениями со слов родственников, медперсонала и других объективных источников.

Для оценки тяжести депрессий используется шкала общего клинического впечатления GGI, которая позволяет оценить глубину депрессивного состояния в 7 баллах. Наряду с этим о тяжести депрессий принято судить по суммарной оценке шкалы Гамильтона, состоящей из 17 признаков. При этом, при оценке равной менее 18 баллов, принято говорить о легкой депрессии. При 18–20 баллах – о депрессии средней тяжести. При 25 баллах – о тяжелой депрессии.

При количественной оценке отдельных симптомов депрессии, помимо шкалы Гамильтона, наиболее часто используют шкалу Монтгомери-Асберга. Эта шкала содержит 10 пунктов, что облегчает ее применение в практике. Она является достаточно чувствительным инструментом, при выявлении депрессивной симптоматики.

7. Оценка безопасности исследуемого препарата

Безопасность препарата оценивается по регистрации нежелательных явлений, выявленных врачом-исследователем. К нежелательным (побочным) явлениям относятся любые неблагоприятные клинические симптомы, выявленные у пациентов, которым был введен препарат, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением. К ним будет отнесено любое проявление, которое является новым симптомом, а также ухудшение, по тяжести или частоте, по сравнению с исходным, выходящим за пределы нормы. Эти явления расцениваются как нежелательные, если они:

приводят к выбыванию из исследования;

требуют лечения или иного терапевтического действия;

требуют дальнейших терапевтических процедур.

Степень выраженности нежелательного явления должна оцениваться следующим образом:

слабая — дискомфорт, который не влияет на общее состояние пациента;

средняя — прием препарата вызывает динамические нарушения состояния пациента; тяжелая — прием препарата существенно ухудшает состояние пациента с органическими нарушениями состояния органов или систем, обеспечивающих витальные функции.

Информация о всех побочных явлениях в случае их возникновения должна быть внесена в индивидуальную карту пациента. Должна быть заполнена карта о побочном явлении препарата.

При развитии нежелательных явлений в течение 3-х суток должен быть проинформирован Спонсор Исследования, а карта о побочном явлении должна быть выслана в адрес указанного учреждения в течение двух недель с детальным отчетом.

8. Определение связи нежелательных явлений с приемом препарата

Нет связи – явление не связано с приемом препарата.

Сомнительная связь – более вероятно альтернативное объяснение нежелательного явления. Например, одновременно принимаемый препарат, сопутствующие заболевания, или взаимоотношение во времени, предполагает маловероятную связь с использованием препарата.

Возможная связь – нежелательное явление может быть связано с использованием препарата. Альтернативное объяснение, например, принимаемый препарат, сопутствующее заболевание – неубедительно.

Связь не исключена – причинно-следственная связь не может быть исключена.

Вероятная связь – нежелательное явление, может быть связано с использованием препарата. Взаимоотношения во времени позволяет предположить наличие связи (например, подтверждено отменой препарата). Альтернативное объяснение маловероятно.

Определенная связь – нежелательное явление, как побочная реакция и не может быть разумно объяснено альтернативной причиной. Взаимоотношение во времени позволяет с большой долей вероятности предположить наличие связи (т.е. подтверждено отменой и возобновлением приема препарата).

9. Выбывание больных из исследования

Больным должно быть рекомендовано участие в исследовании до полного его завершения, но они могут выйти из исследования в любое время. Больные могут быть выведены из исследования по любой перечисленной ниже причине:

Нежелательные (побочные) явления.

Собственное решение больного.

Отсутствие эффекта.

Потеря контакта с больным.

Прочие.

10. Индивидуальная регистрационная карта пациента

Индивидуальная регистрационная карта пациента является рабочим инструментом исследователя, в которую заносятся полученные материалы, на основе которых делаются выводы о качестве изучаемого препарата. Она должна содержать все необходимые данные для последующего анализа.

В нее необходимо включить: паспортные данные, анамнестические сведения пациента, сведения о проводимом лечении и влиянии препарата на основные симптомы и синдромы депрессии, возможные побочные действия и другие данные, обусловленные конкретными задачами исследования. В карту заносятся краткие комментарии, определяющие клинические подходы к изучаемым синдромам, а также лабораторные и инструментальные методы обследования, если таковые предусмотрены программой исследования.

Клинические проявления депрессивного расстройства следует выразить основными симптомами их проявления, а их наличие занести в индивидуальную регистрационную карту пациента в первый день осмотра. В каждый последующий день осмотра наличие или отсутствие симптома, ранее выявленного, также должны регистрироваться. Показатели ИРК необходимо сгруппировать в сводные таблицы и статистически обработать.

Для проведения исследования предлагаются основные клинические симптомы депрессивных расстройств для занесения в ИРК:

- тоскливое настроение;
- заторможенность мышления;
- двигательная заторможенность;
- нарушение памяти;
- снижение аппетита;
- нарушение сна;
- головные боли;
- запоры;
- суицидальные мысли;
- ипохондрические переживания.

10. Мониторинг-исследования

Во время проведения мониторинговых визитов Исследователь обеспечивает мониторингу:

Доступ к аппаратуре и в те помещения клиники, в которых проводится исследование.

Возможность контакта со всем медперсоналом, принимающим участие в данном Исследовании.

Возможность осуществлять проверку всей первичной медицинской документации и индивидуальных регистрационных карт для оценки правильности их заполнения и достоверности предоставляемых данных, а также для осуществления контроля за соблюдением прав пациентов и всех требований протокола данного исследования.

Первый визит в исследовательский центр после начала исследования будет проведен после включения первого пациента.

11. Конфиденциальность данных

Обязанностью Исследователя является обеспечение конфиденциальности всех данных о пациентах и данных, полученных в ходе настоящего Исследования. Исследователь обеспечит доступ к информации о пациентах, принимающих участие в Исследовании, полномочным представителям Спонсора, ЛЭК, регуляторных органов, как во время, так и по окончании Исследования, как это регламентируется текущими регуляторными документами.

12. Использование информации

Вся информация, касающаяся данного Исследования, не подлежит разглашению, не может являться предметом обсуждения с лицами, не имеющими отношения к данному исследованию.

13. Публикация результатов

Результаты настоящего исследования являются исключительной собственностью Спонсора и могут быть опубликованы только после его письменного согласия.

Качество и достоверность полученных данных обеспечивается клиническими данными, полученными врачом исследователем, с одной стороны, и субъективной оценкой самих пациентов, а также лабораторными исследованиями.

Материалы, полученные в процессе клинического исследования антидепрессанта, подвергаются статистической обработке с целью экстраполяции основных результатов на генеральную совокупность. Если при сравнении эффективности двух или более препа-

ратов не достигают статистически значимого уровня, то различия между ними не следует считать достоверными, и они носят случайный характер. При проведении статистического анализа, прежде, следует оценить характер распределений основных показателей. При этом выборка изученных показателей в количественном отношении должна быть достаточной, т.е. репрезентативной. Возможно использование параметрических статистических тестов: критерий Стьюдента, дисперсионный анализ и другие имеющиеся в справочниках по биометрии. Предпочтителен компьютерный математический анализ.

14. Выводы и рекомендации

На основании полученных материалов исследования дается оценка эффективности и безопасности препарата. Отмечается его способность купировать основные симптомы депрессии, а также условия лечения (амбулаторные, стационарные), на котором целесообразно применять препарат. Оценивается совместимость лекарственного средства с другими препаратами, его отличительные особенности в сравнении с существующими аналогами. На основании имеющихся клинических данных составляется заключение о целесообразности регистрации и внедрения в практику изученного препарата.

ГЛАВА 23

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., проф. И.Н. Пятницкая, к. м. н. Е.М. Коньков, к. м. н. В.Г. Москвичев, В.И. Ревенко, к. м. н. С.Г. Руднев

Введение

Клиническое изучение лекарственных препаратов, применяемых при лечении больных наркотической зависимостью, проводится в специализированных лечебных учреждениях, имеющих аккредитацию на право проведения таких исследований.

При оценке лекарственного препарата, помимо определения объективного действия, основополагающего, следует принимать во внимание еще и два субъективных момента. Это оценка препарата врачом и оценка самим пациентом.

В повседневной практике субъективное отношение врача может оказывать и отрицательное и положительное действия. Энтузиазм, вера врача, его способность к внушению могут играть целебную роль. Этот искажающий объективность фактор – отношение врача к новому медикаменту, к фирме его предлагающей – в настоящее время мы избегать научились (двойной слепой опыт). Второй субъективный фактор – восприятие нового самим больным – до настоящего времени неустраним. Это большая проблема, требующая широкого изучения. Например, известно бесспорно фенотипическое разделение людей по отношению к новой пище. Кто-то с активной любознательностью поглощает любые экзотические блюда. Кто-то «любит лечиться», кто-то гордится, что не принял за свою жизнь «ни одной таблетки». Аналогичная дихотомия известна практически у всех млекопитающих при знакомстве с новым съедобным веществом (крысы, копытные, приматы). Допустимо, что во время болезни жесткость позиций в приеме ксенобиотиков смягчается; животные начинают искать, например, травы, в повседневности ими не потребляемые. Этого рода наблюдения, пока несистематизированные и неоцененные, тем не менее указывают на необходимость увеличения числа отбора больных для исследования новых лекарств, помимо формально используемых сейчас (пол, возраст, состояние здоровья, сопутствующие заболевания и т.д.).

В группе больных наркотической зависимостью вероятность отрицательного отношения к новым ксенобиотикам практически исключена. Напротив, в течение болезни у таких пациентов развивается то, что можно назвать «фармакофагией»: они способны поглощать любые незнакомые препараты, лишь бы получить эффект опьянения, оглушения.

Однако, в этой группе больных присутствует другой субъективный фактор оценки нового лекарства, способный значительно исказить результаты исследований. Если обычные пациенты ждут от нового лекарства облегчения и выздоровления, то больные наркотической зависимостью прежде всего ожидают эффекта психического, положительного изменения эмоционального своего состояния и лишь во вторую очередь – облегчения общего самочувствия и общего тонуса, исчезновения тягостных симптомов. Наркологами привычна внутрибольничная ситуация, когда пациенты, состояние которых наглядно

улучшается в процессе лечения, продолжают утверждать, что им плохо, что врач должен назначить что-то еще. Они жалуются родственникам, что «врачи ничего не понимают», требуют тайного приноса наркотически действующих средств, «иначе я умру», и часто жены и, особенно матери, этим требованиям уступают.

Из этих клинических реалий следует несколько выводов, значение которых необходимо иметь в виду при изучении новых лекарственных средств. Во-первых, в группе больных наркотической зависимостью особенно необходим отбор пациентов по критерию выраженной установки на лечение. При этом следует предусматривать возможность быстрого исчезновения этой установки, если первые приемы медикамента разочаруют больного, поскольку он прежде всего ожидает благоприятного изменения своего психического состояния.

Нестойкость установки на лечение может смениться протестным поведением в течение 1–2 суток. Кроме того, некоторые пациенты изначально скрывают очень умело, что они не намерены отказываться от наркотиков (обычно это случаи вынужденной госпитализации, по социальным показаниям). Поэтому отношение больного к лечению, искренность в стремлении к выздоровлению, должны определяться не только при начальном отборе в группу испытуемых, но ежедневно, индивидуально. По этой же причине изначально в исследование необходимо включать больше пациентов, чем это необходимо для статистической достоверности результатов.

Во-вторых, не все препараты успешные и необходимые в наркологической клинике, предотвращающие нежелательные, а иногда и опасные последствия интоксикации, обладают и субъективно приятным психотропным эффектом. Более того, поскольку наиболее сильный такой психотропный эффект дают те вещества, которые сами впоследствии используются наркоманами для злоупотребления (история лечения морфинизма — кокаином, кокаинизма и опиизма — снотворными, героинизма — метадоном и т.д.), высокоэффективный психотропный препарат следует считать потенциально опасным лекарством.

В схеме исследования препарата отражаются длительность исследования, этапы лечения, проводится ли оно в качестве монотерапии или комплексного лечения, а также другие факторы (суточные и разовые дозы препарата, их вариабельность на протяжении всего курса лечения).

В схеме обследования испытуемых представляются данные общего состояния и синдрома мишени, на который направлено действие данного препарата.

Критерии оценки эффективности включают в себя условия, при которых препарат может быть признан эффективным и безопасным.

Приступая непосредственно к клиническому изучению новых лекарственных препаратов для лечения больных наркотической зависимостью, исследователь определяет, то, к чему надо стремиться, что надо осуществить в результате данной работы, а также сформулировать то, что требуется исполнить при разрешении поставленных задач.

1. Цели и задачи исследования

1.1. Цель исследования

Целью исследования является изучение клинической эффективности, безопасности и переносимости исследуемого препарата при лечении больных наркотической зависимостью.

1.2. Задачи исследования

выявить динамику клинической картины у пациентов с наркотической зависимостью на фоне приема исследуемого препарата;

изучить влияние исследуемого препарата на клинико-лабораторные показатели при наркотической зависимости;

оценить переносимость и возможные побочные эффекты исследуемого препарата; сравнить результаты, полученные в основной и контрольной группах, и оценить статистическую достоверность различий; выявить сроки развития положительного эффекта на отдельные клинические синдромы заболевания при курсовом применении; сопоставить эффективность применения изучаемого препарата и препарата сравнения.

2. Этическое сопровождение исследования

Исследование должно проводиться в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации, а также национальными правовыми документами, включая Федеральный «Об обращении лекарственных средств», Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005.

Исследование не может быть начато до получения одобрения Советом по этике.

При наличии в учреждении, где проводится исследование, Локального этического комитета, Исследователь заблаговременно предоставляет на рассмотрение пакет документов, регламентированный Стандартными операционными процедурами данного комитета. Исследование не может быть начато до получения письменного одобрения данного Исследования ЛЭК с приложением списка членов Комитета с указанием должностей.

Процедура получения Информированного согласия проводится применительно к каждому пациенту, планируемому к включению в Исследование до проведения любых процедур, связанных с Исследованием.

В Исследовании не предполагается вознаграждение пациентам в какой-либо форме за участие в Исследовании.

Предполагается, что в ходе Исследования пациенты получают комплекс диагностических и лечебных мероприятий, которые положительно скажутся на состоянии пациентов, принявших участие в исследовании.

3. Дизайн исследования

Изучение препаратов для лечения больных наркотической зависимостью целесообразно проводить в открытом, контролируемом, сравнительном, параллельном исследовании. Количество пациентов, длительность лечения определяются в соответствии с целями, задачами и фармакологическими свойствами препарата. Лечение целесообразно проводить в стационарных условиях, в специализированных лечебных учреждениях под контролем медицинского персонала.

До начала лечения пациенты должны быть обследованы и рандомизированы для участия в Исследовании. Критериями излеченности следует считать отсутствие жалоб и клинических проявлений при объективном осмотре и субъективной оценке состояния пациентами, а также отрицательные результаты контрольных лабораторных исследований, у пациентов на фоне лечения.

3.1. Критерии включения

пациент проинформирован и имел достаточно времени возможностей обдумать свое участие, подписал информированное согласие на участие в исследовании;

установленный диагноз «наркотическая зависимость»;

мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет;

женщины в нелактирующем периоде;

способность пациентов выполнять процедуры исследования.

В данном разделе планируется подбор пациентов с минимальным разбросом по полу, возрасту и другим показателям для достижения объективной оценки полученного материала и исключения случайных факторов, которые возможны у неоднородных групп.

3.2. Критерии не включения

В исследование не могут быть включены пациенты, которые удовлетворяют хотя бы одному из нижеследующих критериев:

- больные с тяжелой степенью заболевания ССС, ЦНС, выделительной системы;
- больные онкологическими заболеваниями;
- беременные и кормящие женщины;
- больные с наличием в анамнезе повышенной чувствительности к компонентам, входящим в состав препарата;
- больные с черепно-мозговыми травмами, давностью менее 30 дней;
- больные с острым инфарктом миокарда, давностью менее 30 дней;
- больные с неконтролируемой артериальной гипертензией выше 180/110 мм. рт. ст. на момент включения в исследование;
- больные, участвующие в других исследованиях лекарственных средств;
- больные, для которых невозможно обеспечить длительное наблюдение;
- больные, отказавшиеся от участия в исследовании;
- больные без письменного согласия на участие в исследовании.

3.3. Включение пациента в исследование

Пациент может быть включен в исследование в конце периода скрининга, после прохождения всех предусмотренных процедур и проверки соответствия критериям включения/исключения в исследование.

Пациент должен удовлетворять всем критериям включения и не соответствовать ни одному критерию исключения.

3.4. Рандомизация

Пациенты должны быть рандомизированы на визите 1 в две параллельные лечебные группы в соотношении один к одному.

Пациентам присваивается наименьший из неиспользованных двузначных номеров, начиная с 01. Этот индивидуальный номер используется для пациента в течение всего исследования.

Перевод пациентов из одной лечебной группы в другую или изменение активной терапии в группах запрещено.

4. План проведения исследования

Все мероприятия, предусмотренные протоколом исследования, проводятся только после процедуры подписания субъектом информированного согласия. Информированное согласие необходимо получить до выполнения любой процедуры, связанной с исследованием, включая отмену не разрешенных протоколом лекарственных препаратов до включения пациентов в исследование. Информированное согласие подписывается после получения пациентом достаточной информации об исследовании и после того, как пациент имел возможность задать любые вопросы и оценить возможность альтернативы.

Участие пациента в исследовании необходимо документировать в медицинской карте пациента. После скрининговой оценки пациент предупреждается о необходимости следовать инструкциям врача-исследователя на протяжении всего исследования. О любом событии, способном повлиять на цели данного исследования, пациентом будет сообщено исследователю и безотлагательно сообщено спонсору.

4.1. Процедуры исследования

Визиты необходимо проводить утром (с 8 до 12 часов) в условиях стационара или амбулаторно и в соответствии с планом проведения мероприятий исследования. Оценка каждого пациента проводится одним и тем же исследователем.

Плановые визиты проводятся: визит 1— скрининг/включение, исследования, рандомизация, назначение лечения, визит 2 и последующие визиты — контрольное обследование до завершения приема исследуемых препаратов.

4.1.1. Незапланированные визиты

По усмотрению исследователя могут быть проведены незапланированные визиты. По всем незапланированным визитам заполняются соответствующие страницы Индивидуальных регистрационных карт.

4.1.2. Описание процедур исследования

Исходные данные. У всех пациентов на визите 1 собираются демографические данные и подробный медицинский анамнез, включая аллергологический анамнез, измерены вес (кг) и рост (см). К ключевым демографическим характеристикам относятся пол и возраст.

Физикальное обследование. Полное физикальное обследование проводится на всех визитах и включает в себя обследование: общего состояния пациента, состояния кожных покровов, костно-мышечного аппарата, внутренних органов, неврологического и психического статусов.

Оценка жизненно-важных функций. Измерение температуры тела в подмышечной области, систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и пульса, частоты дыхания.

Оценка данных анамнеза:

- первые проявления болезни и их связь с какими-либо воздействиями;
- характер течения заболевания;
- отягощенная наследственность;
- длительность употребления алкоголя и средняя суточная доза;
- сопутствующие заболевания.

Объективная оценка наркотической зависимости проводится клиническим методом врачом-исследователем.

Субъективная оценка состояния пациента проводится по субъективным оценочным шкалам.

- Лабораторные исследования:
- биохимический анализ крови;
 - клинический анализ крови;
 - анализ мочи.

4.2. Клиническая характеристика пациентов

Требования к отбору пациентов должны определяться задачами конкретного исследования. Так, например, это должны быть лица в возрасте 18–25 лет, поскольку наркотическая зависимость — болезнь преимущественно молодого возраста. Длительность заболевания предпочтительна от 1 до 3 лет, с небольшим разбросом суточной дозы психоактивного вещества для данного вида зависимости. При этом форма введения наркотика должна быть традиционной для данного вида заболевания и одинакова для всех пациентов, включенных в исследование — как в основную, так и в контрольную группы.

Обязательными являются установка пациентов на прекращение приема наркотика или другого психоактивного вещества, на лечение по программе данного медицинского учреждения и согласие на участие в исследовании.

Нельзя привлекать в исследование больных с тяжелыми соматическими заболеваниями (цирроз печени; печеночная, почечная и сердечная недостаточность; злокачественные новообразования и другие), инфекционными (туберкулез, СПИД и другие), психическими (слабоумие, шизофрения, МДП, эпилепсия и другие); если испытуемые препараты не предназначены для таковых сочетаний. Умеренно выраженные соматоневрологические

и психические пограничные расстройства наблюдаются практически у всех больных наркотической зависимостью и не служат причиной исключения из исследования.

Следует учитывать первично обратившихся на лечение и лиц, имеющих опыт лечения, что может влиять на толерантность к изучаемому препарату. Основная и контрольная группа должны быть идентичными по всем вышеуказанным характеристикам.

4.3. Принципы проведения лечения

Методика проведения клинического исследования и терапевтическая схема лечения базируются на материалах протокола. Необходимо соблюдать основные условия применения препарата. Так, одни препараты предусматривают применение только в стационарах, другие в амбулаторных условиях, третьи — как в тех, так и других условиях.

Способ применения, дозы исследуемого препарата и препарата сравнения, разовые и суточные дозировки, длительность лечения при проведении клинического изучения препарата должны быть строго одинаковыми в пределах отобранной группы для унификации статистической оценки результатов.

Длительность приема препарата определяется появлением устойчивой нормализации состояния в течение как минимум двух суток. Впоследствии наблюдение за пациентами продолжается в течение как минимум 7–10 дней. Эта медикаментозная пауза необходима для выявления тех симптомов, декомпенсация которых в будущем может спровоцировать рецидив. Кроме того, возобновление той или иной симптоматики может указать на несоответствие препарата его заявленным свойствам или, по крайней мере, на недостаточную изученность препарата.

Назначение общеукрепляющего и симптоматического лечения в контрольной группе должно соответствовать таковому в основной группе, а изучаемый препарат в контрольной группе заменен плацебо или другим препаратом, с которым будет производиться сравнение.

Программа психотерапевтического сопровождения должна быть совершенно одинаковой, как в основной, так и контрольной группах, поскольку имеющиеся различия могут существенно повлиять на оценку эффективности изучаемого препарата.

4.4. Оценка эффективности

Оценка эффективности препаратов для лечения больных наркотической зависимостью проводится по результатам статистической обработки данных динамического наблюдения основной и контрольной групп. Важно учитывать скорость наступления терапевтического эффекта в обеих группах.

Достоверность полученных результатов определяется сопоставлением данных основной и контрольной групп.

При оценке действия изучаемого препарата целесообразна группировка симптомов по соответствующим сферам:

- собственно наркоманическая симптоматика;
- психопатологическая симптоматика;
- вегетативно-неврологическая симптоматика;
- анимально-вегетативная симптоматика;
- соматическая симптоматика.

4.5. Оценка безопасности

Критериями оценки безопасности являются оценка частоты, характера, выраженности, длительности нежелательных явлений и их связи с применением исследуемого препарата.

Нежелательные явления определяются следующими показателями:

- степень тяжести (слабая, умеренная, тяжелая);
- характер нежелательных явлений;

связь с исследуемым препаратом;
длительность;
является ли НЯ тяжелым;
факторы, которые могли повлиять на возникновение НЯ;
причины возникновения НЯ.

Согласно рекомендации ВОЗ причинно-следственные связи НЯ с применением исследуемого препарата могут быть следующие: определенная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, нет связи.

В процессе исследования могут возникнуть серьезные нежелательные явления (СНЯ) со следующими последствиями:

приводят к смерти пациента;
представляет угрозу для жизни;
требует госпитализации или продления сроков госпитализации;
приводит к инвалидности;
приводит к развитию врожденных аномалий.

При возникновении СНЯ больному оказывается вся необходимая помощь, документируется, информируется Спонсор.

4.6. Индивидуальная регистрационная карта пациента

Индивидуальная регистрационная карта – документ, содержащий все данные пациента, полученные в ходе исследования.

ИРК не заменяет и не может быть использована вместо первичной документации пациента. Незаполненные ИРК по окончании Исследования подлежат возврату Спонсору.

4.7. Мониторинг исследования

Исследователь обеспечивает монитору:
доступ в помещения и аппаратуре, в которых проводится исследование;
возможность контакта с медперсоналом и пациентами, проходящими лечение;
доступ к медицинской документации.

4.8. Конфиденциальность

Исследователь обеспечивает конфиденциальность всех данных о пациентах и данных, полученных в ходе настоящего исследования. Исследователь обеспечивает доступ к информации о пациентах только полномочным представителям Спонсора, ЛЭК, регуляторных органов, как во время, так и по окончании Исследования.

ГЛАВА 24

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

СОСТАВИТЕЛЬ: к. м. н. Д.З. Кутчан

Введение

Лекарственная терапия с каждым годом все шире используется в онкологической практике. Это в значительной степени объясняется достижениями в области изучения противоопухолевых препаратов. Уточняется механизм действия последних, определяются пути и средства, повышающие избирательность их действия. Изучена противоопухолевая активность многих тысяч препаратов, хотя в клиническую практику вошло лишь несколько десятков из них. Интенсивные поиски новых противоопухолевых препаратов ведутся во многих странах мира.

Требования по изучению новых лекарственных препаратов в некоторых странах недостаточно четко регламентируют условия передачи нового средства в медицинскую практику. Нередко в красивой упаковке выпускаются десятки препаратов, сопровождаемых рекламными сообщениями в газетах или даже в специально издаваемых книгах, в действительности не имеющих терапевтической ценности.

1. Цели клинического исследования

Целью большинства исследований, предусматривающих монотерапию новым препаратом, является просто ответ на вопрос: имеет ли препарат потенциальную активность в отношении данного типа опухоли? При использовании монотерапии новым препаратом для ответа на этот вопрос обычно достаточно определения частоты ремиссий. Если этот показатель выше определенного уровня — препарат имеет перспективы, если ниже, то не имеет.

1.1. Формирование групп

В группы должны включаться больные с идентичными морфологическими типами рака и одной локализации.

1.1.1. Критерии отбора больных

- Гистологически или цитологически подтвержденный диагноз.
- Только взрослые.
- Заболевания, не поддающиеся лечению известными методами.
- Предшествующая лучевая терапия более 4 недель.
- Предшествующая химиотерапия более 4–6 месяцев.
- Не более 2 баллов по шкале ВОЗ (показатель общего состояния).
- Ожидаемая продолжительность жизни более 8–12 месяцев.
- Нормальная функция костного мозга.
- Не основное поражение функции почек.
- Не основное поражение функции печени.
- Не основное поражение функции сердца.

Не основное поражение в месте известного или предполагаемого токсического воздействия лекарственного средства.

Желательно по крайней мере одно оцениваемое (измеряемое) поражение.
Дизайн исследования.

2. Оценка эффективности лекарственного средства

Используют два подхода к оценке эффекта ЛС:

2.1. При измеряемых размерах опухоли

Эффект лечения	Характеристика эффекта
Полная регрессия	Исчезновение всех опухолевых образований на срок не менее 1 месяца
Частичная регрессия	Уменьшение размеров опухолевых образований на 50% и более (указать количество образований)
Незначительное уменьшение	Уменьшение размеров опухолевых образований на 25–40% и более (указать количество образований)
Стабилизация	Стабилизация размеров опухоли не менее 1 месяца
Прогрессирование	Увеличение на 25% и больше одного или большего количества новообразований

2.2. При неизмеряемых опухолях

Эффект лечения	Характеристика эффекта
Полная регрессия	Исчезновение всех опухолей
Частичная регрессия	Значительное уменьшение опухолевых образований
Стабилизация	Отсутствие изменений, незначительное уменьшение или увеличение опухолей
Прогрессирование	Увеличение опухолей или появление новых образований

3. Методы оценки безопасности лекарственного средства

При изучении токсических проявлений требуется, как минимум, оценка выявленных неблагоприятных симптомов, проведение физикального и, возможно, рентгенологического обследования, лабораторных анализов крови, мочи, а также обследований, подсказанных доклиническими исследованиями. Эти данные необходимы для того, чтобы количественно оценить токсичность, ее длительность и обратимость. Любое проявление токсичности должно тщательно фиксироваться, затем систематизироваться в соответствии с общепризнанными системами, например критериями токсичности ВОЗ и Международного противоракового союза по оценке степени выраженности побочных реакций ЛС для учета его токсичности.

В настоящее время для оценки токсичности используют различные шкалы и критерии.

Пример такой шкалы приведен в таблице.

Таблица 1

Степень	Оценка	Описание выраженности токсичности
1	Легкая	В целом не прогрессирующая, вызывает минимальную степень дискомфорта

Степень	Оценка	Описание выраженности токсичности
2	Средняя	Неблагоприятное влияние на обычную ежедневную активность, но не приводит к полной недееспособности
3	Тяжелая	Выраженная, может приводить к полной недееспособности или значительно влиять на нормальную ежедневную активность

4. Дизайн исследования

Исследования I-й фазы являются наиболее ответственными и «ресурсоемкими», так как представляют собой первый опыт использования препарата у людей. Исследование предполагает тщательное наблюдение за больным (для выявления любых побочных эффектов) и обычно проводится в условиях стационара. В данное исследование включают больных с гистологически или цитологически доказанными диссеминированными опухолями различных локализаций, у которых исчерпаны все возможности стандартных методов лечения, при этом предпочтительнее включать больных с теми локализациями опухолей, которые согласно доклиническим данным оказались чувствительными к терапии изучаемым препаратом. Больные должны иметь сохранную функцию основных органов и систем, чтобы обеспечить адекватную переносимость лечения.

Задачами I фазы является определение максимальной переносимой дозы (МПД) при определенном способе введения препарата, характеристика спектра наиболее часто встречаемых нежелательных явлений (НЯ) и их дозозависимости, выявление дозозависимости токсичности (ДЛТ) степени ее выраженности, длительности и обратимости; определение основных фармакокинетических параметров. Определение оптимальной терапевтической дозы и режима введения препарата обычно не входит в цели I фазы. Несмотря на то, что определение эффективности изучаемого препарата не входит в рамки I фазы, при возможности у пациентов оценивается объективный противоопухолевый эффект.

Существует несколько типов исследований I фазы в онкологии. Наиболее частым является исследование цитотоксических препаратов. Такие исследования обычно предусматривают начало с очень малой стартовой дозы препарата, которая обычно составляет 1/10 от летальной дозы (рассчитанной в мг/м²) наиболее чувствительного к данному цитостатику животного, использовавшегося в доклинических исследованиях).

По ходу исследования доза увеличивается от одной когорты пациентов к другой по заранее запланированной ступенчатой методике, обычно по модифицированной шкале Fibonacci. Второй дозовый уровень превышает первый в 2 раза, третий превышает второй на 67%, четвертый на 50% больше третьего, пятый на 40% больше четвертого, а все последующие уровни превышают предыдущие на 33%.

Для каждого дозового уровня обычно используются когорты пациентов от 3 до 10 человек. Эскалация дозы производится только после того, как пройдет определенное время, необходимое для реализации потенциальных острых побочных эффектов в когорте, получавшей предыдущую дозу. Эскалация до следующего дозового уровня происходит, если во всей исследуемой когорте не отмечено дозозависимости токсичности (ДЛТ). Под ДЛТ обычно понимают:

- негематологическую токсичность III степени и выше (за исключением алопеции);
- развитие фебрильной нейтропении (нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и температура тела $> 38,3^\circ\text{C}$ или клинически документированная инфекция);
- нейтропения IV степени ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), длящаяся 7 дней и более;
- тромбоцитопения III степени и выше \pm геморрагические осложнения.

Если ДЛТ отмечается у 33% больных или менее (1 или 2 больных в когорте из 3 или 6 человек соответственно), то производится набор дополнительных больных (обычно трех) на данном дозовом уровне. Если дополнительных случаев ДЛТ не отмечается, то начинается исследование на следующем уровне, при появлении дополнительных слу-

чаев ДЛТ эскалация доз останавливается. Исследование останавливают и в том случае, если частота ДЛТ в когорте превышает 33%. Эскалация дозы на последующих курсах лечения для одного и того же пациента не производится (т.е. для следующего дозового уровня набирается новая когорта пациентов).

В настоящее время стали применяться новые дизайны исследований I фазы. Один из них, получивший название дизайна ускоренного определения дозы (accelerated titration designs), предусматривает эскалацию дозы исследуемого препарата от курса к курсу у одного и того же пациента. На каждый дозовый уровень включается только один больной (до достижения токсичности II степени и выше). Такой подход позволяет значительно сократить число пациентов, необходимых для исследования, а также уменьшить число больных (и курсов лечения), для которых используются субтерапевтические дозы препарата. Недостатком такого подхода является некоторое повышение риска достижения токсичности III–IV степени.

В отличие от исследований I фазы, целью которых является отработка дозы, исследования II фазы направлены на определение непосредственной противоопухолевой эффективности при конкретных типах злокачественных новообразований. В связи с этим в данные исследования включают уже пациентов с определенным гистологическим типом опухоли (рак молочной железы, желудка и т.д.). Показателем эффективности препарата в исследованиях II фазы чаще всего является непосредственная эффективность (частота ремиссий), в связи с чем, в исследование набираются пациенты с распространенным процессом, которые с большой степенью вероятности смогут ответить на проводимое лечение сокращением опухоли, однако не имеют реального шанса на значительное продление жизни (и, тем более, шанса на излечение) при проведении стандартной на данный момент терапии. Для получения адекватных результатов исследования (выявления перспективных для дальнейшего исследования препаратов) пациенты должны иметь максимально сохранное общее состояние и минимум предшествующей химиотерапии.

Для оценки противоопухолевого эффекта пациенты должны иметь, по крайней мере, одно измеряемое/оцениваемое проявление болезни. Чтобы гарантировать объективность выводов когорты пациентов включаемая в исследование должна быть по возможности однородной относительно таких показателей как распространенность заболевания, прогностические факторы и предшествующая терапия.

Оценка объективного противоопухолевого эффекта производится в соответствии с критериями оценки ответа на лечение у пациентов с солидными опухолями (RECIST, версия 1.1) или другими международными критериями оценки ответа на лечение у пациентов с гемобластомами.

В рамках II-й фазы клинических исследований у всех пациентов в качестве вторичных задач, также оцениваются такие критерии эффективности, как общая продолжительность жизни (от начала исследуемой терапии до даты смерти), время до прогрессирования или продолжительность жизни без прогрессирования, время до достижения эффекта; также могут быть оценены такие показатели как, контроль над симптомами заболевания и качество жизни. Оценка выживаемости может быть поставлена в рамках II фазы как основная цель исследования, особенно для таких типов опухоли, при которых оценка измеряемых очагов затруднена.

Целью большинства исследований, предусматривающих монотерапию новым препаратом, является просто ответ на вопрос: имеет ли препарат потенциальную активность в отношении данного типа опухоли? При использовании монотерапии новым препаратом для ответа на этот вопрос обычно достаточно определения частоты ремиссий. Если этот показатель выше определенного уровня — препарат имеет перспективы, если ниже, то не имеет.

В соответствии со своими задачами исследование II фазы должно включить достаточное количество пациентов для того, что бы «отсечь» неэффективные препараты, но при этом «не пропустить» новый перспективный метод лечения. Таким образом, с одной

стороны, если исследуемое лечение окажется неэффективным, то его воздействию должно подвергнуться как можно меньше больных. С другой — слишком раннее прекращение исследования может не позволить выявить перспективный препарат. Исходя из этого, одним из наиболее популярных дизайнов исследований II фазы является двухступенчатый, предусматривающий промежуточный анализ полученных результатов.

Несмотря на то, что исследования II фазы по определению не предусматривают сравнения с ранее существовавшими стандартами, возможно проведение рандомизированного сравнения между различными режимами с использованием исследуемого препарата (препаратов).

В настоящее время генерируется масса так называемых исследований II фазы комбинированных режимов. К сожалению, их целесообразность далеко не всегда ясна. Одной из оправданных целей может служить доказательство того, что комбинация является переносимой и приемлемой при проведении на базе нескольких клиник до того, как будет адаптирована для исследований III фазы. Достижение этой цели обычно не требует включения большого количества пациентов. Другая оправданная цель — определить, является ли режим достаточно эффективным, чтобы оправдать переход в III фазу.

Результаты исследования II фазы сами по себе практически никогда не способны дать достаточно данных для однозначного признания препарата эффективным (и, соответственно, не должны быть поводом для начала использования предложенного препарата или комбинации в широкой клинической практике). Проводя исследования II фазы или анализируя их результаты, необходимо осознавать, что непосредственный противоопухольевый ответ не является прямым измерением (синонимом) выигрыша пациента в результате проводимого лечения.

В тех случаях, когда в двух исследованиях II фазы не зарегистрировано случаев регрессии опухоли, препарат считается неэффективным в отношении данной нозологической формы опухоли. Непосредственный эффект, превышающий 15%, уже считается достаточным для дальнейших исследований — как в режиме монотерапии, так и в комбинации с препаратами с известной противоопухольевой активностью.

Препарат или комбинация, продемонстрировавшие в исследованиях I и II фазы приемлемую токсичность и достаточный противоопухольевый эффект, отбираются для продолжения исследований в рамках III фазы.

Одной из основных задач исследований III фазы является подтверждение эффективности ЛС, которое было зафиксировано в рамках II фазы КИ, и создание прямых рекомендаций для практикующих врачей в отношении лечения конкретных пациентов (по результатам исследования, такой-то вид лечения признается более эффективным у данного контингента больных, т.е. рекомендуется для применения в практике).

Исследования III фазы всегда сравнительные, рандомизированные. Сравнению подвергается сразу целый ряд параметров — непосредственный эффект, выживаемость (как общая, так и безрецидивная), токсичность, качество жизни.

Учитывая, что результаты данных исследований являются «последним шагом» препарата или методики перед внедрением в широкую клиническую практику, конечными целями исследований должны являться показатели, напрямую определяющие выигрыш пациента от проводимого лечения.

Рандомизация должна проводиться после того, как пациент признан подходящим по критериям отбора, дал согласие на участие в исследовании (в том числе и на сам процесс рандомизации). Предпочтительной является истинная рандомизация, на ход которой не может повлиять лечащий врач или клиника (централизованная компьютерная рандомизация, конвертная рандомизация и т.д.).

Если при заболевании, на материале которого планируется исследование, существуют важные прогностические факторы, необходимо проведение стратифицированной рандомизации (для создания баланса между группами по известным прогностическим факторам). Обычно это реализуется через создание отдельного листа рандомизации

(или набора карточек в заклеенных конвертах) для каждой группы стратификации. Такой подход позволяет сбалансировать группы по наиболее важным прогностическим факторам, и после включения блока из 4–10 пациентов в лечебной и контрольной группах будет присутствовать одинаковая доля пациентов из каждого стратума. В пределах стратума назначение лечения является рандомизированным. Факторы, используемые для стратификации, должны быть известны для каждого пациента до момента рандомизации. Многие клинические исследования в настоящее время используют адаптивный метод стратификации, позволяющий эффективно балансировать группы по многим прогностическим факторам. Такой метод стратификации обычно требует достаточно сложного компьютерного планирования. Предпочтительным является ограничение стратифицирующих факторов только теми, кто оказывает значимое и независимое влияние на исход лечения. Слишком большое «дробление» группы значительно увеличивает число больных, необходимое для завершения исследования. Если прогностические факторы имеют четкую корреляцию, для стратификации должен использоваться только один из них.

Стратификация также может оказаться весьма полезна при необходимости проведения промежуточного анализа, когда размер выборки еще невелик, однако необходимо принятие решения о продолжении/приостановке исследования.

Для получения адекватных для анализа данных протоколы исследований III фазы должны заранее определять необходимое для набора количество пациентов и длительность периода наблюдения после закрытия набора больных. Только статистически обоснованное определение этих величин позволяет избежать высокого риска получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Именно на основании этих параметров (количество включенных больных и длительность периода наблюдения) и определяется время, необходимое для проведения финального или промежуточного анализов (а не наоборот).

Литература

1. Клинические испытания лекарств/Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. Киев: Морион, 2002, 352 с.
2. Spilker B. Dose-Response Relationships in Clinical Trials. DN&P, 1991; 4(5): 295-303.
3. Edward L.P., Allen J.S. New Drugs: First Time in Man. J Clin Pharmacol, 1989; 29: 961-6.
4. Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man (CPMP/EWP/205/95 rev. 1 corr).
5. Oken M.M., Creech R.H., Torney D.C. et al. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am O Clin Oncol, 1982; 5: 649-55.
6. Simon R., Freidlin B., Rubinstein L. et al. Accelerated Titration Designs for Phase I Clinical Trials in Oncology. O Natl Cancer Inst, 1997; 89 (15): 1138-47.

Раздел III

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Введение

В соответствии со статьей 4 Федерального закона №61-ФЗ от 12 апреля 2010 года «Об обращении лекарственных средств» под исследованием терапевтической эквивалентности лекарственного средства понимается «вид клинического исследования лекарственных препаратов, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов, определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении», что позволит их взаимозаменять. Исследование терапевтической эквивалентности должно проводиться в следующих случаях:

если невозможно проведение исследования биоэквивалентности (в случаях, если ЛС предназначено для парентерального введения);

если ЛС имеет узкий терапевтический диапазон (противоопухолевые препараты, иммуносупрессоры, противосудорожные препараты, психотропные препараты, противовирусные препараты, применяемые при ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитах и ЛС и низкой биодоступностью, а также для ЛС, у которых доверительные интервалы при проведении биодоступности находятся близко к максимально допустимому уровню и т.д.).

если ЛС относится к т.н. биогенерикам / биопрепаратам.

В остальных случаях исследования терапевтической эквивалентности не должно быть обязательным, но желательным.

В качестве критериев включения в исследование терапевтической эквивалентности должно быть показание, регламентированное в инструкции по медицинскому применению оригинального и воспроизведенного препаратов. В случае, если для воспроизведенного препарата предполагается наличие нескольких показаний, то исследование терапевтической эквивалентности должно быть проведено по каждому показанию.

В качестве критериев невключения в исследование должны быть противопоказания, указанные в инструкции по медицинскому применению оригинального и воспроизведенного препаратов.

Методы оценки эффективности и безопасности при проведении исследования терапевтической эквивалентности различаются в зависимости от группы ЛС и могут быть обязательными (обязательными) и факультативными (необязательными).

В качестве методов оценки эффективности при проведении исследования терапевтической эквивалентности должны использоваться вторичные (отражают улучшение качества жизни, либо вследствие снижения заболеваемости нелетальным инфарктом миокарда, либо из-за облегчения симптомов заболевания) и/или третичные (они же суррогатные, показатели любых лабораторных исследований, инструментальных или физикальных данных) конечные точки, в соответствии с принципами доказательной медицины.

В качестве методов оценки безопасности должны использоваться методы, позволяющие выявлять неблагоприятные побочные реакции, изложенные в инструкции по медицинскому применению оригинального и воспроизведенного препаратов (выявление жалоб, результаты инструментальных, лабораторных и физикальных методов).

В США исследования терапевтической эквивалентности используются для градации генерических препаратов на 2 категории А и В, которые имеют разный регуляторный статус.

ГЛАВА 25

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ НЕПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

СОСТАВИТЕЛЬ: д. м. н., проф. Д.А. Сычев

Введение

В настоящее время тромботические осложнения, такие как ишемический инсульт, тромбоэмболия легочной артерии являются одними из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности, инвалидизации и госпитализации, приносящие огромный экономический ущерб государству, в особенности это касается ишемического инсульта. Высокая частота этих осложнений в России связана с тем, что среди населения России наблюдается рост числа больных с высоким риском этих осложнений: больные с постоянной формой мерцательной аритмии, больные с протезированными клапанами сердца, тромбозами глубоких вен голени, тромбофлебитами и т.д. Следует отметить, что в последнее время из-за внедрения в клиническую практику высокотехнологичной кардиохирургической помощи значительно увеличилось число больных с протезированными клапанами сердца, и их количество будет увеличиваться. В настоящее время методом, снижающим частоту тромботических осложнений, включая ишемические инсульты, является длительное применение лекарственных средств (ЛС) из группы непрямых антикоагулянтов.

О первом опыте клинического изучения непрямого антикоагулянта варфарина было сообщено в 1955 г., в следующем году препарат был назначен президенту Эйзенхауэру после перенесенного инфаркта миокарда. С тех пор варфарин стал одним из наиболее широко назначаемых антикоагулянтов в мире, а в США он занимает сегодня 11 место среди наиболее часто применяемых лекарственных препаратов. Под влиянием варфарина и других непрямых антикоагулянтов происходит снижение уровня витамин К-зависимых прокоагулянтов — факторов II, VII, IX, X и антикоагулянтных протеинов С, S и Z посредством нарушения карбоксилирования остатков γ-карбоксиглутаминовой кислоты. Вследствие этого ослабляется активация Ca²⁺-зависимых реакций системы свертывания крови. Именно этими механизмами определяются противотромботические свойства применяемых сегодня непрямых антикоагулянтов.

Многочисленные рандомизированные исследования и мета-анализы, выполненные в соответствии с методологией доказательной медицины, показывают, что непрямые антикоагулянты снижают риск ишемического инсульта, в т.ч. и фатального, у больных с высоким риском тромботических осложнений. Так, варфарин снижает риск ишемического инсульта у больных с постоянной формой мерцательной аритмии на 41%, а у больных с протезированными клапанами сердца — на 75%. Однако, этот результат достигается только если эти препараты обеспечивают необходимый уровень гипокоагуляции, что осуществляется путем сложного подбора дозы непрямого антикоагулянта под контролем коагулологического показателя и дальнейшего его мониторинга 1 раз в месяц: международное нормализованное отношение (МНО), а ранее протромбиновый индекс. Однако, даже при тщательном подборе дозы непрямого антикоагулянта под контролем МНО, на фоне лечения у больного

возможно развитием неблагоприятных побочных реакций (НПР) в виде кровотечений (до 30% в год), чаще всего неопасных (носовые кровотечения, кровоизлияния в кожу, гематурия), но возможны и опасные для жизни (0,5% в год): кровоизлияния в мозг, желудочно-кишечное кровотечение и т.д. Риск кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов при неадекватном применении этих препаратов, из-за некомпетентности врачей или пациентов, резко возрастает. Кровотечения, вызванные непрямими антикоагулянтами, также могут приводить к дополнительным расходам за счет дополнительных визитов к врачу, анализов, госпитализации или ее продлению.

1. Цель исследования

Сопоставить эффективность и безопасность нового генерического непрямого антикоагулянта и препарата сравнения (оригинальный непрямодействующий антикоагулянт или первый зарегистрированный в Российской Федерации генерический препарат).

1.1. Популяция исследования

В клинические исследования терапевтической эквивалентности непрямым антикоагулянтам должны включаться пациенты:

1. С подтвержденными тромбозами высоким риском тромботических осложнений:

острый и рецидивирующий венозный тромбоз (например, тромбоз глубоких вен голени);

тромбоэмболия легочной артерии.

2. С подтвержденным высоким риском тромботических осложнений:

фибрилляция предсердий (постоянная форма или частые пароксизмы);

протезированные клапаны сердца;

инфаркт миокарда;

ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки;

послеоперационный период (после ортопедических вмешательств и других операций, требующих длительной иммобилизации).

В клинические исследования новых непрямым антикоагулянтам не должны включаться пациенты:

дети;

беременные женщины;

недееспособные пациенты;

зависимые категории лиц: военнослужащие, заключенные, родственники и сотрудники исследователей;

больные, которые одновременно участвуют в других клинических исследованиях;

пациенты с противопоказаниями к приему непрямым антикоагулянтам (гиперчувствительность, острое кровотечение, тяжелые заболевания печени или почек, тяжелая артериальная гипертензия, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, геморрагический диатез, тромбоцитопения, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, кровоизлияние в головной мозг, алкоголизм);

артериальная гипертензия, нескорегированная;

гипертиреоз;

почечная недостаточность;

повышение активности АЛТ, АСТ (в 2 раза превышающей верхний предел нормы);

острые заболевания (инфекции, острые заболевания или обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства) в течение 1 месяца до включения в программу, которые, по мнению врача-исследователя, могут повлиять на результаты исследовательской работы;

геморрагический инсульт, развившийся менее чем за 6 месяцев до начала терапии;

- расслаивающая аневризма аорты;
- бактериальный эндокардит;
- сердечная недостаточность 3-4 ФК (по NYHA);

состояния, которые ограничивают приверженность пациентов к проводимой терапии (деменция, алкогольная зависимость, наркомания, онкологические заболевания, психиатрическая патология);

- невозможность адекватного лабораторного контроля и контакта с врачом;
- ВИЧ-инфекция;
- неэффективная контрацепция (биологический метод, барьерный метод, прерванный половой акт) для женщин детородного возраста, беременность и период грудного вскармливания;
- прием других непрямых антикоагулянтов;
- прием препаратов, усиливающих антикоагулянтное действие непрямых антикоагулянтов: аллопуринол, амиодарон, анаболические стероиды (алкилированные в положении С17), ацетилсалициловая кислота и др. НПВП, гепарин, глибенкламид, глюкагон, даназол, диазоксид, дизопирамид, дисульфирам, изониазид, кетоконазол, кларитромицин, клофибрат, левамизол, метронидазол, миконазол, налидиксовая кислота, нилутамид, омепразол, пароксетин, прогуанил, пероральные гипогликемические ЛС — производные сульфаниламидов, симвастатин, сульфаниламиды, тамоксифен, тироксин, хинин, хинидин, флувоксамин, флуконазол, фторурацил, хинолоны, хлоралгидрат, хлорамфеникол, цефалоспорины, циметидин, эритромицин, этакриновая кислота, этанол.

2. Стратификация

2.1. Стратификация по генетическим особенностям пациентов, определяющих чувствительность к непрямым антикоагулянтам

Принимая во внимание известные в настоящее время генетические особенности пациентов, которые могут влиять на антикоагулянтное действие непрямых антикоагулянтов (полиморфизм генов *CYP2C9*¹ и *VKORC1*), для оценки генетической однородности изучаемых групп рекомендуется провести генотипирование пациентов. Суть генотипирования заключалась в идентификации генотипов по аллельным вариантам *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 и полиморфному маркеру *G1639A* гена *VKORC1* методом полимеразной цепной реакции с предварительным выделением ДНК из лейкоцитов периферической крови.

2.2. Стратификация по риску кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов

Формируемые основная и контрольная группы пациентов в клиническом исследовании терапевтического эквивалента должны быть сопоставимы по риску развития кровотечений. С этой целью при включении пациентов в клиническое исследование новых непрямых антикоагулянтов необходимо провести стратификацию риска развития кровотечений. Для этого рекомендуется воспользоваться специально разработанными шкалами: CRUSADE и HEMORR2HAGES.

¹ В случае, если есть данные о том, что *CYP2C9* не принимает участие в биотрансформации изучаемого непрямого антикоагулянта, то проведение генотипирования по *CYP2C9* не целесообразно, ограничившись генотипированием по *VKORC1*. В случае, если известно, что в биотрансформации нового непрямого антикоагулянта принимают участие другие генетически полиморфные изоферменты цитохрома P-450 (*CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP1A2*), то целесообразно проведение генотипирования именно по этим изоферментам.

При расчете риска развития кровотечения по шкале CRUSADE (таблица 1), выделяются следующие категории риска «большого» кровотечения во время госпитализации: очень низкий риск (≤ 20 баллов), низкий риск (21–30 баллов), умеренный риск (31–40 баллов), высокий риск (41–50 баллов) и очень высокий риск (>50 баллов). Возможную частоту «больших» кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов в зависимости от количества баллов по шкале CRUSADE можно определить по номограмме (рисунок 1).

Таблица 1

Шкала CRUSADE для определения риска развития кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов

Показатель (предиктор)	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит (%)	< 31	9
	31–33,9	7
	34–36,9	3
	37–39,9	2
	≥ 40	0
Клиренс креатинина *	≤ 15	39
	$>15-30$	35
	$>30-60$	28
	$>60-90$	17
	$>90-120$	7
	>120	0
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	≤ 70	0
	71–80	1
	81–90	3
	91–100	6
	101–110	8
	111–120	10
	≥ 121	11
Пол	Мужской	0
	Женский	8
Признаки застойной сердечной недостаточности	Нет	0
	Да	7
Предшествующее заболевание сосудов	Нет	0
	Да	6
Сахарный диабет	Нет	0
	Да	6
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	≤ 90	10
	91–100	8
	101–120	5
	121–180	1
	181–200	3
	≥ 201	5
*Примечание: Клиренс креатинина по Cockcroft-Gault		

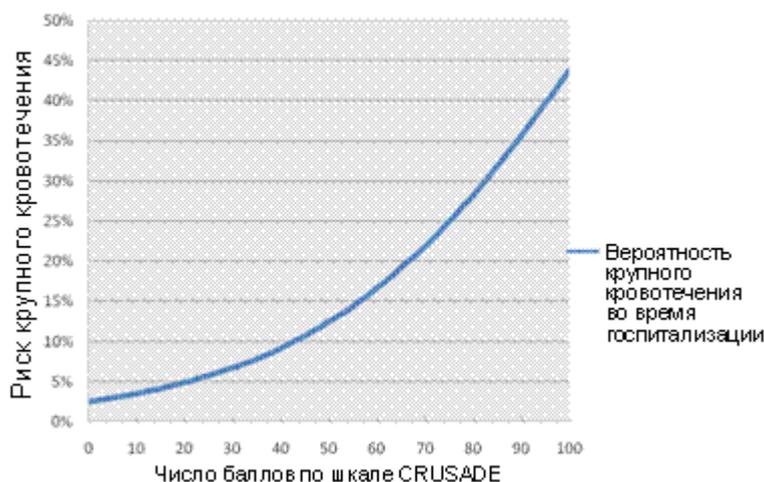


Рисунок 1. Номограмма для определения возможной частоты кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов в зависимости от количества баллов по шкале CRUSADE

Шкала HEMORR2HAGES (таблица 2) также учитывает и генетические особенности пациента (носительство аллелей *CYP2C9*2* и/или *CYP2C9*3*). Суммировав количество баллов в зависимости от наличия факторов риска, получают значение коэффициента HEMORR2HAGES, по которому можно определить относительный риск развития кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов у конкретного пациента (таблица 3).

Таблица 2
Шкала оценки HEMORR2HAGES риска развития кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов

Факторы риска HEMORR2HAGES (количество баллов)	Объяснение
Патология печени (1)	Заболевания печени: цирроз печени, двукратно и более возросший уровень трансаминаз АЛТ или АСТ, или альбумин < 3,6 г/дл
Заболевания почек (1)	ХПН: с клиренсом < 30 мл/мин
Алкоголизм (1)	Лица со стажем употребления алкоголя, обострения токсического заболевания печени
Малигнизация (1)	Недавно выявленные метастазы
Возраст (1)	75 лет и старше
Тромбоцитопения (1)	Тромбоциты < 75,000
Функциональные снижения свертывания крови (1)	Наличие терапии НПВС (ежедневное употребление аспирина); заболевания крови

Факторы риска HEMORR2HAGES (количество баллов)	Объяснение
Повторные кровотечения (2)	Кровотечения в анамнезе
Артериальная гипертензия (1)	Нескорректированное АД. Последние цифры систолического АД > 160 мм рт.ст.
Анемия (1)	Гематокрит в последнем анализе < 30 или гемоглобин < 10 г/дл
Генетический фактор (1)	Носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3
Пожилые люди с высокой вероятностью падений, включая лиц с психоневрологической симптоматикой (1)	Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сосудистая деменция, шизофрения и другие заболевания, предрасполагающие к частым падениям
Тромботические осложнения (1)	Наличие транзиторных ишемических атак, ишемических инсультов

Таблица 3

Относительный риск кровотечений при применении оральных антикоагулянтов в зависимости от значения коэффициента HEMORR2HAGES

Значение коэффициента HEMORR ₂ HAGES в баллах	Относительный риск кровотечений при терапии непрямым антикоагулянтом (95% доверительный интервал)
0	1,9 (0,6–4,4) – очень низкий риск
1	2,5 (1,3–4,3) – низкий риск
2	5,3 (3,4–8,1) – умеренный риск
3	8,4 (4,9–13,6) – высокий риск
4	10,4 (5,1–18,9) – высокий риск
≥ 5	12,3 (5,8–23,1) – очень высокий риск

3. План исследования

Исследования терапевтической эквивалентности не прямых антикоагулянтов должно быть рандомизированным, двойным слепым. В качестве препарата сравнения должен выступать оригинальный препарат или первый зарегистрированный в Российской Федерации генерический препарат. Исследование состоит из двух этапов:

I этап. Подбор дозы непрямого антикоагулянта проводится в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата сравнения. В качестве примера приводим алгоритм подбора дозы варфарина (таблица 4).

Таблица 4

Традиционный алгоритм подбора дозы варфарина в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению

1 день	2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина *
2 день	2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина

3 день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на ½ таблетки. МНО через 2 дня
4 день	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на ½ таблетки. МНО через 2 дня
	МНО 2,0–3,0**	Оставить суточную дозу без изменений. МНО через 2 дня
	МНО 3,0–4,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. МНО через 2 дня
	МНО >4,0	Пропустить один прием, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки. МНО через 2 дня
5 день	Утром определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко. Действия по алгоритму третьего дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в день и алгоритм третьего дня.	
*Насыщающая доза может быть уменьшена, если возраст больного превышает 70 лет, содержание белка в сыворотке крови менее 60 г/л или масса тела больного менее 60 кг. ** Для больных после операции имплантации искусственных клапанов сердца целевой диапазон МНО 2,5–3,5, при этом используется аналогичный алгоритм насыщения.		

II этап. Назначение непрямого антикоагулянта в подобранной дозе. Коррекция дозы осуществляется в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата сравнения.

4. Продолжительность исследования

Продолжительность клинических исследований терапевтической эквивалентности не прямых антикоагулянтов не должна быть менее 3 месяцев после подбора поддерживающей дозы препарата.

4.1. Ограничения сопутствующей терапии

В ходе исследования пациенты не должны применять:

ЛС, усиливающие антикоагулянтное действие не прямых антикоагулянтов: аллопуринол, амиодарон, азапропазон, азитромицин, альфа- и бета-интерферон, амитриптилин, безафибрат, витамин А, витамин Е, глибенкламид, глюкагон, гемфиброзил, гепарин, гребифлоксацин, даназол, декстропропексифен, диазоксид, дигоксин, дизопирамид, дисульфирам, зафирлукаст, индометацин, ифосфамид, итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, клофибрат, кодеин, левамизол, ловастатин, метолазон, метотрексат, метронидазол, миконазол (в том числе в форме геля для полости рта), налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, омепразол, оксифенбутазон, парацетамол (особенно после 1–2 недель постоянного приема), пароксетин, пироксикам, прогунил, пропафенон, пропранолол, прогивогриппозная вакцина, рокситромицин, сертралин, симвастатин, сульфазуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол-триметоприм, сульфafenазол, сульфипиразон, сулиндак, стероидные гормоны (анаболические и/или андрогенные), тамоксифен, тегафур, тестостерон, тетрациклины, тиениловая кислота, толметин, трастузумаб, троглитазон, фенитоин, фенилбутазон, фенофибрат, фепразон, флуконазол, флуоксетин, фторурацил, флувастатин, флувоксамин, флутамид, хинин, хинидин, хлоралгидрат, хлорамфеникол, цефекоксид, цефамандол, цефалексин, цефменоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим, циметидин, ципрофлоксацин, циклофосфамид, эритромицин, этопозид, этанол (включая алкогольные напитки и алкогольсодержащие ЛС);

ЛС, ослабляющие антикоагулянтное действие не прямых антикоагулянтов: азатиоприн, аминоклутетимид, барбитураты, вальпроевая кислота, витамин С, витамин К, глутетимид, гризеофульвин, диклоксациллин, дизопирамид, карбамазепин, колестирамин, коэнзим Q10, меркаптопурин, месалазин, миансерин, нафциллин, примидон, ретиноид, ритонавир, рифампицин, рофекоксид, спиронолактон, сукральфат, тразодон, феназон, хлордиазепоксид, хлорталидон, циклоспорин;

препараты некоторых лекарственных растений, которые также могут как усиливать эффект непрямых антикоагулянтов: например, гинкго (*Ginkgo biloba*), чеснок (*Allium sativum*), дягиль лекарственный (*Angelica sinensis*), папайя (*Carica papaya*), шалфей (*Salvia miltiorrhiza*); так и уменьшать: например; Женьшень (*Panax ginseng*), зверобой (*Hypericum perforatum*).

4.2. Оценка эффективности

1. Обязательные методы оценки эффективности:

Международное нормализованное отношение (МНО). Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий, дилатационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2,5 до 3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром инфаркте миокарда.

Суточная поддерживающая доза непрямого антикоагулянта.

Время достижения терапевтических значений МНО (длительность этапа подбора дозы).

Показатель d , представляющий собой среднее квадратичное отклонение МНО больных на протяжении всего периода наблюдения.

Частота выходов МНО ниже терапевтического диапазона (менее 2).

Количество выходов МНО ниже терапевтического диапазона.

2. Факультативные методы оценки эффективности.

АЧТВ.

Определение равновесной концентрации S-варфарина в плазме крови.

4.3. Оценка безопасности

Наиболее частой и опасной НПР при применении непрямых антикоагулянтов являются кровотечения. Классификация кровотечений, вызванных непрямыми антикоагулянтами, представлена в таблице 5. При этом наиболее часто кровотечения развиваются в первый месяц после начала применения непрямого антикоагулянта.

Таблица 5

Классификация кровотечений, вызванных непрямыми антикоагулянтами

«Большие» кровотечения	Фатальные	повлекло за собой смерть больного и не могло развиваться без приема оральных антикоагулянтов
	Жизнеугрожающие	привело к нарушениям сердечной и дыхательной деятельности; потребовало проведения хирургического или ангиографического вмешательств; привело к таким необратимым последствиям как инфаркт миокарда, инсульт, слепота, гемоторакс
	Серьезные	желудочно-кишечное кровотечение явное или скрытое, выявленное при эндоскопическом исследовании; гематурия, продолжавшаяся более 2 суток или потребовавшая проведения цистоскопии или внутривенной урографии; кровохарканье; кровотечение, потребовавшее переливания не менее 2 доз крови

«Малые» кровотечения	любые внутренние кровотечения, которые не потребовали госпитализации, дополнительного обследования и лечения (гематурия, геморроидальное кровотечение, подкожные гематомы, носовые субконъюнктивальные кровоизлияния, кровоточивость десен, кровотечение после экстракции зуба, микрогематурия, незначительное появление крови в кале
----------------------	---

В связи с этим основным методом оценки безопасности являются:

Частота развития больших и малых кровотечений в% в группах.

Количество «больших» и «малых» кровотечений для каждого пациента.

Кроме того, в качестве методов оценки безопасности должны быть использованы следующие:

Частота выхода МНО выше терапевтического диапазона (более 3 или 3,5).

Количество выходов МНО выше терапевтического диапазона.

Активность АСТ, АЛТ в крови.

ГЛАВА 26

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

СОСТАВИТЕЛЬ д. м. н., проф. В.В. Архипов

Введение

Большинство препаратов, которые назначаются для терапии бронхиальной астмы, выпускаются в виде порошковых или аэрозольных ингаляционных систем. Из-за этого исследования биоэквивалентности, проводимые по обычным методикам у здоровых добровольцев, не могут предоставить информацию, необходимую для оценки воспроизведенных противоастматических препаратов. Исследования легочной депозиции, выполненные с применением радионуклидных методов в этом отношении более показательны, однако применение радиоизотопов у здоровых добровольцев не всегда приемлемо с этической точки зрения. Кроме того, отечественные компании не обладают сегодня необходимым технологическим уровнем для производства препаратов со стабильными изотопными индикаторами.

При исследовании воспроизведенных противоастматических препаратов важным является не только оценка чистоты и стабильности действующего вещества, но свойства пропеллентов и аэродинамические характеристики аэрозоля или порошка. Сравнительная оценка всех этих факторов представляется очень трудоемкой и затратной задачей. Но главное, что даже сходство технологических и аэродинамических параметров двух ингаляторов еще не гарантирует их эквивалентности. Кроме того, степень депозиции у больных астмой и здоровых добровольцев обычно существенно различается.

Сказанное делает необходимым применение методов оценки терапевтической эквивалентности воспроизведенных противоастматических препаратов — единственного и безальтернативного метода экспертной оценки для этих препаратов.

1. Цель исследования

Сопоставить эффективность и безопасность нового воспроизведенного (генерического) противоастматического препарата и препарата сравнения (оригинальный противоастматический препарат или первый зарегистрированный в Российской Федерации генерический препарат).

2. Популяция исследования

В исследовании бронхиальной астмы (БА) должны включаться больные с подтвержденным диагнозом. Диагноз должен быть подтвержден на основании:

1. Анамнеза и клинической картины.
2. Наличия специфических симптомов (приступы одышки, кашля и хрипов в легких).
3. Наличия обратной бронхообструкции по данным спирометрии.

Поскольку у части больных с интермиттирующей бронхиальной астмой заболевание протекает бессимптомно, у таких больных трудно оценивать влияние терапии на риск обострений и уровень контроля, поэтому нецелесообразно включать таких

больных в исследования. В исследования не следует включать пациентов с ГКС-резистентной или ГКС-зависимой астмой (исключение составляют препараты для лечения этих видов БА). Не следует включать в исследования больных с интеркуррентными заболеваниями или состояниями, влияющими на тяжесть состояния и уровень контроля над БА:

1. Курение (не менее $\frac{1}{4}$ всех взрослых больных БА).
2. Сочетание БА и ХОБЛ.
3. Постоянная экспозиция бытовых аллергенов.
4. Низкий комплайнс.
5. Ожирение.
6. Гастроэзофагальный рефлюкс.
7. Выраженные ЛОР-заболевания.
8. Гормональные «сдвиги»: половое созревание, менопауза.
9. Психологические проблемы.
10. Вирусные инфекции.

Нецелесообразно включать в исследования лиц, у которых имеются признаки обострения БА или респираторной инфекции на момент включения в исследование.

Все женщины детородного возраста, участвующие в исследовании должны применять адекватные методы контрацепции.

Не должны включаться в исследования:

1. Дети.
2. Беременные женщины.
3. Недееспособные пациенты.
4. Зависимые категории лиц: военнослужащие, заключенные, родственники и сотрудники исследователей.
5. Больные, которые одновременно участвуют в других клинических исследованиях.
6. Лица, которые уже принимают исследуемый препарат или препараты с аналогичным действием.
7. Больные, которые принимают препараты, маскирующие или моделирующие эффект исследуемого средства.
8. Больные с непереносимостью исследуемого препарата.
9. Объективно некомплаентные больные (наркоманы, алкоголики).
10. Больные, у которых в период исследования планируются госпитализации и/или хирургические вмешательства.
11. Больные со снижением памяти и интеллекта, которые, по мнению исследователя, не смогут правильно применять исследуемый препарат.
12. Больные с неблагоприятным исходом по сопутствующим заболеваниям (онкология, терминальная сердечная, почечная недостаточность).

В исследования не следует включать пациентов с нарушением экскреции и метаболизма: почечная и печеночная недостаточность.

2.1. Особые популяции исследования

В особых случаях возможно включение в исследования больных с тяжелой/резистентной БА (в тех случаях, когда новый препарат предназначен именно для терапии этой формы БА), аспириновой астмы, астмы физического усилия.

2.2. Стратификация

Если в исследования включаются пациенты с различным исходным течением БА или больных, отличающиеся по характеру предшествующей терапии рекомендуется применение стратификации больных. Стратификация больных настоятельно рекомендуется, если в исследовании принимают участие как лица, ранее получавшие ГКС, так и ГКС-наивные больные.

3. План исследования

Исследования терапевтической эквивалентности должно быть рандомизированным, двойным слепым. В качестве препарата сравнения должен выступать оригинальный препарат или первый зарегистрированный в Российской Федерации генерический препарат.

3.1. Вводный период

Терапия вводного периода в зависимости от дизайна исследования может заключаться в назначении всем больным одинакового лечения, соответствующего стандартам. При исследованиях длительнодействующих β_2 -адреностимуляторов и антилейкотриеновых препаратов в течение вводного периода допускается полная отмена препаратов этих групп при условии, что больные будут получать ингаляционные ГКС.

3.2. Продолжительность исследования

Продолжительность исследования зависит от целей исследования:

1. β_2 -адреностимуляторы короткого действия для купирования симптомов (оценка эффективности) – не менее 48 часов + 28 суток для последующей оценки безопасности.
2. β_2 -адреностимуляторы короткого действия для купирования симптомов (оценка безопасности) – не менее 12 нед. + 28 суток для последующей оценки безопасности.
3. ГКС для купирования обострений (оценка эффективности и безопасности) – не менее 4 нед. + 28 суток для последующей оценки безопасности.
4. ГКС для базисной терапии (оценка эффективности) – не менее 24 нед. + 28 суток для последующей оценки безопасности.
5. ГКС для базисной терапии (оценка безопасности) – не менее 52 нед. + 28 суток для последующей оценки безопасности.
6. Другие препараты для базисной терапии (оценка эффективности) – не менее 24 нед. + 28 суток для последующей оценки безопасности.

3.3. Ограничения сопутствующей терапии

Полностью исключается на весь период исследования назначение β -адреноблокаторов. В ходе исследования больные не должны применять препараты, с которыми у исследуемого лекарственного препарата существует доказанный или предполагаемый риск нежелательных лекарственных взаимодействий.

3.4. Оценка эффективности лечения

Оценка клинического преимущества:

1. Число обострений БА.
2. Число госпитализаций.
3. Число курсов приема ГКС внутрь для купирования обострений БА.
4. Уровень контроля над БА по критериям GINA (см. рис. 2).
5. Уровень контроля над БА по опросникам ACQ-5 и ACQ-7.
6. Уровень качества жизни по опроснику госпиталя Св. Георгия.
7. Уровень объема сформированного выдоха за первую секунду и уровень пиковой скорости выдоха.

В исследованиях терапии обострений БА следует учитывать:

- Уровень объема сформированного выдоха за первую секунду.
- Величину парциального давления кислорода и/или уровень сатурации.

3.5. Оценка безопасности лечения

Оценка безопасности включает регистрацию любых нежелательных явлений (НЯ) независимо от их связи с исследуемым препаратом, зарегистрированных после подписания пациентом согласия на участие в исследовании.

Информация о нежелательном явлении может быть получена в беседе с пациентом, при физикальном обследовании, оценке лабораторных данных. Все пациенты должны быть проинструктированы о необходимости внепланового обращения в центр при возникновении любых нежелательных явлений.

Учитываются нежелательные явления, которые имеют определенную временную связь с участием пациента в исследовании, т.е. возникают между моментом подписания информированного согласия (или другим точно определенным последующим моментом исследования) и последним запланированным контактом с пациентом.

Если у пациента развилось нежелательное явление, продолжительность которого превышает период исследования, наблюдение будет продолжаться до полного разрешения нежелательного явления. Все нежелательные явления должны быть зарегистрированы в Индивидуальной регистрационной карте. При этом необходимо указать:

- степень тяжести (легкая, умеренная, тяжелая);
- характер нежелательного явления;
- связь с исследуемым препаратом;
- длительность (дата возникновения и дата окончания);
- является ли нежелательное явление серьезным;
- факторы, которые могли повлиять на возникновение нежелательного явления;
- причину возникновения нежелательного явления.

Изменения лабораторных показателей представляют собой нежелательное явление только в том случае, если они считаются клинически значимыми и требуют терапевтического вмешательства.

Оценка безопасности проводится по числу и выраженности выявленных в ходе исследования побочных лекарственных реакций (ПЛР).

Методы оценки безопасности зависят от свойств исследуемых препаратов. В общем виде оценка безопасности терапии ГКС предполагает:

Исследования по терапии обострений БА:

- уровень глюкозы крови;
- уровень АД.

Исследования базисной терапии:

- остеоденситометрия;
- уровень кортизола крови;
- офтальмологическое обследование;
- выявление случаев орофарингеального кандидоза;
- выявление случаев респираторной инфекции.

Оценка безопасности β_2 -адреностимуляторов предполагает:

- контроль ЭКГ / холтеровское мониторирование;
- контроль ЧСС и АД;
- контроль уровня электролитов (калий) плазмы.

3.6. Анализ данных

В анализ включаются все больные, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

ГЛАВА 27

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., проф. В.В. Архитов, д. м. н., проф. В.Ф. Маринин, к. м. н., доцент Н.Г. Бердникова, к. м. н. Т.В. Александрова

Введение

Антибактериальные препараты (АБП) занимают важное место практически во всех областях медицины и являются жизненно важными препаратами, применение которых позволят существенно снизить смертность от инфекционных заболеваний. У АБП выраженность клинического и микробиологического эффекта может изменяться в существенных пределах при одинаковой концентрации препарата в крови. Причин подобных вариаций эффекта несколько: различная чувствительность возбудителя инфекции к действию АБП; различная способность популяции микроорганизмов к мутациям, вызывающим антибиотикорезистентность; различная степень проникновения антибиотика в зону инфекционного процесса; взаимодействия АБП с другими лекарственными средствами. Это обстоятельство делает необходимым проведение сравнительных исследований терапевтической эквивалентности новых антибактериальных препаратов.

Важно отметить, что чувствительность возбудителя инфекции к действию АБП не является постоянной величиной: резистентность микроорганизмов значительно меняется с течением времени, кроме того уровень резистентности может существенно различаться в разных регионах и даже в разных стационарах, что делает необходимым, во-первых, локальных исследований терапевтической эквивалентности в российских условиях. Кроме того, такие исследования должны быть многоцентровыми и проводиться в различных по своему местоположению и профилю ЛПУ.

Наиболее важным показателем, от которого зависит эффективность АБП, является степень резистентности микроорганизма к его действию. Количественно определить резистентность возбудителя можно, используя величину минимальной ингибирующей концентрации (МИК).

По особенностям бактерицидного действия все АБП можно разделить на 2 большие группы. Степень бактерицидного действия препаратов первой группы (фторхинолоны, аминогликозиды) зависит от их концентрации в крови. Таким образом, действие препаратов второй группы (β -лактамы) зависит не столько от максимальной концентрации, сколько от времени, в течении которого концентрация препарата в крови превышает уровень МИК возбудителя. Другой фармакодинамической особенностью ряда антибактериальных препаратов является постантибиотический эффект или постантибиотическое действие (ПАЭ). Под ПАЭ понимаю прекращение роста возбудителя после завершения непродолжительного контакта с АБП.

Имеются несколько механизмов, которые обуславливают наличие у препарата ПАЭ: нелетальное повреждение микроорганизмов; антибактериальный стресс; накопление АБП в бактериях и связывание с мишенями в бактериальной клетке (ферменты, органеллы etc); накопление АБП в лейкоцитах и макрофагах.

Выраженность и продолжительность ПАЭ зависит от целого ряда факторов, таких как: механизм действия и физико-химические свойства АБП; продолжительности дей-

ствия АБП; области инфекции (специфическое накопление ряда АБП в тканях и органах) и концентрации АБП.

Таким образом, даже небольшие различия в фармакокинетических параметрах воспроизведенного препарата могут оказать существенное влияние на его эффективность, а окончательная оценка терапевтических свойств нового АБП возможна только по результатам сравнительных исследований терапевтической эквивалентности.

Существуют определенные ограничения использования фармакокинетических моделей эффективности АБП. Во-первых, эти модели опираются на определение МИК в ходе стандартных микробиологических исследований *in vitro*. Эти исследования построены таким образом, чтобы обеспечить постоянство концентраций возбудителя и исследуемого АБП, что почти никогда не наблюдается *in vivo*. Кроме того, в этих исследованиях искусственно поддерживается постоянство среды, содержащей микроорганизмы, ее химического состава и температуры.

Время инкубации АБП также определяется лабораторными стандартами (NCCLS) и поэтому всегда постоянно. Обычно данные о МИК получают при каком-либо одном уровне концентрации микроорганизмов (то есть используется стандартное число колониобразующих единиц).

Кроме того, большинство существующих моделей и рекомендаций по антибактериальной терапии не учитывают существенных изменений в уровне абсорбции, в величине V_d и в объеме циркулирующей жидкости, которые обычно наблюдаются у больных с сепсисом, беременных, лиц с задержкой жидкости, гипогидратацией и etc.

Наиболее часто данные по РК у АБП получают в исследованиях I фазы, то есть у здоровых добровольцев. Большинство существующих моделей опираются на фиксированные дозы АБП, безотносительно к весу, возрасту и другим индивидуальным показателям больных. Фармакокинетические модели не учитывают разницу в биодоступности генерических АБП.

В целом можно сделать заключение о том, что фармакокинетические модели всегда опираются на среднепопуляционные показатели МИК и усредненные данные о кинетике АБП, при этом редко учитывают данные о токсичности АБП и их взаимодействия. За рамкой подобных исследований остаются инфекции, вызванные несколькими микроорганизмами, заболевания, вызванные «редкими» возбудителями, а также микроорганизмами, которые не дают роста на стандартных средах, фармакоэкономические аспекты применения АБП и etc.

1. Цель исследования

Сопоставить эффективность и безопасность нового воспроизведенного (генерического) АБП и препарата сравнения (оригинальный АБП или первый зарегистрированный в Российской Федерации генерический препарат).

2. Популяция исследования

В клинические исследования терапевтической эквивалентности АБП должны включаться пациенты с подтвержденным диагнозом инфекционного заболевания, соответствующий показаниям, по которому планируется регистрация препарата. Желательно, чтобы включенные в исследование пациенты ранее не получали бы других АБП. Нельзя включать в исследование больных, у которых предшествующая антибактериальная терапия оказалась клинически эффективной.

В клинические исследования новых непрямых антикоагулянтов не должны включаться пациенты:

- дети;
- беременные женщины;
- недееспособные пациенты;

зависимые категории лиц: военнослужащие, заключенные, родственники и сотрудники исследователей;

больные, которые одновременно участвуют в других клинических исследованиях;
пациенты с противопоказаниями к приему АБП (гиперчувствительность, тяжелые заболевания печени или почек);

повышение активности АЛТ, АСТ (в 2 раза превышающей верхний предел нормы).

Относительные ограничения, определяемые показаниями к назначению препарата:

ВИЧ, Гепатит (кроме АБП, предназначенных для терапии оппортунистических инфекций у ВИЧ инфицируемых);

иммунодефицит врожденный или на фоне терапии цитостатиками (кроме АБП, предназначенных для терапии иммунодефицитных состояний);

онкологические или любые острые заболевания, неблагоприятно влияющие на прогноз;

необходимость приема препаратов, в отношении которых известен риск нежелательных лекарственных взаимодействий.

3. Стратификация

Желательно, чтобы все участники исследования имели одинаковую тяжесть заболевания или были стратифицированы по тяжести заболевания.

Используемая терминология для описания особых популяций больных в исследованиях пневмонии:

Бактериемия – присутствие жизнеспособных бактерий в крови.

Сепсис – системный ответ организма на инфекцию, характеризующийся четко установленной инфекционной причиной заболевания и двумя или более признаками синдрома системного воспалительного ответа ССВО.

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО). Для установления этого диагноза больной должен соответствовать двум или более критериям:

температура $>38,0$ или $<360^{\circ}\text{C}$;

ЧСС >90 /мин;

ЧД >20 /мин или снижение PaCO_2 ;

лейкоциты >12000 или <4000 , п/я $>10\%$.

Тяжелый сепсис – сепсис с органными нарушениями, гипоперфузией и/или гипотензией.

Септический шок: АД сист. < 90 мм Hg на фоне агрессивной вазопрессорной и инфузионной терапии более 1 часа.

Возможна стратификация больных по тяжести течения или наличию признаков ССВО.

4. Продолжительность исследования

Вводный период при исследовании у больных с острой инфекцией неприменим. Не допускается отсрочка начала терапии для проведения дополнительных исследований кроме исследований, позволяющих установить или уточнить диагноз заболевания. Продолжительность клинических исследований терапевтической эквивалентности АБП не должна составлять менее 28 дней.

5. Ограничения сопутствующей терапии

В ходе исследования больные не должны применять препараты, с которыми у исследуемого лекарственного препарата существует доказанный или предполагаемый риск нежелательных лекарственных взаимодействий.

6. Оценка эффективности лечения

Оценка клинического преимущества: доля больных, ответивших на проводимую терапию (клиническая эффективность). Дополнительно может оцениваться:

число осложнений;
доля больных, у которых пришлось изменить характер проводимой терапии из-за клинической неэффективности (через 48 часов) или в любые сроки из-за появления побочных эффектов;
микробиологическая эффективность: эррадикация микроорганизмов.

7. Оценка безопасности лечения

Оценка безопасности включает регистрацию любых нежелательных явлений (НЯ) независимо от их связи с исследуемым препаратом, зарегистрированных после подписания пациентом согласия на участие в исследовании.

Информация о нежелательном явлении может быть получена в беседе с пациентом, при физикальном обследовании, оценке лабораторных данных. Все пациенты должны быть проинструктированы о необходимости внепланового обращения в центр при возникновении любых нежелательных явлений.

Учитываются нежелательные явления, которые имеют определенную временную связь с участием пациента в исследовании, т.е. возникают между моментом подписания информированного согласия (или другим точно определенным последующим моментом исследования) и последним запланированным контактом с пациентом.

Если у пациента развилось нежелательное явление, продолжительность которого превышает период исследования, наблюдение будет продолжаться до полного разрешения нежелательного явления. Все нежелательные явления должны быть зарегистрированы в Индивидуальной регистрационной карте. При этом необходимо указать:

- степень тяжести (легкая, умеренная, тяжелая);
- характер нежелательного явления;
- связь с исследуемым препаратом;
- длительность (дата возникновения и дата окончания);
- является ли нежелательное явление серьезным;
- факторы, которые могли повлиять на возникновение нежелательного явления;
- причину возникновения нежелательного явления.

Изменения лабораторных показателей представляют собой нежелательное явление только в том случае, если они считаются клинически значимыми и требуют терапевтического вмешательства.

Оценка безопасности проводится по числу и выраженности выявленных в ходе исследования побочных лекарственных реакций (ПЛР).

РУКОВОДСТВО
ПО ПРОВЕДЕНИЮ
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Часть первая

Компьютерная верстка: *Глазкова А.Ю.*
Корректор: *Токарева О.Е.*

Подписано в печать . Формат 70x100/16. Печ. л. 15,25.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Тираж 500 экз. Заказ № 100.

ЗАО «Гриф и К»
300062, г. Тула, ул. Октябрьская, 81-а.
Тел.: +7 (4872) 47-08-71, тел./факс: +7 (4872) 49-76-96
grif-tula@mail.ru, www.grif-tula.ru