

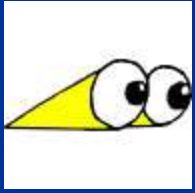
Вторая научно-практическая конференция с международным участием  
**Клинические испытания лекарственных средств в Украине**  
Киев, 23-24 октября 2008

# «Узкие места» отбора пациентов в клинических испытаниях

Н.И. Яблучанский

*медицинский факультет*

*Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина*



# Украина в мировом зеркале клинических испытаний *акцент на качестве отбора пациентов*

- Украина уверенно вошла в клинические испытания лекарственных препаратов и стала их активным участником
- На конференции «Инвестиционные возможности в секторе здравоохранения в Украине» (Киев, октябрь 2007) эксперты Международного фонда клинических испытаний подтвердили - они в нашей стране по качеству одни из лучших в мире
- Составляющие высокого качества клинических испытаний в стране – системная опережающая организационная работа Государственного фармакологического центра МЗ Украины, высокий уровень подготовки и ответственное отношение к клиническим испытаниям исследователей, гармонизированные отношения между ответственными структурами Государственного фармакологического центра и исследователями
- Одно из необходимых условий «высокой планки» клинических испытаний - качество отбора пациентов



## Что нужно помнить о лекарственных средствах

- Не существует лекарственных средств, свободных от неблагоприятных эффектов – их список в точности соответствует списку фармакопеи
- Частота неблагоприятных эффектов циркулирующих на фармацевтическом рынке лекарственных средств в амбулаторной практике достигает (2–3)% и в стационарной – (10–15)%
- Редкие неблагоприятные эффекты лекарственных средств могут устанавливаться через годы (апластическая анемия после лечения левомецетином)



## Неблагоприятные эффекты лекарственных средств в клинических испытаниях

- Любые неблагоприятные медицинские события у пациента или субъекта клинических испытаний во время приема фармацевтического продукта, не обязательно связанные причинно с этим продуктом
- Неблагоприятным эффектом могут быть любой побочный и неумышленный признак (например, абнормальные лабораторные данные), синдром и даже заболевание, по времени ассоциируемые с использованием фармацевтического продукта, вне зависимости, предполагается или нет его связь с этим продуктом

*ICH Guidance E2A, Protocol*



## Портрет неблагоприятного эффекта лекарственного средства

Элементы портрета (компоненты описания) неблагоприятного эффекта

- Диагноз (признаки/симптомы, если диагноз еще не установлен)
- Дата начала
- Возможная связь с изучаемым лекарством
- Причина
- Тяжесть
- Дата окончания
- Исход (полное возвращение к исходному состоянию, продолжение, частичное возвращение с последствиями (осложнениями), Фатальный)

*Каждый неблагоприятный эффект  
требует полного исчерпывающего описания*



## Классификация неблагоприятных эффектов

- Не связанный – имеет другую природу, чем влияние исследуемого продукта
- Имеющий маловероятную связь – событие, вероятность связи которого с исследуемым продуктом низка и может быть обусловлена другими имеющимися факторами
- Имеющий возможную связь - есть возможная связь с механизмами действия исследуемого фармацевтического продукта: при том, что может быть и другая причина, неблагоприятный эффект имеет большую вероятность связи с исследуемым продуктом
- Имеет предполагаемую связь – есть связь с механизмами действия исследуемого фармацевтического продукта; клинический статус не может быть объяснен альтернативной причиной
- Имеющий определенную связь – существует связь с механизмами действия исследуемого фармацевтического продукта, возможная роль других факторов исключена



## Тяжесть неблагоприятных эффектов

- Мягкая – преходящий неблагоприятный эффект, легко переносимый субъектом
- Умеренная – неблагоприятный эффект вызывает у субъекта дискомфорт и нарушает его обычную активность
- Тяжелая – неблагоприятный эффект обуславливает значительные нарушения обычной активности у субъекта



# Многообразии неблагоприятных эффектов лекарственных средств

## **I. Многосистемные**

А. Лихорадка

## **II. Эндокринные**

А. Нарушения функции щитовидной железы:

## **III. Обменные**

А. Гипонатриемия

Б. Гиперкалиемия

## **IV. Кожные**

А. Эксфолиативный дерматит

## **V. Кровяные**

А. Панцитопения (апластическая анемия)

## **VI. Сердечно-сосудистые**

А. Обострение стенокардии

## **VII. Дыхательные**

А. Гиперемия и отек слизистой оболочки носа

## **VIII. Желудочно-кишечные**

А. Изменение цвета зубов

## **IX. Почечные**

А. Нефротический синдром

## **X. Генитальные (в т.ч. эндокринные)**

А. Рак влагалища

## **XI. Неврологические**

А. Невропатия (поражение периферических нервов)

## **XII. Глазные**

А. Помутнение роговицы

## **XIII. ЛОР**

Л. Вестибулярные расстройства

## **XIV. Скелетно-мышечные**

А. Миопатия или миалгия

## **XV. Психические**

А. Шизотипические или параноидные реакции

В. Гипоманиакальное состояние, маниакальный синдром, реакции психомоторного возбуждения:



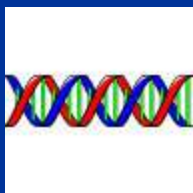
# Серьезные неблагоприятные эффекты

- Агранулоцитоз
- Анафилактический шок
- Апластическая анемия
- Аритмия типа пируэт
- Желудочковая фибрилляция
- Злокачественная артериальная гипертензия
- Легочная гипертензия
- Некроз печени
- Острая дыхательная недостаточность
- Острая печеночная недостаточность
- Острая почечная недостаточность
- Острый респираторный дистресс-синдром
- Подтвержденная или предполагаемая передача инфекционного агента исследуемым продуктом
- Подтвержденный или предполагаемый эндотоксический шок
- Синдром Стивена-Джонсона (злокачественный вариант экссудативной эритемы)
- Судорожные припадки
- Токсический эпидермальный некролиз
- Фиброз легких



## Факторы неблагоприятных эффектов лекарственных средств

- Аномальное усиление предсказуемого фармакологического действия
- Изменение кривой доза — эффект с усилением действия лекарственного средства при неизменной концентрации
- Аномально высокие концентрации в месте локализации рецепторов (месте действия), прямое цитотоксическое действие
- Изменения биодоступности из-за связывания с белком, скорости метаболизма, в результате конкуренции за рецепторы
- Расстройства обмена веществ у лиц с повышенной чувствительностью в результате генетических дефектов ферментной системы
- Аномальные иммунные реакции
- Дозирование без учета индивидуальных особенностей организма и уровня здоровья пациента
- Назначение на фоне полипрагмазии



# Генотип и метаболизм лекарственных средств

- **Типы метаболизма**
  - Быстрый
  - Промежуточный
  - Медленный
- **Пример по генам метаболизма ингибиторов протонной помпы (ИПП)**
  - Метаболизм определяется вариабельностью гена CYP2C19 одного из основных окислителей – изоформа цитохрома P450
  - Большинство европейцев – «быстрые метаболизаторы» (мутация в гене CYP2C19 отсутствует) и «промежуточные метаболизаторы» (мутация в одном аллелей гена CYP2C19)
  - Меньшинство метаболизаторов – «медленные метаболизаторы» (мутация в обоих аллелях гена CYP2C19)
  - Медленные метаболизаторы от быстрых и промежуточных отличаются двукратно более высокими концентрацией и периодом полувыведения ИПП в крови
- **Следствие**
  - В интервьюировании пациента акценты на метаболизм (клинические эффекты фармакодинамики лекарственных средств)
  - Пристальное внимание к пациентам – «медленным метаболизаторам»



## Два типа неблагоприятных эффектов лекарственных средств

- Связанные с увеличением дозы и/или продолжительности назначения лекарственного средства (нарушение электролитного баланса и остеопороз при лечении массивными дозами кортикостероидов, ретинопатия у больных красной волчанкой при длительном получении противомаларийных препаратов)
- Связанные с необычными ответными реакциями организма на введение лекарственного средства (наиболее часто из-за взаимодействия с антителами или сенсibilизированными лимфоцитами)



## Профилактика неблагоприятных эффектов лекарственных средств

- Знание наиболее часто встречающихся неблагоприятных эффектов фармацевтические продукты
- Высокая степень настороженности к появлению любого нового признака (симптома), как возможно связанного с неблагоприятным эффектом фармацевтического продукта
- Приоритет качества отбора пациентов в клинических испытаниях



# Факторы отбора субъектов в исследование

## Объективные

- Уровень здоровья
- Возраст
- Критерии включения и исключения

## Субъективные

- Качество интервьюирования
- Качество обследования
- Понимание критериев включения и исключения
- Способность оценить генетически детерминированные аномалии (ферментопатии, иммунопатии и др.), чтобы не включить субъекта в исследование
- Качество диагноза
- Психофизиологический портрет пациента



## Следование Протоколу необходимое, но недостаточное условие качества клинических испытаний

- Каждое клиническое испытание жестко регламентируется Протоколом
- Безукоризненное следование Протоколу является ключевым в Договоре между Спонсором и Исследователем
- Казалось, проблем нет, если только Исследователь четко следует Протоколу
- Практика клинических испытаний, однако, показывает, что проблемы возникают, и связаны они наиболее часто с отбором пациентов (испытуемых)



## Локализация «узких мест» отбора испытуемых в клинических испытаниях

- Испытуемый – субъект с определенным клиническим состоянием (заболеванием, синдромом), относительно которого ставится задача получить заключение об эффективности и безопасности испытуемого препарата
- Задача включения субъекта в клиническое испытание решается на основе критериев включения и критериев исключения, в которых и находятся «узкие места» отбора пациентов
- «Узкие места» связаны с недоопределением критериев исключения



# Что есть в критериях исключения

Критерии исключения как список признаков, наличие любого из которых исключает возможность включения кандидата в число испытуемых:

- нежелание принимать участие в клиническом испытании
- возрастные и определенные половые (беременность, лактация у женщин) ограничения; тяжесть исследуемого состояния
- тяжесть других, не связанных с исследуемым, состояний
- другие перечисленные состояния
- ограничения по набору функциональных и лабораторных признаков
- непереносимость определенных групп лекарственных препаратов
- другое



## Чего нет в критериях исключения

В критерии исключения не вносятся, но должны учитываться:  
биологический возраст

- общий уровень здоровья (общий соматический (кардиоваскулярный) риск)
- психический профиль
- прогноз на продолжительность жизни
- социальный статус
- образ жизни
- имеющиеся другие, не включенные в перечень, состояния, их тяжесть, и риск связанных с ними возможных неблагоприятных исходов
- здоровье и риски ближайших родственников



## Значение лекарственного анамнеза *дополнительные фишки*

- какие лекарственные средства употреблялись по назначению врача
- какие лекарственные средства употреблялись без назначения врача
- при наблюдении у нескольких врачей, какие лекарственные средства назначаются разными врачами – нейтрализующее, усиливающее действие и т.д.



## Предостережение

- «Узкие места» отбора испытуемых в клинических испытаниях наиболее часто являются результатом формального подхода к кандидату, базирующегося только на критериях включения и критериях исключения
- Практика клинических испытаний требует, чтобы эти критерии оценивались через призму общего (в психической, физической и социальной детерминантах) уровня здоровья кандидата в испытуемые, в том числе, что касается его микроокружения



## «Узкое место 1»

- Пациент с системным заболеванием соединительной ткани, около 60 лет
- Внезапная смерть, связь которой с изучавшимся лекарственным средством не была исключена
- Помимо основного заболевания из невключенных в критерии исключения: депрессия, гипотиреозидизм Хашимото, пневмония, дыхательная недостаточность, тахикардия, инфекция мочевых путей, гастроэнтерит, опоясывающий лишай
- За сутки до внезапной смерти слабость, ЧСС от 150 уд/мин, артериальное давление менее 90/60 мм рт.ст
- Терапия: изучавшееся лекарственное средство + 5 других лекарственных препаратов (пропранолол, эстрадиол, сальметерол, валацикловир, бетаметазон)
- Недоопределены критерии исключения, полипрагмазия



## «Узкое место 2»

- Пациент, перенесший кардиоваскулярное ишемическое событие, около 65 лет
- Систематический прием изучавшегося антиагреганта вместо ацетилсалициловой кислоты
- Острое кардиоваскулярное событие, связь которой с изучавшимся лекарственным средством не была исключена
- Коронароангиография и стентирование, пациент переведен на ацетилсалициловую кислоту
- Анамнез: окклюзивная болезнь периферических артерий нижних конечностей с ангиопластикой, перенесенный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, хроническое обструктивное заболевание легких
- Терапия: изучавшееся лекарственное средство + 7 других лекарственных препаратов (пратропиум бромид, нитроглицерин, бисопролол, фуросемид, симвастатин, рамиприл)
- Недооценено состояние: тяжелый системный атеросклероз, требующий статинов третьего поколения (аторва-, розува-, правастатин, например), полипрагмазия



# Правила надлежащей клинической практики

## 12 стандартных

- Знание протокола и следование ему (отклонения после согласования со спонсором)
- Отбор, тренировка и подготовка персонала, участвующего в испытании
- Тщательная регистрация данных
- Отвечающее требованиям испытания оборудование
- Максимальная защита предметов исследования (этическая, рандомизированная, открытая)
- Нарастающий набор пациентов
- Ответственное отношение к документам и продуктам
- Своевременные гарантии и отчеты по безопасности (учет всех неблагоприятных эффектов)
- Гарантированное качество лабораторных исследований
- Поддержка документации в отличном состоянии
- Высокое качество данных
- Полное информирование всех

## Недостающее

- Ответственное отношение к отбору испытуемых

Пусть удача сопутствует вам!



унция удачи лучше фунта золота