

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено
Решением Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
«27» декабря 2022 года (протокол № 5)

Руководство
по экспертизе лекарственных средств для медицинского применения

Москва 2022 г.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| ПРЕДИСЛОВИЕ | 328 |
| ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ | 329 |
| ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 334 |
| Глава 1 Доклиническая и клиническая разработка препаратов, применяемых для лечения ряда кардиологических заболеваний (коронарного синдрома и др.)..... | 338 |
| Введение | 338 |
| 1.1 Область применения..... | 340 |
| 1.2 Нормативная база и значимые руководства..... | 340 |
| 1.3 Выбор критериев эффективности (конечных точек)..... | 341 |
| 1.3.1 Смертность..... | 342 |
| 1.3.2 Инфаркт миокарда..... | 342 |
| 1.3.3 Инсульт..... | 342 |
| 1.3.4 Реваскуляризация..... | 343 |
| 1.3.5 Нестабильная стенокардия, требующая госпитализации..... | 343 |
| 1.3.6 Тромбоз стента..... | 343 |
| 1.3.7 Функция левого желудочка и сердечная недостаточность..... | 344 |
| 1.3.8 Комбинированные конечные точки..... | 334 |
| 1.3.9 Ангиографические конечные точки..... | 345 |
| 1.4. Методы оценки эффективности..... | 346 |
| 1.4.1 Смертность..... | 346 |
| 1.4.2 Инфаркт миокарда..... | 347 |
| 1.4.3 Инсульт..... | 348 |
| 1.4.4 Реваскуляризация..... | 349 |
| 1.4.5 Нестабильная стенокардия, требующая госпитализации..... | 350 |
| 1.4.6 Тромбоз стента..... | 350 |
| 1.4.7 Функция левого желудочка и сердечная недостаточность..... | 350 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 1.4.8 | Ангиографические конечные точки..... | 351 |
| 1.5 | Отбор пациентов | 351 |
| 1.5.1 | Исследуемая популяция..... | 351 |
| 1.5.2 | ОКС с подъемом сегмента ST..... | 351 |
| 1.5.3 | ОКС без подъема сегмента ST..... | 351 |
| 1.5.4 | Критерии включения..... | 352 |
| 1.5.5 | Критерии невключения..... | 353 |
| 1.5.6 | Стратификация риска..... | 354 |
| 1.5.7 | Особые популяции..... | 356 |
| 1.5.7.1 | Пациенты пожилого возраста | 356 |
| 1.6 | Методология и дизайн клинических исследований..... | 356 |
| 1.6.1 | Клиническая фармакология..... | 356 |
| 1.6.2 | Терапевтические поисковые исследования..... | 357 |
| 1.6.2.1 | Цели и задачи | 357 |
| 1.6.2.2 | Дизайн | 357 |
| 1.6.3 | Подтверждающие исследования..... | 358 |
| 1.6.3.1 | Цели и задачи..... | 358 |
| 1.6.3.2 | Сопутствующая терапия..... | 359 |
| 1.6.3.3 | Выбор препарата сравнения..... | 359 |
| 1.6.3.4 | Продолжительность исследования..... | 360 |
| 1.6.3.5 | Основной анализ и анализ подгрупп..... | 361 |
| 1.6.4 | Вопросы безопасности..... | 362 |
| 1.6.4.1 | Кровотечения..... | 363 |
| 1.6.4.2 | Смертность от любых причин..... | 365 |
| 1.6.4.3 | Тромбоцитопения..... | 365 |
| 1.6.4.4 | Синдром отмены | 366 |
| 1.6.4.5 | Влияние на лабораторные показатели..... | 366 |
| 1.6.4.6 | Влияние на сопутствующие заболевания..... | 366 |

| | |
|---|-----|
| Глава 2 Доклиническая и клиническая разработка препаратов, применяемых для лечения диабета..... | 367 |
| Введение | 367 |
| 2.1 Основная часть. Основные требования к клиническим исследованиям новых гипогликемических лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа | 373 |
| 2.1.1 Требования к фармакокинетическим исследованиям нового гипогликемического лекарственного препарата..... | 373 |
| 2.1.2 Требования к фармакодинамическим исследованиям нового гипогликемического лекарственного препарата..... | 374 |
| 2.1.3 Требования к исследованию по подбору доз нового гипогликемического лекарственного препарата | 374 |
| 2.1.4 Требования к подтверждающим клиническим исследованиям нового гипогликемического лекарственного препарата | 374 |
| 2.1.4.1 Цель подтверждающих клинических исследований..... | 375 |
| 2.1.4.2 Популяция подтверждающих клинических исследований | 376 |
| 2.1.4.3 Оценка эффективности..... | 378 |
| 2.1.4.4 Дизайн подтверждающих клинических исследований..... | 382 |
| 2.1.4.5 Исследования в особых группах пациентов..... | 387 |
| 2.1.4.6 Оценка безопасности нового гипогликемического препарата..... | 388 |
| Заключение..... | 390 |
| Глава 3 Доклиническая и клиническая разработка препаратов, применяемых для лечения алкоголизма..... | 392 |
| Введение..... | 392 |
| 3.1 Современные представления об этиологии, патогенезе, классификации алкогольной зависимости..... | 393 |
| 3.2. Фармакодинамика и фармакокинетика..... | 412 |

| | |
|--|-----|
| 3.2.1 Фармакодинамические исследования препаратов, применяемых в терапии алкогольной зависимости..... | 412 |
| 3.2.2 Особенности изучения фармакокинетики препаратов для лечения алкогольной зависимости..... | 415 |
| 3.2.3 Фармакокинетические исследования..... | 418 |
| 3.3 Оценка эффективности..... | 421 |
| 3.3.1 Общие рекомендации по планированию клинических исследований..... | 421 |
| 3.3.2 Характеристики субъектов и определение популяции. Отбор субъектов для исследования. Критерии включения/невключения. Дополнительные критерии..... | 426 |
| 3.3.3 Исследования II фазы и подтверждающие исследования. Методы оценки эффективности. Определение основных конечных точек и вторичных конечных точек. Подбор схемы терапии для исследования. Продолжительность подтверждающих исследований..... | 429 |
| 3.3.4 Исследования в особых группах пациентов | 434 |
| 3.4 Оценка клинической безопасности препаратов для лечения алкогольной зависимости. Изучение профиля безопасности препаратов для лечения алкогольной зависимости. Долгосрочная оценка безопасности препаратов для лечения алкогольной зависимости..... | 436 |
| Заключение..... | 439 |
| Глава 4 Доклиническая и клиническая разработка препаратов, применяемых для лечения вирусных гепатитов | 440 |
| Введение..... | 440 |
| 4.1 Фармакодинамика и фармакокинетика..... | 443 |
| 4.1.1 Доклинические вирусологические исследования..... | 443 |
| 4.1.2 Клинические вирусологические исследования | 446 |
| 4.1.2.1 Резистентность вируса к лекарственному средству..... | 446 |
| 4.1.2.2 Определение генотипа и подтипа ВГС..... | 447 |

| | |
|--|-----|
| 4.1.2.3 Определение количества РНК ВГС в плазме крови | 448 |
| 4.1.3 Клиническая фармакокинетика..... | 448 |
| 4.1.4 Межлекарственные взаимодействия..... | 449 |
| 4.2 Оценка эффективности..... | 449 |
| 4.2.1 Общие рекомендации по дизайну клинических исследований... | 449 |
| 4.2.2 Характеристики участников и определение популяции..... | 451 |
| 4.2.2.1 Генотипы вируса..... | 451 |
| 4.2.2.2 Пациенты с генотипом IL28B | 452 |
| 4.2.2.3 Предшествующая терапия ХВГС | 452 |
| 4.2.2.4 Оценка фиброза печени..... | 454 |
| 4.2.3 Методы оценки эффективности..... | 455 |
| 4.2.4 Исследования по подбору дозы | 456 |
| 4.2.4.1 Исследования в режиме монотерапии..... | 456 |
| 4.2.4.2 Ранние исследования комбинированного применения с целью определения оптимальной дозы (IIa фаза)..... | 457 |
| 4.2.5 Исследования IIb фазы и подтверждающие исследования | 458 |
| 4.2.5.1 Популяции исследования..... | 458 |
| 4.2.5.2 Подбор схемы терапии для исследования..... | 459 |
| 4.2.5.3 Исследование препарата в качестве дополнительной терапии или в качестве замены существующей терапии..... | 459 |
| 4.2.5.4 Исследования с целью изучения возможности сокращения длительности терапии..... | 460 |
| 4.2.5.5 Комбинированные ЛП | 460 |
| 4.2.5.6 Последующее наблюдение после оценки первичной конечной точки..... | 460 |
| 4.2.5.7 Комбинирование лекарственных средств и демонстрация вклада каждого из компонентов схемы в ее эффективность..... | 461 |
| 4.2.5.8 Экстраполяция эффективности на разные генотипы ВГС..... | 461 |
| 4.2.6 Исследования в особых популяциях..... | 464 |

| | |
|--|-----|
| 4.2.6.1 Лечение пациентов с декомпенсированным заболеванием печени..... | 464 |
| 4.2.6.2 Лечение после трансплантации печени..... | 465 |
| 4.2.6.3 Пациенты, инфицированные ВГС и ВИЧ..... | 466 |
| 4.2.6.4 Пациенты, ранее получавшие ПППД..... | 467 |
| 4.2.6.5 Исследования с привлечением детей..... | 469 |
| 4.2.6.6 Исследования с привлечение лиц пожилого возраста..... | 470 |
| 4.3 Вопросы безопасности..... | 470 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ..... | 472 |

ПРЕДИСЛОВИЕ

Представленное Руководство является продолжением работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, начатой более 6 лет назад, по подготовке материалов для систематизации экспертных подходов к оценке регистрационных досье лекарственных препаратов в части доклинических и клинических исследований. Предыдущий опыт позволяет признать необходимость подготовки подобных сборников рекомендаций, которые позволяют внести определенность в спектр требований для разработки новых лекарственных препаратов. Административные требования, представленные в нормативно-правовых актах, не могут в полной мере определять особенности решения частных вопросов, для ответов на которые разрабатываются научные рекомендации, использующие прикладную научную терминологию и научную методологию. В Руководстве в ряде случаев не дается однозначных сценариев, но выделяется спектр возможностей, выбор из которых определяется особенностями частного случая. Польза Руководства очевидна для экспертного состава ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Включенные главы представляют собой в большой мере адаптацию требований и рекомендаций ведущих регуляторов фармацевтических рынков ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам) и FDA (Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств). В тоже время существует и ряд особенностей, свойственных национальным подходам. Формирование подобного приоритета в отношении научного взгляда ведущих мировых регуляторов фармацевтических рынков, очевидно, связан как с актуальным состоянием развития этой профессиональной области в мире, так и со стремлением к гармонизации требований, в том числе в рамках единых подходов в странах ЕАЭС. Кроме того, научные принципы и логика доказательств пользы и рисков применения препаратов в целом едины, как знания и принципы в различных научных областях.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- Алкоголизм (алкогольная зависимость) – прогрессирующее заболевание, вызванное злоупотреблением алкоголем, проявляющееся непреодолимым влечением к спиртному, формированием зависимости от него (психической и физической), изменением толерантности организма к алкоголю и влекущее за собой социальную дезадаптацию и морально-этическую деградацию.
- Безопасность лекарственного препарата – оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного препарата по отношению к рискам, связанным с его применением (понятие риска включает любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациента или населения).
- Делирий – вид помрачения сознания, клинически проявляющийся наплывом зрительных галлюцинаций, ярких чувственных нарушений восприятия (парейдолии), резко выраженным двигательным возбуждением.
- Дисмнезия – расстройство памяти со снижением способности к запоминанию, уменьшением запасов памяти и ухудшением воспроизведения.
- Доклиническое исследование – биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного препарата путем применения научных методов оценок в целях

получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства.

- Клиническое исследование – любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых препаратов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые препараты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью выполнения оценки безопасности и/или эффективности.
- Комплаенс (приверженность лечению) – добровольное следование пациента предписанному режиму лечения
- Конфабуляции – ложные воспоминания о событиях, которые якобы происходили в жизни больных, т.е. воспоминания о событиях, которых не было («галлюцинации памяти»).
- Лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов

методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Нежелательная реакция – любая неблагоприятная и непреднамеренная реакция организма, возникающая при применении лекарственного препарата. Реакция считается связанной с ЛП, если причинно-следственную связь нельзя исключить.

Нежелательное явление – любое неблагоприятное медицинское событие, развившееся после применения лекарственного средства; может и не иметь явной иметь причинно-следственной связи с его применением.

Психодиагностическое обследование – применение стандартизированных психодиагностических инструментов для оценки характерологических особенностей, когнитивных функций, эмоционального состояния, мотивационной сферы.

Психотерапия – планомерное использование психических воздействий (вербальных и невербальных) для лечения больного; в широком смысле слова включает не только воздействие психотерапевта на больного, но и социотерапию, лечение средой, трудотерапию.

| | |
|------------------------------|---|
| Протокол исследования | – документ, который описывает цели, дизайн, методологию, статистические аспекты и организацию исследования. |
| Регистрационное исследование | – комплекс доклинических и клинических исследований различной направленности необходимых для регистрации нового или воспроизведенного лекарственного препарата. |
| Симптом | – признак болезни, качественно новый, не свойственный здоровому организму феномен, который можно обнаружить с помощью клинических методов исследования, используемый для диагностики и/или прогноза заболевания. |
| Синдром | – устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом; С. может составлять клиническую картину всей болезни или части ее, будучи при этом проявлением патологии одной системы или органа; С. не равнозначен болезни как нозологической единице, т. к. он может быть связан с разными заболеваниями. |
| Скрининг | – метод активного выявления лиц с какой-либо патологией или факторами риска ее развития, основанный на применении специальных диагностических исследований, в процессе массового обследования населения или отдельных контингентов; С. осуществляют с целью организации ранней лечебно-профилактической помощи. |
| Толерантность | – (устойчивость, переносимость) к алкоголю – адаптивное снижение реакции на повторное |

введение алкоголя в виде ослабления желаемого психотропного эффекта этанола, вынуждающее повышать его дозу для поддержания прежнего уровня опьянения.

Эффективность
лекарственного
препарата

– совокупность характеристик, обеспечивающих достижение профилактического, диагностического или лечебного эффекта либо восстановление, коррекцию или модификацию физиологической функции.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | | | |
|----------|---|--|---------------|
| АГ | - | артериальная гипертензия | |
| АД | - | артериальное давление | |
| АЗ | - | алкогольная зависимость | |
| АКШ | - | аортокоронарное шунтирование | |
| АлАТ | - | аланинаминотрансфераза | |
| АЛДГ | - | ацетальдегиддегидрогеназа | |
| апоЕ | - | аполипопротеин Е | |
| АсАТ | - | аспартатаминотрансфераза | |
| АТХ | - | анатомо-терапевтическо-химическая (международная система классификации лекарственных средств) | классификация |
| ВГС | - | вирус гепатита С | |
| ВОЗ | - | Всемирная организация здравоохранения | |
| ГАМК | - | гамма-аминомасляная кислота | |
| Гамма-ГТ | - | гамма-глутамилтрансфераза | |
| ГПП | - | гипогликемические препараты | |
| ГПК | - | глюкоза в плазме крови | |
| ГТ | - | генотип | |
| ГЦК | - | гепатоцеллюлярная карцинома | |
| ДА | - | дофамин | |
| ДИ | - | доверительный интервал | |
| ЕАЭС | - | Евразийский экономический союз | |
| ЕС | - | Европейский Союз | |
| ИБС | - | ишемическая болезнь сердца | |
| ИМ | - | инфаркт миокарда | |
| ИРКП | - | исследований реальной клинической практики | |
| КИ | - | клиническое исследование | |

| | |
|---------|--|
| КТ | - компьютерная томография |
| КФК | - креатинфосфокиназа |
| КФК-МВ | - МВ-фракция креатинкиназы |
| ЛЖ | - левый желудочек |
| ЛП | - лекарственный препарат |
| ЛС | - лекарственное средство |
| МКБ-10 | - международная классификация болезней 10-го пересмотра |
| МРТ | - магнитно-резонансная томография |
| НИР | - научно-исследовательская работа |
| НПКО | - нижний предел количественного определения |
| НЯ | - нежелательные явления |
| ОКС | - острый коронарный синдром |
| ОКСбпST | - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на электрокардиограмме |
| ОКСпST | - острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме |
| ПАВ | - психоактивное вещество |
| ПВА | - патологическое влечение к алкоголю |
| пег-ИФН | - пегилированный интерферон |
| ППА | - пагубное потребление алкоголя |
| ПППД | - препараты прямого противовирусного действия |
| РКИ | - рандомизированное контролируемое исследование |
| СД | - сахарный диабет |
| СД2 | - сахарный диабет 2 типа |
| СН | - сердечная недостаточность |
| СС | - сердечно-сосудистый |
| ССЗ | - сердечно-сосудистые заболевания |

| | |
|------|---|
| ССИ | - сердечно-сосудистый исход |
| США | - Соединенные Штаты Америки |
| УВО | - устойчивый вирусологический ответ |
| ФК | - Фармакокинетика |
| ХБП | - хроническая болезнь почек |
| ХВГС | - хронический вирусный гепатит С |
| ХГС | - хронический гепатит С |
| ХОБЛ | - хроническая обструктивная болезнь легких |
| ХСН | - хроническая сердечная недостаточность |
| ЦП | - цирроз печени |
| ЧКВ | - чрескожное коронарное вмешательство |
| ЭКГ | - электрокардиограмма |
| ADA | Американская Диабетическая Ассоциация (American Diabetes Association) |
| AUC | - площадь под кривой «концентрация-время» |
| EASD | - Европейская ассоциация изучения диабета (European Association for the Study of Diabetes) |
| EMA | - Европейское агентство по лекарственным средствам |
| FDA | - Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США |
| ICH | - Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) |
| MACE | - серьезные неблагоприятные сердечные события (Major Adverse Cardiac Events) |
| NMDA | - N-метил-D-аспартатная система |

- SOCRATES - (The Stages of Change Readiness and Treatment Eagerness Scale) шкала стадий готовности к изменениям и готовности лечиться)
- UKU - Udvald for Kliniske Undersogelser Scale (UKU Side-Effect Rating Scale) – шкала оценки побочного действия лекарственных препаратов
- VigiBase - Глобальная база данных Всемирной организации здравоохранения по отчетам о безопасности отдельных случаев, которая содержит ICSR, представленные участвующими государствами-членами, участвующими в международной программе ВОЗ по мониторингу лекарственных средств.

Глава 1 Доклиническая и клиническая разработка препаратов, применяемых для лечения ряда кардиологических заболеваний (коронарного синдрома и др.)

Исполнители: канд. мед. наук Добровольский А.В., канд. мед. наук Румянцев Н.А., Сурмило И.М.

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти в развитых странах, и ожидается, что в ближайшие годы они также станут таковыми и в развивающихся странах [1, 2]. Среди них наиболее распространенным является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая характеризуется тяжестью течения и высокой смертностью.

Термин «Острый коронарный синдром» (ОКС) используется как рабочее определение (предварительный диагноз) для любого комплекса клинических симптомов, обусловленных острой ишемией миокарда, в первые часы и сутки заболевания. ОКС включает в себя инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ОКСпST), инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ОКСбпST) и нестабильную стенокардию (НС).

ОКС представляет собой жизнеугрожающее проявление коронарного атеросклероза. Обычно ОКС обусловлен острым тромбозом коронарной артерии, индуцированным разрывом или разрушением атеросклеротической бляшки, с сопутствующей вазоконстрикцией или без нее, что вызывает внезапное и критическое снижение коронарного кровотока. Ключевым патофизиологическим элементом в сложном процессе разрушения атеросклеротической бляшки является воспаление. Неатеросклеротические причины ОКС (например, артериит, коронарная эмболия и диссекция) наблюдаются редко.

Основным симптомом ОКС, как правило, является боль в груди. У пациентов с острой болью в груди и стойким (>20 мин) подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) имеет место ОКСпST, который обычно отражает острую полную коронарную окклюзию. У большинства пациентов в конечном итоге развивается ИМ с подъемом сегмента ST. Пациенты с острой болью в груди, но без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ(ОКСбпST), имеют стойкую или преходящую депрессию сегмента ST инверсию зубцов T, уплощение зубцов T, псевдонормализацию зубцов T, или же отсутствие изменений ЭКГ. При обследовании, включающем измерение сердечного тропонина, можно дополнительно провести предварительный дифференциальный диагноз между ИМ без подъема сегмента ST и ИС.

ОКСбпST встречается чаще, чем ОКСпST [3, 4]. Ежегодная заболеваемость ОКСбпST составляет около 3 человек на 1000 населения, и различается в разных странах [5]. Госпитальная смертность у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST выше, чем среди пациентов с ИМ без подъема сегмента ST (7% и 3-5%, соответственно), но через 6 месяцев показатели смертности сходны при обоих состояниях (12% и 13%, соответственно) [3, 6; 7].

Данные долгосрочного наблюдения свидетельствуют о том, что смертность у пациентов с ОКСбпST выше, чем у пациентов с ОКСпST. Данные российского регистра ОКС РЕКОРД-3 показали, что частота смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара, в течение 12 мес после ОКС, составила 8,4% (4,8% при ОКСпST и 10,5% при ОКСбпST) [8]. Через 4 года смертность пациентов с ОКСбпST в два раза превышает таковую у пациентов с ОКСпST [7]. Данное различие в среднесрочном и долгосрочном течении может быть обусловлено различными характеристиками пациентов, поскольку пациенты с ОКСбпST, как правило, старше и имеют больше сопутствующих заболеваний, особенно сахарный диабет и почечную недостаточность.

1.1 Область применения

Целью настоящего Руководства является предоставление рекомендаций при проведении исследований по разработке новых лекарственных препаратов для лечения ОКС. Основное внимание уделяется фармакологическому (медикаментозному) лечению ОКС, включая:

1. Профилактику основных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, несмертельный ИМ и несмертельный инсульт), а также состояний, при которых необходима срочная коронарная реваскуляризация.

2. Уменьшение объема некроза миокарда, возникающего у пациентов с ИМ, в целях сохранения сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), предотвращения сердечной недостаточности (СН) и профилактики других сердечно-сосудистых осложнений.

Лечение острых жизнеугрожающих осложнений ОКС, таких как тяжелые аритмии, отек легких, кардиогенный шок и механические осложнения ИМ, которое является одной из целей медикаментозной терапии пациентов с ОКС, будет рассматриваться в других руководствах. Выбор стратегии инвазивного вмешательства (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или аортокоронарное шунтирование (АКШ)) также выходит за рамки данного Руководства.

1.2 Нормативная база и значимые руководства

Настоящее Руководство содержит указания по предрегистрационному изучению новых лекарственных препаратов для лечения ОКС, которые должны быть учтены при подготовке регистрационного досье в соответствии с «Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 78.

Также следует принимать во внимание документы и руководства Международного совета по гармонизации технических требований к

регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH), особенно перечисленные ниже:

- Сведения о зависимости «доза-ответ» для обоснования регистрации лекарственных средств (Dose-response Information to Support Drug Registration) (ICHE4).

- Статистические принципы клинических исследований (Statistical Principles for Clinical Trials) (ICHE9).

- Выбор контрольной группы и связанные с этим вопросы в клинических исследованиях (Choice of control group and related issues in clinical trials) (ICHE10).

- Степень популяционной экспозиции для оценки клинической безопасности лекарственных средств (The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs) (ICHE1A).

- Исследования для поддержки особых групп пациентов: гериатрия (Studies in support of special populations: geriatrics) (ICHE7).

- Общие вопросы клинических исследований (General considerations for clinical studies) (ICH E 8)

1.3 Выбор критериев эффективности (конечных точек)

Определение клинических критериев оценки эффективности (конечных точек) в подтверждающих исследованиях должно согласовываться с соответствующими актуальными национальными и международными клиническими рекомендациями по лечению ОКСпСТ и ОКСбпСТ [9–13] для облегчения интерпретации результатов, а также для возможности сравнения между клиническими исследованиями и экстраполяции результатов исследований на клиническую практику. Для исследований эффективности новых лекарственных препаратов у пациентов с ОКС наиболее значимыми являются следующие конечные точки.

1.3.1 Смертность

Поскольку одной из целей лечения ОКС является снижение смертности, она является важной конечной точкой для оценки эффективности. Оценка смертности в подтверждающих клинических исследованиях должна включать как смертность от любых причин, так и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 5.1).

1.3.2 Инфаркт миокарда

ИМ, возникший после установления диагноза ОКС (повторный ИМ у пациентов с исходным ИМ с подъемом/без подъема сегмента ST и любой ИМ у пациентов с нестабильной стенокардией), является необходимой конечной точкой в исследованиях при ОКС, и всегда должен быть изучен. Определение ИМ разрабатывается на протяжении многих лет. На момент составления данного Руководства применяется четвертое универсальное определение ИМ (2019) [14]. Критерии диагностики ИМ аналогичны используемым для определения ИМ как учитываемого (индексного) события ОКС (см. ниже).

1.3.3 Инсульт

Инсульт составляет небольшую долю осложнений в исследованиях ОКС. Несмертельный инсульт следует изучать только в том случае, если имеется рациональное биологическое обоснование, позволяющее предположить благоприятное или неблагоприятное влияние нового лекарственного препарата на риск развития инсульта [15]. В противном случае включение несмертельного инсульта в комбинированную конечную точку оценки эффективности не принесет ясность, но может увеличить погрешность и усложнить интерпретацию полученных данных.

Оценка несмертельного инсульта в подтверждающих исследованиях должна включать все виды инсульта (см. раздел 5.3).

1.3.4 Реваскуляризация

В некоторые клинические исследования включались конечные точки коронарной реваскуляризации (ЧКВ или АКШ) как компонент первичной комбинированной конечной точки оценки эффективности с противоречивыми результатами [16, 17]. Такие конечные точки считаются более подходящими для интервенционных исследований при ЧКВ/АКШ, и в рамках настоящего Руководства их включение в качестве первичной конечной точки оценки эффективности должно быть четко обосновано, а их оценка должна быть предварительно определена и систематически оценена. Необходимо независимое рассмотрение данных конечных точек соответствующими специалистами, не вовлеченными в проведение клинического исследования нового лекарственного препарата.

1.3.5 Нестабильная стенокардия, требующая госпитализации

Нестабильная стенокардия изучалась в клинических исследованиях ОКС. Однако из-за различий используемых определений, связанной с этим субъективности и влияния локальной клинической практики оказания медицинской помощи при НС, данную конечную точку не рекомендуется включать в первичную комбинированную конечную точку оценки эффективности.

1.3.6 Тромбоз стента

Тромбоз стента – редкое осложнение, которое может иметь фатальные последствия. Тромбоз стента учитывался в некоторых регистрационных исследованиях, но не всегда в составе первичной конечной точки. Включение тромбоза стента в первичную комбинированную конечную точку не рекомендуется из-за неопределенности клинической значимости всех учитываемых осложнений, за исключением «определенной» подкатегории, которая может иметь большее клиническое значение, чем другие подтипы. Отдельной категорией, определяемой по времени возникновения, является

тромбоз стента во время ЧКВ – редкое осложнение, представляющее собой развитие окклюзирующего или неокклюзирующего нового тромба в недавно имплантированном стенте или рядом с ним до завершения процедуры ЧКВ. В некоторых исследованиях [18, 19] было показано, что данные осложнения могут иметь прогностическую ценность. Как таковые они также должны быть учтены и представлены в качестве вторичной конечной точки, но не включаться в анализ тромбоза стента.

1.3.7 Функция левого желудочка и сердечная недостаточность

Некоторые лекарственные средства (такие как модуляторы реперфузионного повреждения миокарда или воспаления, или генная/клеточная терапия) разрабатываются для улучшения функции миокарда и уменьшения частоты возникновения сердечной недостаточности. В этих случаях оценка функции миокарда может иметь значение для изучения механизма действия, и развитие СН может быть исследовано в качестве вторичной конечной точки. Возникновение СН следует анализировать как конечную точку в исследованиях III фазы, призванных продемонстрировать преимущество нового лекарственного препарата в отношении сердечно-сосудистых исходов.

1.3.8 Комбинированные конечные точки

Из-за довольно низкой частоты развития сердечно-сосудистых осложнений в течение периода наблюдения после острой фазы ОКС, приемлемыми являются комбинированные конечные точки, состоящие из соответствующих компонентов, как в качестве первичных, так и вторичных конечных точек. Комбинированная конечная точка, включающая смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, несмертельный ИМ и несмертельный инсульт (основные неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения; MACE) обычно использовалась в регистрационных исследованиях. В большинстве проведенных исследований доля несмертельных инсультов

была незначительной. Соответственно, в подтверждающих исследованиях предпочтительно изучать комбинированную конечную точку, включающую только сердечно-сосудистую смерть и несмертельный ИМ. Несмертельный инсульт может быть включен в комбинированную конечную точку, если это обосновано. При изучении новых лекарственных препаратов могут использоваться различные определения неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Выбор альтернативных конечных точек вместо основных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений должен быть обоснован. Включение субъективных исходов в комбинированную конечную точку, как правило, не рекомендуется, поскольку они могут либо зависить оценку эффективности, либо размыть полученные результаты. В случае если такие конечные точки используются для оценки эффективности, они должны быть строго определены и обоснованы. Каждый компонент комбинированной первичной конечной точки должен быть проанализирован в качестве вторичной конечной точки.

В качестве вторичной конечной точки оценки эффективности может быть использована чистая клиническая польза, учитывающая как преимущества, так и проблемы безопасности исследуемой терапии, если это вносит дополнительный вклад в оценку соотношения пользы и риска нового лекарственного препарата.

1.3.9 Ангиографические конечные точки

В исследованиях фибринолитических лекарственных препаратов в качестве критерия оценки эффективности часто используются ангиографические исследования с использованием оценки коронарного кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Однако полная реканализация (восстановление кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии) не может рассматриваться как суррогатная оценка выживаемости при изучении фибринолитических средств, поскольку некоторые лекарственные препараты, обеспечивающие более высокую

частоту полной реканализации, чем алтеплаза, не продемонстрировали дополнительных преимуществ в отношении выживаемости. Поэтому наиболее подходящей конечной точкой является смертность от любых причин или же комбинированная конечная точка, рассмотренная выше (см. раздел 4.1). Вторичные конечные точки, такие как госпитализация в связи с СН, изменение функции ЛЖ, возникновение желудочковых аритмий и необходимость «спасительного» ЧКВ (экстренного и/или планового), также должны быть рассмотрены и обоснованы.

1.4 Методы оценки эффективности

Следует документировать точное описание эффектов лечения, количественная оценка которых является целью планируемого исследования. Эти эффекты, в свою очередь, должны служить основой для выбора дизайна исследования и методики статистического анализа. Должен быть четко обозначен способ качественной и количественной оценки эффекта лечения, особенно в отношении событий, происходящих после рандомизации, таких как смерть, не связанная с ССЗ, если она не входит в состав конечной точки (см. раздел 5.1). План статистического анализа должен быть тщательно разработан с учетом эффектов лечения, представляющих интерес.

1.4.1 Смертность

Несмотря на то, что смерть от ССЗ является адекватной клинической конечной точкой, отражающей течение заболевания, на которое направлено лечение ОКС, смертность от любых причин во многих случаях может быть более предпочтительным учитываемым событием. Использование смертности от любых причин в качестве конечной точки (или в качестве компонента комбинированной конечной точки) упрощает статистический анализ, поскольку все летальные исходы рассматриваются как учитываемые события, в то время как случаи смерти, не связанные с ССЗ, необходимо учитывать с помощью статистической модели с соответствующими

допущениями и рисками систематической ошибки. Это имеет особое значение в тех исследованиях, когда трудно предсказать ожидаемую частоту смертности, не связанной с ССЗ.

Если ожидаемая частота смерти, не связанной с ССЗ, является незначительной (например, на основании ранее полученных данных в отношении аналогичных лекарственных средств и/или популяций пациентов), и, следовательно, вероятность существенной систематической ошибки при оценке эффекта лечения может быть расценена как незначительная, смертность от ССЗ может быть использована в качестве первичной конечной точки (или как компонент комбинированной первичной конечной точки), при условии, что выборка исследования является репрезентативной по отношению к целевой популяции пациентов с точки зрения исходного риска смерти, не связанной с ССЗ. В этом случае смертность от любых причин должна быть учтена и проанализирована как вторичная конечная точка (или как компонент комбинированной вторичной конечной точки).

Необходимо в обязательном порядке регистрировать и централизованно рассматривать все данные о смертности во всех исследованиях у пациентов с ОКС. Необходимо приложить усилия для определения точной причины смерти участников исследования (например, внезапная сердечная смерть, острая сердечная недостаточность, острые коронарные осложнения).

1.4.2 Инфаркт миокарда

Диагностика ИМ основана на регистрации повышения и/или снижения концентрации в крови сердечных биомаркеров [предпочтительно, сердечного тропонина], которая, по меньшей мере, однократно должна превышать 99-ю перцентиль верхней референтной границы нормы. Все случаи ИМ должны быть учтены, а также классифицированы по различным подтипам (спонтанные, вторичные по отношению к дисбалансу между доставкой и

потребностью миокарда в кислороде, приведшие к смерти, когда определение сердечных биомаркеров не было возможно, связанные с ЧКВ или связанные с АКШ) [14]. Это особенно важно, учитывая различное прогностическое значение каждого типа ИМ. По той же причине, а также для подтверждения клинической значимости постпроцедурных ИМ (ИМ 4 и 5 типа), последние должны проявляться более высокими граничными значениями сердечных биомаркеров (≥ 5 - и ≥ 10 -кратное превышение верхней границы нормы для КФК-МВ или ≥ 70 -кратное превышение верхней границы нормы для сердечного тропонина) [20]. Указанные высокие граничные значения также могут помочь в диагностике ИМ при исходно повышенном содержании биомаркеров, что является затруднительной ситуацией. В таких случаях необходимо многократное измерение содержания в крови сердечных биомаркеров в дополнение к новым изменениям ЭКГ или признакам ухудшения сократительной функции сердца, таким как сердечная недостаточность или артериальная гипотензия.

1.4.3 Инсульт

Несмотря на то, что ишемический инсульт может быть адекватной клинической конечной точкой, отражающей течение заболевания, на которую нацелены методы лечения ОКС, в комбинированную конечную точку оценки эффективности рекомендуется включать инсульт, вызванный любыми причинами. Если в качестве конечной точки используется только ишемический инсульт, то продолжение сбора данных у пациентов, перенесших геморрагический инсульт на фоне назначенного лечения, является необходимым, но может оказаться невозможным, что приведет к необходимости обработки недостающих данных с помощью статистической модели с соответствующими допущениями и рисками систематической ошибки. Для того, чтобы выявить различия между влиянием исследуемой терапии на эффективность и безопасность, частота ишемических и

геморрагических инсультов должна быть представлена по отдельности (см. также раздел 8.1).

Диагноз инсульта (признаки и симптомы острого эпизода очаговой или глобальной неврологической дисфункции, указывающей на повреждение сосудов головного мозга, спинного мозга или сетчатки в результате инфаркта или кровоизлияния) должен быть подтвержден с помощью визуализации головного мозга. Визуализация с использованием КТ или МРТ головного мозга позволяет определить локализацию инфаркта и кровоизлияния. Согласно современным обновленным определениям, ишемический инсульт – это эпизод неврологической дисфункции, вызванный очаговым инфарктом головного мозга, спинного мозга или сетчатки глаза [21], в то время как геморрагический инсульт обусловлен кровоизлиянием, не связанным с травмой, в тех же областях.

Ишемический инсульт с геморрагической конверсией следует рассматривать как «первично ишемический». Подгруппа «неопределенных инсультов» (инсультов, не имеющих достаточных доказательств для определения их как ишемических или геморрагических) должна быть сокращена, насколько это возможно, чтобы надлежащим образом оценить эффект изучаемого лечения. Предполагаемая транзиторная ишемическая атака должна рассматриваться как ишемический инсульт, если имеется положительная нейровизуализация, подтверждающая инфаркт головного мозга, даже если продолжительность симптомов составляет менее 24 ч.

1.4.4 Реваскуляризация

Следует определить основное показание к реваскуляризации: рестеноз коронарной артерии, тромбоз стента или прогрессирование заболевания. В последнем случае может быть включена реваскуляризация целевой артерии. Неблагоприятные события со стороны целевой коронарной артерии в ранние сроки после реваскуляризации (до 30 сут) с большей вероятностью вызваны ангиографическими осложнениями, и должны быть проанализированы в

качестве конечной точки безопасности. Следует также указать объем вмешательства (например, имели ли место реваскуляризация одного или нескольких сосудов).

1.4.5 Нестабильная стенокардия, требующая госпитализации

При планировании и проведении исследования следует использовать жесткие диагностические критерии нестабильной стенокардии. Для подтверждения клинической значимости данного осложнения желательно показать, что оно потребовало реваскуляризации. С учетом того, что лекарственный препарат, предотвращающий смерть и/или ИМ, может увеличить количество пациентов, страдающих НС, при анализе данной конечной точки также следует учитывать проблемы цензурирования.

1.4.6 Тромбоз стента

Случаи тромбоза стента должны быть зарегистрированы и классифицированы как определенный, вероятный и возможный в соответствии с общепринятыми определениями [22]. Кроме того, должно быть документировано время возникновения тромбоза стента (острое, подострое, позднее и очень позднее), поскольку факторы риска и клинические последствия различаются в зависимости от времени.

1.4.7 Функция левого желудочка и сердечная недостаточность

Исследование сократительной функции сердца должно проводиться с использованием самых современных методов. Они могут включать, помимо прочего, радиоизотопную вентрикулографию и/или МРТ сердца и/или эхокардиографию. Обследование в целях диагностики СН должно проводиться в соответствии с актуальными национальными и международными клиническими рекомендациями.

1.4.8 Ангиографические конечные точки

Коронарные ангиограммы должны подвергаться централизованной заслепленной оценке. В целом, кровоток TIMI 3 (полная реваскуляризация) в инфаркт-связанной артерии через 90 мин считается наиболее подходящей ангиографической конечной точкой, поскольку было показано, что она коррелирует с благоприятным исходом ИМ с точки зрения смертности и функции левого желудочка. Более ранняя оценка проходимости инфаркт-связанной артерии (через 30 и 60 мин) может предоставить важную информацию о скорости реканализации. Независимо от того, какой момент времени выбран в качестве первичной конечной точки, он должен быть надлежащим образом обоснован и предварительно определен в протоколе клинического исследования. Также следует регистрировать тромбоз протезированных артерий (если это применимо).

1.5 Отбор пациентов

1.5.1 Исследуемая популяция

Определение различных подтипов ОКС должно основываться на современных руководствах и на универсальном определении ИМ, включая ИМ с подъемом сегмента ST и ИМ без подъема сегмента ST, а также НС[10–14].

1.5.2 ОКС с подъемом сегмента ST

У пациентов с острой болью в груди и стойким (>20 мин) подъемом сегмента ST на ЭКГ устанавливается диагноз ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) [10, 12]. Данное состояние обычно отражает острую полную окклюзию коронарной артерии. У большинства пациентов в конечном итоге разовьется инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Критерии диагностики острого ИМ описаны выше (см. раздел 5.2.).

1.5.3 ОКС без подъема сегмента ST

У пациентов с острой болью в груди, но без стойкого подъема сегмента ST, устанавливается диагноз ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [11, 13]. Изменения ЭКГ могут включать преходящий подъем сегмента ST, стойкую или преходящую депрессию сегмента ST, инверсию зубцов T, уплощение зубцов T или псевдонормализацию зубцов T, или же ЭКГ может оставаться нормальной. Спектр клинических проявлений ОКСбпST может варьировать от полного отсутствия симптомов на момент обращения за медицинской помощью до прогрессирующей ишемии, электрической или гемодинамической нестабильности либо остановки сердца. Патоморфологическим коррелятом ОКСбпST на уровне миокарда является некроз кардиомиоцитов (ИМ без подъема сегмента ST) или, реже, ишемия миокарда без гибели клеток (нестабильная стенокардия). В настоящее время сердечные тропонины играют ведущую роль в установлении диагноза и стратификации риска, а также позволяют дифференцировать ИМ без подъема сегмента ST и нестабильную стенокардию [11, 13]. В популяции пациентов с ОКСбпST увеличение чувствительность методов определения сердечного тропонина привело к более частому выявлению ИМ и более редкому установлению диагноза нестабильной стенокардии.

1.5.4 Критерии включения

Включение (или невключение) пациентов с ОКСпST/ИМ с подъемом сегмента ST и с ОКСбпST/ИМ без подъема сегмента ST в одно и то же клиническое исследование должно быть обосновано, основываясь на механизме действия нового лекарственного препарата и планируемой продолжительности лечения. Если оба варианта ОКС изучаются в одном и том же клиническом исследовании, то обе подгруппы пациентов должны быть представлены в достаточной степени. Для медикаментозных вмешательств, направленных на подострую и отдаленную фазы заболевания (вторичная профилактика или стабилизация атеросклеротических бляшек), может быть оправдано изучение ОКСпST и ОКСбпST в одном и том же

клиническом исследовании. Время включения пациентов относительно индексного события ОКС должно быть установлено и в должной мере обсуждено заранее.

Доля пациентов с НС (с ишемией миокарда в покое или при минимальной нагрузке при отсутствии некроза кардиомиоцитов) составляет 20-30% от всех случаев госпитализации по поводу ОКС, хотя по мере введения высокочувствительных методов определения сердечных тропонинов доля таких пациентов снижается. Поэтому многие пациенты, которые ранее могли быть включены в исследование как имеющие «нестабильную стенокардию», в настоящее время будут отнесены к пациентам с ИМ без подъема сегмента ST. Данное изменение классификации поднимает вопрос, должен ли быть пересмотрен диагноз НС. Пациенты с НС представляют собой особую категорию с точки зрения риска и прогноза, требующую иных вмешательств, чем пациенты с ОКСбпST/ИМ без подъема сегмента ST. Однако, в острой фазе ОКСбпST дифференцировать ИМ без подъема сегмента ST от НС может быть затруднительно, поэтому в некоторые клинические исследования включались обе категории пациентов. В целом, исследование новых лекарственных препаратов у пациентов с ОКСбпST и у пациентов с нестабильной стенокардией предпочтительно проводить в рамках отдельных клинических исследований.

Если рассматривается проведение фибринолитической терапии, то критерии включения должны соответствовать действующим руководствам по лечению ОКСпST в части критериев включения при фибринолизе [10, 12].

1.5.5 Критерии невключения

Если пациенты не соответствуют вышеуказанным диагностическим критериям ОКС, то они не должны принимать участие в исследованиях новых лекарственных препаратов при ОКС. Другие жизнеугрожающие состояния, сопровождающиеся болью в груди, такие как расслоение аневризмы аорты, миоперикардит или тромбоэмболия легочной артерии,

также могут приводить к повышению уровня тропонинов и всегда должны рассматриваться при дифференциальной диагностике ОКС [11, 13].

Если новый лекарственный препарат влияет на систему гемостаза, то пациенты со значительным риском кровотечения (недавний инсульт, недавнее кровотечение, обширная травма или хирургическое вмешательство) и/или склонностью к кровотечениям (тромбоцитопения, нарушения свертываемости крови, внутримозговые сосудистые заболевания, пептические язвы, гемофилия) должны быть отстранены от участия в клинических исследованиях. Следует обращать внимание на время, прошедшее между предыдущим применением антиагрегантного или антикоагулянтного лекарственного средства и применением исследуемого препарата (например, фармакокинетический и, что еще более важно, фармакодинамический период полувыведения этих ранее назначенных препаратов).

В целях экстраполяции результатов исследования на будущую целевую популяцию пациентов настоятельно рекомендуется не слишком сужать критерии невключения. В частности, полиморбидные пациенты (например, пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью, пациенты с сердечной недостаточностью) не должны автоматически исключаться из ключевых терапевтических клинических исследований.

1.5.6 Стратификация риска

В клинических исследованиях способность изучаемой терапии продемонстрировать лечебный эффект может зависеть от исходного риска и ожидаемой частоты учитываемых событий. Стратегии обогащения иногда используются в клинических исследованиях для получения необходимого количества учитываемых событий в разумные сроки путем проведения исследований в особых подгруппах пациентов, у которых ожидается более высокая частота учитываемых событий, чем в общей целевой популяции пациентов. При использовании такой стратегии, она должна быть

дополнительно обсуждена в контексте внешней валидности полученных результатов для заявленного показания к применению.

В дополнение к традиционным факторам риска, терапевтические исследования III фазы могут включать более широкую популяцию пациентов для выявления признаков различия / постоянства ответа на лечение (или безопасности) при разной величине риска неблагоприятных исходов. Согласно национальным и международным руководствам, при лечении пациентов с ОКС для оценки риска рекомендуется использовать такие шкалы, как GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) или TIMI. Данные шкалы могут использоваться для прогнозирования риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Они также полезны для принятия решений по проводимому лечению. Кроме того, существуют шкалы, позволяющие оценить риск кровотечения (например, шкала CRUSADE для пациентов с ИМбпST) [11, 13]. Использование для стратификации риска биомаркеров, отличных от тропонина, например, маркеров ишемии и воспаления (ишемически модифицированный альбумин и сердечный белок, связывающий жирные кислоты), требует дальнейшего изучения. С регуляторной точки зрения для каждого пациента либо должны быть указаны оценки риска, либо в материалах исследования должны быть представлены достаточные данные, позволяющие рассчитать величину риска. Анализ, основанный на оценке риска, может внести существенный вклад в интерпретацию результатов исследования, особенно при значимо неоднородных популяциях. Однако он не всегда может быть решающим, учитывая известные ограничения статистического анализа подгрупп. Выявление различных степеней риска с использованием шкал оценки риска должно быть заранее определено и предусмотрено в протоколе исследования. Изучение подгрупп, сформированных на основании шкал оценки риска, может выявить необходимость дальнейших проспективных исследований или постмаркетингового наблюдения в особых подгруппах пациентов.

1.5.7 Особые популяции

1.5.7.1 Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях необходимо обеспечить включение достаточного количества пожилых пациентов (старше 70 лет). Общую базу данных исследования следует проанализировать на наличие возрастных различий, например, по частоте нежелательных явлений, эффективности и зависимости «доза-эффект». Если такой довольно приблизительный обзорный анализ выявит существенные различия, то может потребоваться их дальнейшая оценка.

Особое внимание следует уделить сопутствующим заболеваниям (сахарный диабет, ХОБЛ, почечная недостаточность, анемия) часто встречающимся как у пациентов с ОКС в целом, так и у пожилых пациентов с ОКС в частности, в том числе в связи с возможными лекарственными взаимодействиями.

1.6 Методология и дизайн клинических исследований

1.6.1 Клиническая фармакология

Задачами исследований, связанных с клинической фармакологией, являются изучение фармакодинамических и фармакокинетических свойств нового лекарственного препарата у здоровых добровольцев, стабильных пациентов обоего пола и у пациентов с различной степенью почечной и печеночной недостаточности (при необходимости). Кроме того, следует изучить лекарственные взаимодействия нового препарата, в особенности с обязательными/возможными препаратами, которые обычно применяются при лечении ОКС (например, ингибиторы агрегации тромбоцитов, антикоагулянты, а также другие препараты для лечения ССЗ).

Фармакодинамические исследования должны включать оценку механизма(-ов), начала и продолжительности фармакологического действия, а также предварительное исследование переносимости / безопасности. Фармакодинамическая активность нового лекарственного препарата должна

быть изучена в максимально возможном объеме (например, в отношении влияния на показатели гемостаза и гемодинамику).

1.6.2 Терапевтические поисковые исследования

1.6.2.1 Цели и задачи

Целью данного этапа клинической разработки является выявление пациентов с ОКС, которым может быть полезен новый лекарственный препарат, и установление оптимального диапазона терапевтических доз (обычно – при применении в качестве дополнительной терапии к существующему стандартному лечению).

Такие ранние клинические исследования зачастую бывают направлены в первую очередь на оценку активности препарата. Однако, клинические исходы рекомендуется изучать в качестве вторичных или поисковых конечных точек. Поскольку некоторые лекарственные препараты (например, для парентерального введения) могут быть предназначены к применению в течение ограниченного периода времени, может потребоваться изучение перехода от них к другим препаратам для приема внутрь.

Кроме того, необходимо получить первичную информацию по безопасности и определить режим дозирования для пожилых пациентов и для пациентов с факторами риска.

1.6.2.2 Дизайн

Исследования подбора доз следует проводить с использованием рандомизированного, контролируемого, двойного заслепленного дизайна. Различные дозы должны быть изучены в течение планируемой продолжительности периода лечения. Режим дозирования, выбранный для ключевых клинических исследований, должен быть обоснован результатами исследований по подбору дозы в отношении целевой популяции.

Продолжительность рассматриваемых клинических исследований, помимо прочего, зависит от конечной точки (конечных точек) и от объема

клинической информации, которую планируется получить. В большинстве случаев целесообразным является планирование достаточно длительного периода наблюдения для оценки частоты клинически значимых событий и отсроченных нежелательных лекарственных реакций (например, тромбоцитопении).

1.6.3 Подтверждающие терапевтические исследования

1.6.3.1 Цели и задачи

Задачами подтверждающих исследований является получение надежных доказательств эффективности, основанных на снижении частоты возникновения клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений (например, смерти/ ИМ) в заранее установленный момент времени, обоснованный механизмом действия препарата и продолжительностью применения. В таких исследованиях также должна быть установлена безопасность нового лекарственного препарата в дозировке, предлагаемой для регистрации.

В большинстве ключевых терапевтических исследований в качестве первичных критериев оценки эффективности используются комбинированные конечные точки. В оптимальном случае каждый компонент комбинированной конечной точки вносит свой вклад в положительный результат. Исследования, направленные на получение доказательств эффективности, должны основываться на подтверждающем статистическом подходе. Данные исследования должны быть контролируемы и рандомизированными; кроме того, необходимо приложить максимально возможные усилия для обеспечения двойного заслепления. Статистический метод (например, демонстрация превосходства, терапевтической эквивалентности или не меньшей эффективности) должен быть предварительно обсужден в протоколе клинического исследования.

В отдельных случаях (например, если проведено широкомасштабное, многоцентровое, международное клиническое исследование) одного

подтверждающего исследования может быть достаточно для доказательства эффективности нового лекарственного препарата, если результаты этого исследования являются статистически достоверными и клинически значимыми.

При проведении клинических исследований нового лекарственного препарата обязательными условиями являются изучение смертности от любых причин и долгосрочное последующее наблюдение.

1.6.3.2 Сопутствующая терапия

В целом, сопутствующая терапия должна отражать стандарты оказания медицинской помощи при ОКС, определяемые актуальными национальными и международными клиническими рекомендациями [10–13]. Кроме того, данные национального регистра [23] (при наличии и доступности таковых) могут быть полезны для определения стандарта лечения ОКС и предоставить дополнительную информацию для разработки дизайна ключевых исследований. Сопутствующая терапия также должна соответствовать используемой стратегии коронарной реваскуляризации. Степень, в которой сопутствующая терапия должна быть стандартизирована с точки зрения инвазивных вмешательств, сроков, лекарственных препаратов и дозирования, будет зависеть от механизма действия нового лекарственного препарата или от целей и задач, поставленных в рандомизированном контролируемом исследовании. В конечном итоге, может возникнуть необходимость отразить рекомендации по сопутствующей терапии в инструкции по применению нового лекарственного препарата.

1.6.3.3 Выбор препарата сравнения

В зависимости от фармакологического класса нового лекарственного препарата и механизма его действия, для поздних этапов разработки могут быть приемлемы плацебо-контролируемые и/или активно контролируемые исследования. В любом случае, когда это возможно и приемлемо (например,

если механизм действия нового препарата отличается от стандартной терапии), исследуемый препарат или плацебо следует назначать в дополнение к стандартной терапии, если не обосновано иное (например, при исследовании различных стратегий лечения). Выбор препарата сравнения должен соответствовать стандартам оказания медицинской помощи в государствах-членах ЕАЭС и, желательно, быть унифицирован во всех регионах.

1.6.3.4 Продолжительность исследования

Для новых лекарственных препаратов, предназначенных для кратковременного применения (например, от нескольких часов до 7 сут), в подтверждающих исследованиях первичную конечную точку следует анализировать через 30 сут после начала терапии. В зависимости от механизма действия исследуемого препарата, может быть допустимой оценка первичной конечной точки через более короткие промежутки времени, если данные последующего наблюдения подтверждают устойчивость достигнутого эффекта лечения. В любом случае дополнительную оценку эффективности следует проводить через более продолжительное время (например, через 180 сут), а также по прошествии более короткого периода времени (например, в момент прекращения приема исследуемых препаратов) в качестве вторичных показателей эффективности.

В случае большей продолжительности применения нового лекарственного препарата, в протоколе должна быть предварительно указана надлежащим образом выбранная продолжительность периода последующего наблюдения для того, чтобы оценить долгосрочную эффективность и безопасность. Должно быть продемонстрировано сохранение благоприятного соотношения пользы и риска. Желательно, чтобы результаты долгосрочных исследований также были рассмотрены заслепленным независимым комитетом экспертов по оценке клинических событий.

Если новый лекарственный препарат предназначен для постоянного применения (после ОКС), то необходимо подтверждение достаточно длительными исследованиями, демонстрирующими сохранение благоприятного соотношения пользы и риска, в соответствии с заранее определенной гипотезой или с предварительно рассчитанным количеством учитываемых событий (в случае дизайна, определяемого наступлением событий).

1.6.3.5 Основной анализ и анализ подгрупп

База данных для основного анализа, осуществляемого исследователем или, предпочтительнее, комитетом экспертов по оценке клинических событий, рассматривающим конечные точки, должна быть предварительно определена в протоколе. Основной анализ, базирующийся на данных, полученных комитетом по оценке клинических событий, является особенно важным, если побочные эффекты исследуемого препарата или препарата сравнения потенциально могут привести к снятию «заслепления» проводимой терапии у некоторых пациентов.

Для основного анализа может быть выбрана общая частота учитываемых событий в предварительно определенные моменты времени или же время до наступления события в течение предварительно определенного периода. Однако, в любом случае кривые «выживаемости» (времени до наступления события) за этот период, а также за период последующего наблюдения должны быть представлены для комбинированной конечной точки и для каждого ее компонента, чтобы оценить, существуют между ними различия или нет.

Компоненты комбинированной конечной точки эффективности должны быть проанализированы по отдельности для оценки их вклада в общие результаты. Включение случаев смертей в анализ других отдельных компонентов комбинированной конечной точки (например, несмертельного ИМ) должно быть тщательно рассмотрено и обосновано: допущение,

согласно которому цензурирование данных неинформативно, может быть нерациональным. В оптимальном случае, результаты анализа всех компонентов комбинированной конечной точки должны быть согласованными. По степени значимости «смертность от любых причин» иерархически должна рассматриваться как наиболее значимый компонент (к примеру, избыточная смертность не может быть уравновешена снижением частоты нестабильной стенокардии).

Рандомизация пациентов с ОКС должна быть стратифицирована по основному заболеванию (ОКСпST / ИМ с подъемом сегмента ST и ОКСбпST / ИМ без подъема сегмента ST) и по региону (если это применимо). Другие факторы риска (пол, возраст) также могут быть использованы для стратификации при рандомизации. Стратифицирующие факторы должны быть отражены в статистическом анализе.

В протоколе клинического исследования должен быть предусмотрен анализ подгрупп для пациентов с различными оценками риска неблагоприятных исходов (см. раздел 6.4), а также для разных стратегий коронарной реваскуляризации (например, АКШ, ЧКВ, фибринолитическая терапия), для того, чтобы продемонстрировать сопоставимость результатов.

Кроме того, может представлять интерес анализ подгрупп пациентов с различной степенью повышения сердечного тропонина I/T в крови на момент включения в исследование, а также с различной продолжительностью периода времени между появлением симптомов и началом применения исследуемых препаратов (например, менее 6 ч, более 6 или 12 ч).

1.6.4 Вопросы безопасности

В ходе клинических исследований все нежелательные явления должны быть тщательно документированы. Наиболее важными из них являются кровотечение и смерть от любых причин. Следует внимательно относиться к тем пациентам, которые не смогли завершить исследование в соответствии с протоколом (в частности, выбывшим из-за нежелательных

явлений/нежелательных лекарственных реакций или из-за недостаточной эффективности лечения), или тем, у кого возникли учитываемые события конечной точки. Наблюдение за этими пациентами важно для получения сведений о долгосрочной безопасности нового лекарственного препарата.

Особое внимание требуется при изучении безопасности в группах высокого риска (например, пациенты с нарушением функции печени, почек и других органов, лица пожилого возраста, пациенты с избыточной или недостаточной массой тела). Кроме того, должна быть предоставлена любая доступная информация о клинических симптомах и лечебных мероприятиях при случайной передозировке нового лекарственного препарата.

Следует приложить максимальные усилия для изучения потенциальных нежелательных лекарственных реакций, которые в целом характерны для лекарственных препаратов, применяемых при ОКС; в особенности, перечисленных ниже.

1.6.4.1 Кровотечения

Кровотечение является основным осложнением антикоагулянтной (антитромботической) и антиагрегантной (антитромбоцитарной) терапии [24]. Как и при оценке эффективности, настоятельно рекомендуется рассмотрение всех случаев кровотечений центральным независимым комитетом экспертов с использованием заранее определенных граничных значений и четких определений кровотечения.

В исследованиях по подбору дозы рекомендуется использовать чувствительную комбинированную конечную точку безопасности для оценки риска кровотечения (например: совокупность больших и клинически значимых небольших кровотечений).

В ключевых терапевтических исследованиях рекомендуемой первичной конечной точкой безопасности является большое кровотечение, однако следует также проанализировать совокупность больших и клинически значимых небольших кровотечений (как вторичную конечную точку).

Для всех случаев кровотечения рекомендуется представить описание тяжести (например, жизнеугрожающее или нежизнеугрожающее большое кровотечение), локализации (например, внутримозговое, желудочно-кишечное, и т.д.) и времени возникновения (например, посредством анализа времени до наступления события).

Должна быть представлена градация кровотечений в соответствии с общепризнанной классификацией. У пациентов с ОКС использовались различные определения кровотечений. Данная неоднородность усложняет интерпретацию профиля безопасности в различных исследованиях. До настоящего времени не достигнуто соглашение по единой классификации кровотечений при ОКС. Например, ранее использовались критерии TIMI (большие и малые кровотечения по TIMI) и GUSTO (The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries), которые, как было установлено, независимо коррелируют с последующим риском смерти. Рекомендуется предусмотреть описание случаев кровотечения с использованием двух приемлемых определений (например, критериев GUSTO, TIMI и BARC [25]), при планировании клинических исследований и/или при составлении регистрационного досье нового лекарственного препарата для улучшения сравнительной оценки конечных точек безопасности, полученных при изучении различных лекарственных средств и в разных клинических исследованиях.

Кроме того, включение в конечные точки больших кровотечений по определению ISTH (Международного сообщества по тромбозу и гемостазу) [26] может быть полезным для сравнения частоты больших кровотечений при применении сходных лекарственных препаратов по разным показаниям (например, для профилактики инсульта, при фибрилляции предсердий и/или для лечения венозной тромбоэмболии).

Рекомендуется использовать одни и те же определения (классификации) кровотечений на протяжении всей программы клинической разработки нового лекарственного препарата. Необходим анализ

кровотечений в подгруппах пациентов, которым проводились или не проводились инвазивные вмешательства (ЧКВ или АКШ).

Трансфузия крови или эритроцитарной массы, введение факторов свертывания крови, применение специфических антидотов или изменение сопутствующей терапии являются дополнительными показателями тяжести кровотечения и, соответственно, должны быть тщательным образом документированы (с указанием кратности трансфузии/назначения и временной связи с применением исследуемого препарата и/или с инвазивным вмешательством).

1.6.4.2 Смертность от любых причин

Помимо того, что смертность от любых причин является частью первичной конечной точки оценки эффективности, она также имеет важное значение для оценки безопасности нового лекарственного препарата в течение всего периода исследования. Любые наблюдаемые несоответствия в смертности, не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, должны быть анализированы надлежащим образом.

1.6.4.3 Тромбоцитопения

Известно, что гепарины и ингибиторы агрегации тромбоцитов вызывают тромбоцитопению (острую и отсроченную), которая может быть выраженной и приводить к тяжелым кровотечениям либо вызывать иные осложнения (например, гепарин-индуцированная тромбоцитопения при применении гепаринов). Соответственно, необходимо тщательно контролировать количество тромбоцитов во время терапии и после ее завершения. Для всех случаев тромбоцитопении должна быть представлена информация о степени, времени восстановления и исходе. Более того, если потребовалась трансфузия тромбоцитов, то должны быть подробно документированы количество трансфузий и временная связь с применением исследуемого препарата и/или с инвазивным вмешательством.

1.6.4.4 Синдром отмены

Терапевтические клинические исследования должны включать оценку событий, которые считаются характерными для возможного синдрома отмены (например, значительное увеличение частоты приступов стенокардии и/или развитие ИМ и/или смерть и/или другие тромботические осложнения) после отмены исследуемого препарата.

1.6.4.5 Влияние на лабораторные показатели

Терапевтические клинические исследования должны включать изучение влияния на количество лейкоцитов и эритроцитов. Особенно важным является поиск ответа на вопрос, могут ли наблюдаемые изменения быть объяснены ранее произошедшим кровотечением. Кроме того, особое внимание следует уделять повышению активности «печеночных» ферментов, повышению концентрации креатинина и возможному образованию антител к новому лекарственному препарату.

1.6.4.6 Влияние на сопутствующие заболевания

Терапевтические клинические исследования должны включать оценку влияния нового препарата на функцию пораженных органов (например, на функцию почек у пациентов с почечной недостаточностью).

Глава 2 Доклиническая и клиническая разработка препаратов, применяемых для лечения диабета

Исполнители: канд. мед. наук Проскурина И.А., канд. мед. наук Горская Т.Е., Ильин Р.С.

Введение

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [27]. СД – системное гетерогенное заболевание. Учитывая гетерогенность СД, особое значение приобретает его классификация, которая периодически пересматривается и уточняется. В Российской Федерации используется классификация СД ВОЗ 1999 г. с дополнениями (таблица Б.1).

Таблица Б.1 – Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999, с дополнениями) [27]

| | |
|---|---|
| СД1 • Иммуноопосредованный • Идиопатический | Деструкция бета-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности |
| СД2 | с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной недостаточностью инсулина или с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее |
| Другие специфические типы СД | Генетические дефекты функции бета-клеток поджелудочной железы Генетические дефекты действия инсулина Заболевания экзокринной части поджелудочной железы Эндокринопатии СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами Инфекции Необычные формы иммунологически опосредованного СД Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД |
| Гестационный СД | Возникает во время беременности ¹ |

Примечание – ¹ Кроме манифестного СД

В соответствии с данной классификацией выделяют 2 основных типа СД: СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2). СД1 возникает в результате разрушения большей части бета-клеток поджелудочной железы с абсолютным, то есть резко выраженным дефицитом инсулина в организме. СД2 протекает с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной недостаточностью инсулина или с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

СД2 – самая распространенная форма этого заболевания, на нее приходится более 90% всех зарегистрированных случаев СД.

СД2 представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения, являясь хроническим соматическим заболеванием, приводящим к развитию тяжелых осложнений. Хроническая гипергликемия при СД2 сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Долгосрочные осложнения включают макрососудистые (коронарные, цереброваскулярные и периферические сосудистые заболевания) и микрососудистые осложнения (ретинопатия, нефропатия и нейропатия).

Во всем мире происходит увеличение распространенности СД. По оценкам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) в 2019 г. распространенность СД составила 9,3% мирового населения (463 млн человек), к 2030 г. прогнозируется увеличение количества пациентов на 10,2% (578 млн человек) и к 2045 г. на 10,9% (700 млн человек) [28].

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным Федерального регистра пациентов с СД, в Российской Федерации на 01.01.2021 г. на диспансерном учете состояло около 4,8 млн. человек, из них СД2 был диагностирован у 4,43 млн. человек (92,5%), СД1 – у 265 тыс. человек (5,5%) [27].

Результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 10 млн. человек (около 7% населения), что представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочной перспективы, поскольку у значительной части пациентов СД остается не диагностированным, а, следовательно, пациенты не получают лечения и имеют высокий риск развития сосудистых осложнений [27].

Прогрессирующий рост количества пациентов с СД2 приводит к увеличению потребности в гипогликемических лекарственных препаратах (ГГЛП).

Фармакотерапия пациентов с СД2 включает применение как пероральных ГГЛП, так и ГГЛП для парентерального применения.

При лечении СД2 необходимо придерживаться стратегии многофакторного воздействия и, помимо адекватного гликемического контроля, стремиться достигать целевых показателей артериального давления (АД); липидного обмена; применять лекарственные препараты (ЛП), влияющие на снижение риска сердечно-сосудистых исходов (ССИ); модифицировать образ жизни (включая физическую активность, снижение массы тела при необходимости, отказ от курения и др.). Многофакторные принципы терапии могут не только значительно снижать риск микрососудистых осложнений и ССИ, но и приводить к снижению смертности у пациентов с СД2.

Индивидуальный подход к лечению СД2 является приоритетным при выборе тактики лечения. При выборе ГГЛП необходимо проводить оценку индивидуальных характеристик пациента (учитывать указания на высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или уже имеющиеся ССЗ, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), хроническую болезнь почек (ХБП), ожирение, высокий риск гипогликемий) и выделять доминирующие клинические проблемы пациента. У пациентов с указаниями

на высокий риск ССЗ или уже имеющиеся ССЗ, ХСН, ХБП вид гипогликемической терапии может существенно влиять на индивидуальный прогноз. Тактика медикаментозной терапии определяется в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента и с учетом исходного гликемического контроля.

Таким образом, лечение пациентов с СД2 должно основываться на целостном подходе, улучшая гликемический контроль и снижая риск долгосрочных осложнений (микро- и макрососудистых осложнений).

Учитывая наличие у пациентов с СД СС рисков, новый ГГЛП должен оказывать нейтральное или благоприятное воздействие на параметры, которые связаны с ССИ. Долгосрочные осложнения включают макрососудистые (коронарные, цереброваскулярные и периферические сосудистые заболевания) и микрососудистые осложнения (ретинопатия, нефропатия и нейропатия). Благоприятное влияние нового ГГЛП на развитие этих осложнений в целевой популяции может быть должным образом оценено в крупномасштабном КИ. Необходимость проведения длительного лечения СД2, требования к долгосрочной безопасности ГГЛП, индивидуальный и многофакторный подходы при проведении лечения ставят серьезные задачи перед разработчиками новых ГГЛП.

Развитие научных знаний в области патогенеза СД2 и появление новых классов ГГЛП приводят к изменению требований к оценке ЛП, содержащих новые действующие вещества.

В ЕС с 2005 г. действует централизованная процедура регистрации ЛП, содержащих новые действующие вещества, что обеспечивает единство подходов к оценке их эффективности и безопасности при проведении КИ. Основным критерием эффективности в подтверждающих КИ ЛП для лечения СД является демонстрация преимуществ в отношении улучшения контроля гликемии. Данные о препарате подробно описываются в Европейском отчете по общественной оценке (European Public Assessment Report, EPAR),

доступном на веб-сайте Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA).

В EMA и FDA имеются руководства, которые регламентируют планирование и проведение таких КИ [29–34].

В соответствии с положениями данных руководств, приоритетным при разработке новых ЛП для лечения СД2 является достоверная оценка эффективности и безопасности при проведении КИ по следующим критериям: выбор конечных точек исследования, дизайна исследования, популяции исследования; оценка интеркуррентных событий; оценка СС безопасности; влияние проводимой терапии на осложнения СД.

Ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических артерий атеросклеротического происхождения, которые в совокупности называются атеросклеротическими ССЗ, являются основной причиной смертности у пациентов с СД2 [35, 36]. За последние годы был достигнут значительный прогресс в снижении риска ССИ у пациентов с СД2. Поводом к пересмотру требований, связанных с СС безопасностью ГГЛП, послужили данные об увеличении на 43% риска развития инфаркта миокарда у пациентов, получавших росиглитазон, на фоне сохранения высокого риска ССЗ в целом.

FDA в 2008 г. выпустило рекомендации, направленные на оценку СС безопасности новых ГГЛП [33], в которых говорится, что результаты КИ препарата для лечения СД2, полученные до его регистрации, должны исключать неприемлемый СС риск, демонстрируя верхнюю границу двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ), коэффициент риска $<1,8$ для комбинированной конечной точки - серьезные неблагоприятные сердечные события (Major Adverse Cardiac Events, MACE), состоящей как минимум из сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и инсульта. В случае уже зарегистрированных препаратов, для которых верхняя граница ДИ находится между 1,3 и 1,8, необходимо провести

пострегистрационные исследования той же комбинированной конечной точки MACE.

Результаты исследования по контролю и осложнениям при СД (Diabetes Control and Complication Trial, DCCT) показали, что достижение целевых значений гликемии приводит к снижению микрососудистых осложнений. С другой стороны, известно, что интенсивная терапия, проводимая с целью достижения нормальных значений гликемии, сопряжена с увеличением частоты гипогликемии, увеличением массы тела и общей смертности. Об этом свидетельствуют результаты исследования по контролю СС риска при СД – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), полученные в группе интенсивного лечения [37].

В рекомендациях ЕМА (2008 г.) появилось требование о расширении программы КИ, необходимой для одобрения новых ГГЛП [31]. После внедрения рекомендаций было отмечено значительное увеличение количества рандомизированных КИ ССИ (Cardio-Vascular Outcome Trials, CVOT), результаты которых помогли уточнить профиль СС безопасности ГГЛП. На основании анализа этих данных было предложено включать частоту госпитализации по причине хронической сердечной недостаточности (ХСН) в качестве части первичной комбинированной конечной точки в дополнение к основным MACE [38]. Впоследствии как дополнительный первичный исход было предложено оценивать частоту госпитализации по поводу нестабильной стенокардии (4P-MACE) [39].

Результаты CVOT легли в основу алгоритмов лечения СД₂, согласованных Американской Диабетической Ассоциацией (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциацией изучения диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) [40], которые рекомендуют применять индивидуальный подход и ориентироваться на пациента, а не стремиться к стандартизации целей лечения. Фундаментом терапии по-прежнему является изменение образа жизни пациента и применение метформина в качестве первой линии терапии. Важные

изменения коснулись второй и третьей линии терапии СД2: гипогликемическую терапию рекомендовано назначать с учетом сопутствующих заболеваний и индивидуальных особенностей пациента.

Поиск новых ГГЛП и создание высокоэффективных комбинированных ЛП на основе уже имеющихся, с учетом вышеуказанных принципов лечения пациентов с СД2, не прекращается. Количество ГГЛП, обладающих различным механизмом действия, с каждым годом увеличивается.

С 2005 г. в мире было одобрено более 40 ЛП для лечения СД2, содержащих новые действующие вещества. Одновременно были проведены клинические исследования (КИ), связанные с изучением сердечно-сосудистой (СС) безопасности ранее зарегистрированных ГГЛП [41].

Проведенный анализ нормативных и методических документов выявил, что в настоящее время в Российской Федерации и в государствах-членах ЕАЭС отсутствуют нормативные и методические документы, руководства, регламентирующие вопросы планирования, проведения и оценки КИ ГГЛП для лечения пациентов с СД2, поэтому разработка единых подходов к проведению КИ указанных препаратов имеет актуальное значение.

Таким образом, актуальность настоящего руководства обусловлена необходимостью разработки подходов к проведению КИ ГГЛП для лечения пациентов с СД2.

2.1 Основная часть. Основные требования к клиническим исследованиям новых гипогликемических лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа

2.1.1 Требования к фармакокинетическим исследованиям нового гипогликемического лекарственного препарата

Фармакокинетические (ФК) исследования могут быть проведены у здоровых добровольцев. Важно, чтобы ФК исследования также проводились у пациентов, для которых предназначен ГГЛП (включая детей и пациентов пожилого возраста). Следует также принять во внимание, что такие факторы,

как задержка опорожнения желудка и время прохождения по желудочно-кишечному тракту или изменение функции почек, могут замедлить всасывание и распределение ГГЛП у значительного числа пациентов с СД2.

2.1.2 Требования к фармакодинамическим исследованиям нового гипогликемического лекарственного препарата

Если у ГГЛП имеются фармакологически активные метаболиты, следует учитывать их вклад в терапевтические и/или токсические эффекты.

2.1.3 Требования к исследованиям по подбору доз нового гипогликемического лекарственного препарата

Для оценки новых ГГЛП рекомендуется проведение двойного, слепого, плацебо-контролируемого, монотерапевтического КИ с фиксированной дозой. Для КИ с периодом терапии до 3 мес рекомендуется включить период «отмывки» у пациентов, ранее получавших ГГЛП, которые не должны использоваться в исследовании. Диапазон доз может быть изучен как дополнение к ЛП первой линии терапии СД (например, метформин).

В КИ с диапазоном доз должно быть изучено не менее 3 доз с общим периодом лечения не менее 8 недель и обычно до 3 мес.

Концентрация глюкозы в плазме натощак должна быть основным критерием оценки эффективности в КИ с подбором доз продолжительностью 8-12 недель.

В КИ с подбором доз продолжительностью ≥ 12 недель основным критерием оценки эффективности является гликированный гемоглобин (HbA1c).

2.1.4 Требования к подтверждающим клиническим исследованиям нового гипогликемического лекарственного препарата

Приоритетным при планировании подтверждающих КИ новых ГГЛП является достоверная оценка эффективности и безопасности при проведении

КИ по следующим критериям: выбор конечных точек исследования, дизайна исследования, популяции исследования; оценка интеркуррентных событий; оценка СС безопасности; влияние проводимой терапии на осложнения СД.

2.1.4.1 Цель подтверждающих клинических исследований

Основной целью подтверждающих КИ новых ГГЛП для лечения СД2 является оценка их терапевтического эффекта в сравнении с альтернативной терапией (отсутствие лечения или другое лечение).

При определении терапевтического эффекта важно принимать во внимание интеркуррентные события, которые могут препятствовать наблюдениям за интересующей переменной либо влиять на ее интерпретацию. Такими событиями могут быть, например, назначение «терапии спасения» или изменение фоновой гипогликемической терапии из-за непереносимости или неэффективности исследуемых препаратов (ИП). Дополнительные ЛП, снижающие гликемию («терапия спасения»), назначаются по этическим соображениям пациентам с СД2, у которых в период КИ сохраняются более высокие показатели глюкозы по сравнению с целевым уровнем, указанным в протоколе. В этом случае, достигнутое в конце КИ снижение гликемии будет отражать комбинированный эффект ИП и «терапии спасения».

Другими интеркуррентными событиями являются преждевременное прекращение приема, неправильный прием или пропуски в приеме ИП, летальный исход.

Могут отсутствовать данные о гликемии у пациента в ключевых временных точках исследования (например, в результате пропуска измерения содержания глюкозы в крови), что может расцениваться как потеря данных для оценки. Если пациент прекращает прием препарата по причине возникновения нежелательного явления (НЯ), в результатах КИ будет зафиксировано содержание глюкозы в крови на момент прекращения приема препарата, но эти данные не будут отражать эффект ИП на момент

завершения исследования. Данные на момент окончания КИ будут отсутствовать в случае преждевременного прекращения приема ИП или по причине летального исхода.

Для учета результатов терапии пациентов, не достигших по указанным выше причинам окончания исследования, используется подход «последнего перенесенного наблюдения» (Last Observation Carried Forward, LOCF). Согласно этому подходу, последний результат измерения показателей глюкозы в крови, полученный перед применением «терапии спасения», прекращением приема препарата или потерей последующих данных для наблюдения экстраполируется на окончательную оценку эффективности. Использование LOCF может привести к завышению прогнозируемого эффекта препарата, так как отсутствуют доказательства того, что результат, полученный пациентами в краткосрочном периоде, будет сохранен и в долгосрочной перспективе [42].

Выбор стратегии оценки интеркуррентных событий с целью наиболее точного определения терапевтического эффекта, в свою очередь, определяет дизайн исследования, метод сбора данных и выбор метода статистического анализа [43].

При определении целей КИ необходимо учитывать фактическую приверженность пациентов к терапии. В частности, если пациенты прекратили лечение (например, по причине развития НЯ), эффект лечения следует оценивать на основании наблюдаемых или моделируемых данных, отражающих приверженность других пациентов к лечению.

Аналитический подход, включающий статистическую обработку недостающих данных, должен быть согласован с подтвержденной целью исследования.

Данные, полученные после начала применения «терапии спасения», отражают действие «терапии спасения» самой по себе, поэтому не представляют интереса для оценки терапевтического эффекта. В случае применения «терапии спасения» может потребоваться статистическое

моделирование на основании информации, полученной в группе плацебо. Это может быть приемлемым способом воспроизведения ситуации прекращения лечения и гипотетического сценария, в котором дополнительные препараты не применялись.

Для КИ с активным контролем и гипотезой «сравнительной эффективности» может быть принята та же первичная оценка.

2.1.4.2 Популяция подтверждающих клинических исследований

Подтверждающие КИ проводятся на поздних стадиях клинической разработки для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП и обоснования показаний по применению.

Для получения надежных доказательств терапевтической эффективности требуется включение в КИ относительно широкой популяции пациентов с СД2, которая будет отвечать требованиям репрезентативности.

Доказательства эффективности ГГЛП считаются более надежными, если он оказывает заявленное действие в одинаковой степени на всю популяцию исследования в целом и на субпопуляции в рамках одного КИ (внутренняя согласованность).

Пациенты, планируемые для включения в КИ, должны представлять целевую группу населения с точки зрения демографии, этнического происхождения, продолжительности и тяжести СД2, сопутствующих заболеваний. Группы лечения должны быть сбалансированы по возрасту, полу, индексу массы тела, длительности и тяжести заболевания. Следует иметь в виду, что ответ на лечение у пациентов с СД2 может быть неоднородным, что определяется рядом факторов, которые невозможно учесть при включении пациентов в исследование [44].

Желательно применять стратификацию по параметрам исходного метаболического контроля (например, группы пациентов с $HbA1c \leq 8\%$ и $HbA1c > 8\%$), предшествующей гипогликемической терапии до включения в исследование (например, диета, монотерапия, комбинированная терапия).

Исследования монотерапии оптимально проводить у пациентов на ранней стадии СД2, которые не смогли достичь гликемического контроля при помощи диеты и физических упражнений или прошли короткий курс лечения ГГЛП.

2.1.4.3 Оценка эффективности

Первичная конечная точка

Гликированный гемоглобин (HbA1c) – наиболее широко принятый показатель общего долгосрочного контроля глюкозы в плазме крови (ГПК) у пациентов с СД, отражающий среднюю концентрацию ГПК в течение предшествующих оценке 2–3 мес. Снижение показателя HbA1c уменьшает долгосрочный риск развития микрососудистых осложнений, поэтому HbA1c признан является обоснованной первичной конечной точкой для подтверждения достижения гликемического контроля, которая отвечает требованиям КИ, проводимого для оценки гликемического контроля [45].

Данные по изменению HbA1c в течение 12 нед. исследования (минимально возможная продолжительность исследования) могут удовлетворять критерию первичной конечной точки, однако продолжительность и время оценки конечной точки всегда должны быть обоснованы в зависимости от типа (механизма действия) конкретного ГГЛП и цели исследования.

Терапевтический эффект нового ГГЛП оценивается по разнице содержания HbA1c в начале и конце КИ (или другого предварительно определенного периода времени для оценки эффекта) в сравнении с данными, полученными в группе контроля.

Клиническую значимость полученного эффекта необходимо дополнительно обосновать путем сравнения результатов, полученных в группе пациентов, принимавших ИП, и результатов, полученных в группе сравнения. Сравнимые показатели – доля пациентов, придерживавшихся установленного режима терапии и достигших в конце исследования

показателей HbA1c $\leq 7\%$ и/или $\leq 6,5\%$ (≤ 53 и/или ≤ 48 ммоль/моль) без применения дополнительных ГГЛП. Эти результаты дают дополнительное представление о том, сколько пациентов имеют хорошую переносимость ИП, и возможность прогнозировать его эффективность при практическом применении в долгосрочной перспективе. Разработчик препарата должен описать профиль пациента, ответившего на терапию (респондента), с учетом возможного длительного применения препарата [44].

Как правило, до момента подачи досье ЛП на регистрацию общая продолжительность применения ГГЛП в рамках КИ должна составлять не менее 12 мес. Поэтому после окончания рандомизированного периода (в среднем 6 мес.), как правило, планируется продолженный открытый период исследования. В других случаях, как правило, связанных с исследованиями безопасности ГГЛП, заявитель должен представить соответствующую аргументацию продолжительности КИ.

В краткосрочных исследованиях (длительностью до 8 нед.), где использование HbA1c для первичной оценки эффективности менее целесообразно, могут использоваться показатели ГПК и сывороточного фруктозамина.

HbA1c следует оценивать только с помощью валидированных или эталонных методов, рекомендованных организациями, занимающимися международной стандартизацией измерения HbA1c [46]. Рекомендуется выполнять централизованную оценку HbA1c по крайней мере в подтверждающих терапевтических КИ.

Вторичные конечные точки

В качестве вторичной конечной точки оценки эффективности ГГЛП применяется изменение ГПК натощак. Приемлемой вторичной конечной точкой для оценки эффективности ГГЛП является динамика концентрации глюкозы в плазме крови натощак в начале и конце КИ.

Также приемлемыми конечными точками в оценке эффективности ГГЛП является динамика средней концентрации глюкозы в плазме крови,

регистрируемая через регулярные промежутки времени (среднее значение не менее 7 измерений: до и после каждого из трех приемов пищи и перед сном), или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) глюкозы.

Также в качестве важной конечной точкой для оценки проводимой терапии может быть использована частота (количество эпизодов) ночной гипогликемии.

Стратегия подхода к анализу интеркуррентных событий при оценке влияния препарата на вторичные переменные гликемического контроля может быть такой же, как и при использовании в качестве переменной HbA1c. В некоторых ситуациях следует предусмотреть проведение непрерывного мониторинга концентрации глюкозы (например, для получения информации о риске развития ночной гипогликемии), что позволит получить дополнительную информацию по действию препарата.

В качестве вторичной точки также может применяться оценка снижения постпрандиальной гликемии, например, после стандартизированного приема пищи.

Для дополнительного обоснования результата, полученного по первичной конечной точке, может использоваться оценка количества пациентов, достигших целевого показателя HbA1c без гипогликемии, но она должны быть указаны предварительно.

Возможно использовать показатели содержания ГПК в капиллярной крови при условии, что есть уверенность в качестве проводимых измерений.

Для описания ночных профилей концентрации глюкозы и постпрандиальной гликемии рекомендуется применять устройства, позволяющие осуществлять непрерывный мониторинг ГПК. Традиционно используемые глюкометры для подобных измерений требуют калибровки, так как показатели концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости и в плазме крови различаются [47]. Показатели ГПК в подтверждающих исследованиях часто используют для определения пороговых значений гликемии для инициирования применения препаратов «терапии спасения».

Снижение доли пациентов, которые получили «терапию спасения» и/или вышли из исследования по причине недостаточной эффективности ИП по сравнению с плацебо может быть использовано для дополнительного доказательства эффективности ИП.

Использование в качестве суррогатных маркеров эффективности терапии снижения частоты микро- и макрососудистых осложнений, связанных с повышением чувствительности к инсулину и улучшением функции бета-клеток поджелудочной железы, пока не имеет должного научного обоснования, однако может применяться как вторичная конечная точка [48].

Полное устранение потребности в инсулине у клинически значимой доли пациентов с СД2, получающих инсулинотерапию, или снижение дозы инсулина, сопровождаемое клинически значимым снижением массы тела или снижением количества гипогликемических событий, можно рассматривать как степень эффективности ИП в дополнение к снижению или поддержанию HbA1c. Пациенты, у которых в течение исследования были значительно увеличены дозы препаратов фоновой терапии или к которым была применена «терапия спасения», классифицируются как «не ответившие на лечение».

Влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Краткосрочное и долгосрочное влияние ГГЛП на параметры, связанные с риском развития СС заболеваний (содержание липидов в сыворотке крови: холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицериды), антропометрические параметры (масса тела, окружность талии и др.), артериальное давление и частота сердечных сокращений), должны быть должным образом зафиксированы в документах исследования. Исследуемый ГГЛП предпочтительно должен оказывать благоприятное или нейтральное влияние на вышеперечисленные параметры, однако прежде чем сделать вывод о возможных дополнительных преимуществах препарата в отношении риска СС заболеваний следует изучить влияние препарата на контроль гликемии. Гипертриглицеридемия, обычно отмечаемая у пациентов с СД2 и

являющаяся одним из критериев включения в исследование, в большинстве случаев может улучшаться при достижении целевого гликемического контроля и, наоборот, неудовлетворительный контроль гликемии будет основным фактором развития гипертриглицеридемии [49, 50].

Новый ГГЛП должен оказывать нейтральное или благоприятное воздействие на указанные параметры, связанные с сердечно-сосудистым риском.

Влияние на отдаленные осложнения сахарного диабета

Долгосрочные осложнения СД2 включают макрососудистые (серечно-сосудистые, цереброваскулярные и периферические сосудистые заболевания) и микрососудистые осложнения СД (ретинопатия, нефропатия и нейропатия) патологий. Влияние ГГЛП на развитие этих осложнений в целевой популяции может быть достоверно оценено только в крупномасштабных и долгосрочных контролируемых CVOT, что не является обязательным требованием при регистрации новых ЛП. Однако такие данные могут понадобиться для регистрации показания к применению препарата в качестве монотерапии первой линии в популяции пациентов без каких-либо ограничений по сопутствующим заболеваниям [51].

Если в целевой популяции пациентов с СД подтверждено, что ГГЛП помимо улучшения гликемического контроля способствует предотвращению развития микро- и/или макрососудистых осложнений, профилактика которых является частью концепции «лечение диабета», информация об этом может быть включена в инструкцию по медицинскому применению ГГЛП.

2.1.4.4 Дизайн подтверждающих исследований

Рекомендуются рандомизированные, двойные слепые (когда это возможно), плацебо-контролируемые или с активным контролем, параллельные, групповые, сравнительные КИ.

Цель терапевтических подтверждающих КИ должна преследовать доказательство:

– превосходства нового ГГЛП над плацебо по крайней мере в одном КИ монотерапии продолжительностью не менее 3 мес. (может быть проведено КИ II фазы с подбором доз с использованием HbA1c в качестве первичной конечной точки или включением группы плацебо в течение 3 мес.);

– превосходства нового ГГЛП над плацебо при добавлении к установленной фоновой терапии, что соответствует стандарту медицинской помощи в исследуемой популяции;

– не меньшей эффективности нового ГГЛП по отношению к установленному активному препарату сравнения (в монотерапии или дополнительном исследовании в зависимости от предполагаемых показаний), представляющему стандарт медицинской помощи. Рекомендуется представить, по крайней мере, одно контролируемое подтверждающее КИ длительностью 6 мес. По крайней мере, одно КИ, предпочтительно с активным контролем, должно продемонстрировать сохранение эффекта в течение как минимум 12 мес.

В КИ не меньшей эффективности при определении границы не меньшей эффективности следует учитывать, что даже небольшое снижение показателя HbA1c клинически значимо с точки зрения снижения риска осложнений СД. В то время как граница не меньшей эффективности в 0,3% (3 ммоль/моль) обычно считается приемлемой, выбор границы не меньшей эффективности всегда следует обсуждать в клиническом контексте.

КИ должно включать начальный период, период титрования дозы и период поддерживающего лечения.

Особое внимание следует уделить необходимости соблюдения пациентами рекомендаций по питанию и уровню физической активности.

Исследования монотерапии

Сравнение ГГЛП с плацебо в условиях монотерапии необходимо для оценки подлинного действия препарата, направленного на снижение гликемии, и профиля безопасности препарата. Выполнение такой оценки не

зависит от того, планируется ли регистрация препарата для моно- или комбинированного применения. У пациентов с СД2 на ранней стадии заболевания (до двух лет после постановки диагноза) должны проводиться плацебо-контролируемые КИ монотерапии продолжительностью 3–6 мес., длительность применения плацебо более 6 мес. не рекомендуется. Пациенты, планируемые для включения в эти КИ, предпочтительно должны иметь относительно низкий исходный уровень HbA1c (например, <8,5% [69 ммоль/моль]). В протоколе КИ должны быть оговорены мероприятия, применяемые при последовательном ухудшении контроля гликемии по сравнению с заранее установленной целью, в том числе условия начала «терапии спасения» либо исключения пациента из исследования. С одной стороны, использование строгих гликемических критериев применения «терапии спасения» может быть аргументом, позволяющим включать в КИ продолжительностью более 3 мес. пациентов с высоким исходным уровнем HbA1c, с другой стороны, это может привести к потере данных и затруднениям последующей интерпретации результатов исследования.

Если предполагается исследование нового ГГЛП в монотерапии первой линии и существует информация о том, что ЛП имеет выраженный и устойчивый гипогликемический эффект, то обычно проводят исследование эффективности ГГЛП в сравнении с метформином. Профиль безопасности ГГЛП должен быть хорошо известен (в том числе должны существовать данные о долгосрочной безопасности и доказательства снижения микро- и/или макрососудистых рисков).

Исследования комбинированного применения

Данные КИ ГГЛП направлены на определение его эффективности при введении в схему терапии пациентов, не достигших гликемического контроля при стандартном лечении. Выбор новой комбинации препаратов должен быть сделан на основе рекомендаций ведущих научных обществ (ADA, EASD, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

(ISPAD)), а также информации об известных противопоказаниях к применению некоторых комбинаций.

Для регистрации ГГЛП по показанию к применению «дополнение к другим ГГЛП» следует представить данные по эффективности стандартных комбинаций препаратов. Кроме того, должны быть исследованы потенциально небезопасные комбинации препаратов (например, способные вызвать гипогликемию). Результаты исследований комбинированного применения должны быть отражены в инструкции по медицинскому применению препарата. В исследованиях комбинированной терапии необходимо использовать группу активного контроля или плацебо.

В исследование могут быть включены:

– пациенты, лечение которых по стандартной схеме с применением препаратов в максимально переносимой или рекомендуемой дозе не привело к желаемому результату. Пациенты, получавшие иную моно- или комбинированную терапию, перед включением в КИ могут быть переключены на стандартную монотерапию (фоновое лечение) на 8–12 нед. В том случае, если терапевтические цели в течение 8–12 нед. не достигнуты, пациента включают в исследование либо в группу, получающую ИП в дополнение к фоновой терапии, либо в группу плацебо/активного контроля. Пациентов, включенных в исследование, необходимо стратифицировать в зависимости от предшествующего лечения;

– пациенты, принимавшие стабильные дозы ГГЛП с целью снижения гликемии и стабилизации HbA1c в течение 8–12 нед., предшествовавших началу КИ. Для достижения максимального эффекта снижения гликемии с помощью некоторых препаратов может потребоваться более 12 нед.

При комбинированном применении ГГЛП дозу фонового препарата на протяжении всего исследования не меняют, если это не является необходимым с точки зрения безопасности. Дозу ИП подбирают методом

титрования. В период КИ дозы ИП и препарата сравнения должны быть стабильными.

Если пациенты не достигают контроля гликемии при применении неинсулиновых ГГЛП, эти препараты отменяют и иницируют терапию препаратами инсулина [40]. В некоторых случаях, например, при частых и тяжелых эпизодах гипогликемии, препятствующих достижению целевого гликемического контроля, или при инсулининдуцированном увеличении массы тела, комбинация препаратов инсулина и ГГЛП может дать дополнительные преимущества. Наиболее часто применяемой комбинацией препаратов является препараты инсулина в сочетании с метформином [52].

Исследования комбинированного применения с препаратами инсулина

Комбинированную терапию ИП с препаратами инсулина следует применять у пациентов с СД2, не достигающих контроля при монотерапии препаратами инсулина в адекватных дозах или при комбинированной терапии препаратами инсулина с другим ГГЛП, обычно метформином, или двумя ГГЛП.

В этом случае некоторые или все предыдущие ГГЛП могут быть отменены и начата инсулинотерапия. Реже у пациентов, уже получающих препараты инсулина, может быть добавлен другой ГГЛП.

Пациенты должны быть стратифицированы по получаемому лечению. Группы лечения должны быть однородны по отношению к режимам применения препарата инсулина (например, базальный, базально-болюсный режим). Для моделирования популяции пациентов с СД2, получающих препараты инсулина в реальной практике, в исследуемую популяцию должны быть включены пациенты с широким диапазоном индекса массы тела, существенную долю должны представлять пациенты с длительным анамнезом СД2 (например, ≥ 10 лет), а также пациенты пожилого возраста. После периода стабилизации дозы «инсулин + метформин» (как правило, составляет 8 нед.), подходящие по критериям пациенты должны быть рандомизированы в группы, получающие ИП или плацебо, на период не

менее 26 нед. Как правило, пациенты продолжают получать стабильную дозу препаратов фонового лечения, если только нет необходимости в снижении их дозы с точки зрения безопасности пациента (прежде всего снижения дозы препаратов инсулина из-за гипогликемии). Для предотвращения возможных длительных периодов неудовлетворительного контроля гликемии заранее должны быть определены критерии применения «терапии спасения».

Основная цель КИ должна состоять в демонстрации превосходства применения ИП перед плацебо в снижении HbA1c. Вторичные конечные точки должны среди прочего включать частоту эпизодов гипогликемии, в том числе серьезной гипогликемии, изменение массы тела и дозы препаратов инсулина, а также долю пациентов, достигших целевого показателя HbA1c без гипогликемии.

2.1.4.5 Исследования в особых группах пациентов

Пациенты пожилого возраста

Цели лечения СД у пациентов пожилого возраста, как и у более молодых пациентов, включают контроль гликемии и снижение СС риска.

Гериатрическая популяция отличается большей неоднородностью, чем популяция пациентов с СД2 в целом, поэтому при проведении исследований необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний, макро- и микрососудистых осложнений и полипрагмазию, а также возможные особенности фармакокинетики препарата у пациентов пожилого возраста

Таким образом, для оценки сопоставимости терапевтического эффекта и профиля безопасности (особенно вероятности развития гипогликемии) у пациентов в этих популяциях разработчику необходимо представить данные по применению препарата в разных возрастных группах (65–74; 75–84 и 85+ лет).

В зависимости от имеющихся данных, могут потребоваться дополнительные исследования эффективности и безопасности у пациентов пожилого возраста [53].

Дети

Распространенность СД2 у детей и подростков коррелирует с распространенностью ожирения в этой возрастной группе [54]. Из-за потенциальных различий протекания заболевания в популяциях детей/подростков и взрослых (более быстрое снижение функции бета-клеток), специфики педиатрической популяции (процессы пубертатного развития, рост, развитие костей, нейрокогнитивное развитие и т.д.) рекомендуется проводить независимые педиатрические исследования. Частота и распространенность СД2 у детей ≤ 10 лет низкая. Средний возраст развития СД2 у детей составляет 13–14 лет, поэтому рекомендуется включать в КИ пациентов в возрасте 10–18 лет.

При оценке эффективности, в качестве первичной конечной точки может быть приемлемым изменение концентрации HbA1c от исходной до 12 недель по сравнению с контролем. Продолжительность КИ и конечная точка всегда должны быть обоснованы механизмом действия ГГЛП и целью исследования. Завершение продленной фазы должно составить в общей сложности 12 мес. терапии.

Не рекомендуется начинать КИ у детей до того, как будут получены достаточные данные о безопасности и эффективности исследуемого ГГЛП у взрослых. Если существуют серьезные проблемы с безопасностью для данного ГГЛП, не рекомендуется начинать КИ у детей до получения постмаркетингового опыта его применения у взрослых [55].

2.1.4.6 Оценка безопасности нового гипогликемического препарата

Особые усилия должны быть предприняты для выявления потенциальных нежелательных реакций, связанных с механизмом действия и фармакодинамическими свойствами класса, к которому относится новый препарат. Изучение безопасности ГГЛП может включать исследование возможного влияния на иммунный статус, стимулирующее влияние на рост новообразований, развитие инфекционных заболеваний и воспалительных

процессов (например, панкреатит). С помощью одних только КИ комбинированного применения невозможно окончательно оценить истинный профиль безопасности нового ГГЛП. Почти всегда присутствуют фармакодинамические взаимодействия с другими ГГЛП. Не всегда возможно определить относительный вклад других параметров (фармакокинетические взаимодействия, аддитивные токсические эффекты и др.) в наблюдаемый эффект. Следовательно, в дополнение к результатам, полученным в исследованиях комбинированного применения, важно иметь данные о безопасности применения нового ГГЛП, полученные в условиях монотерапии.

Гипогликемия

Эпизоды тяжелой гипогликемии при СД2, связанной с тяжелой дисфункцией центральной нервной системы, встречаются крайне редко, но они могут иметь особое значение для детей/подростков и пациентов пожилого возраста.

В протоколе КИ должно быть указано стандартное определение тяжелых и менее тяжелых эпизодов гипогликемии с описанием симптомов, а также пороговая концентрация глюкозы, определяемая по результатам самоконтроля. Гипогликемия должна быть подтверждена путем измерения концентрации глюкозы в капиллярной крови или плазме.

В отчете о результатах КИ следует предоставлять подробный анализ эпизодов гипогликемии, которые были отмечены в период исследования (например, анализ в группах пациентов, стратифицированных по возрасту: ≤ 65 , >65 , >75 лет; хронометраж эпизодов по отношению к времени действия препарата, времени суток).

Для каждого эпизода гипогликемии необходимо указывать время его начала, время, прошедшее после последнего приема ГГЛП и после приема пищи, степень тяжести эпизода, его продолжительность, исход, дозу принимаемого ЛП. При применении ГГЛП, способных вызывать гипогликемию, а также для групп пациентов с повышенным риском развития

гипогликемии, следует предусмотреть возможность проведения измерений концентрации глюкозы в ночное время. Непрерывный мониторинг концентрации глюкозы дает более полную информацию о гликемическом профиле в течение ночи.

Сердечно-сосудистая безопасность

Программа разработки ГГЛП должна содержать клинические и доклинические исследования, позволяющие получить данные, характеризующие риски, связанные с СС системой. В частности, это относится к ГГЛП с новым механизмом действия или ГГЛП, для которых профиль СС безопасности еще не установлен или поставлен под сомнение.

Иммуногенность

Если новый ГГЛП представляет собой белок, необходимо контролировать образование специфических антител и изменение их титра с течением времени [56].

Заключение

Представленные в работе рекомендации отражают основные принципы планирования и проведения КИ при разработке ГГЛП (исключая препараты инсулина).

Выбор популяции пациентов определяется общепризнанными алгоритмами диагностики и лечения СД₂, которые разрабатываются и утверждаются ведущими международными экспертными организациями.

При проведении подтверждающих КИ необходимо иметь достаточные обоснования не только гипогликемического действия ЛП, но и информацию по его влиянию на СС риски и осложнения СД.

Дизайн исследования должен отвечать современным общепринятым концепциям доказательной медицины и представлять собой рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование. Особое внимание следует уделить необходимости соблюдения пациентами рекомендаций по питанию и уровню физической активности.

Длительность исследования должна составлять не менее 12 нед., так как это обеспечивает оценку эффективности нового ГГЛП по первичной конечной точке, которая определяется по изменению показателя HbA1c. Для регистрации ГГЛП требуются результаты более продолжительного КИ, как правило, до 1 года, что позволяет оценить долгосрочный устойчивый эффект препарата по отношению к снижению концентрации глюкозы в крови и получить требуемые данные по безопасности применения ЛП.

Следует отметить, что фактор гетерогенности популяции пациентов с СД2 может препятствовать получению ожидаемого терапевтического ответа на применение нового ГГЛП. Еще одной особенностью являются КИ в особых популяциях пациентов, прежде всего у пациентов пожилого возраста. Эта категория пациентов является крайне неоднородной, даже на фоне общей гетерогенности популяции СД2, в связи с наличием сопутствующих заболеваний и полипрагмазии. Развитие экспертных подходов к оценке новых ГГЛП для лечения СД2 требует постоянного мониторинга научных публикаций и международных рекомендаций. В случае обновления международных рекомендаций и стандартов лечения может потребоваться уточнение информации, касающейся этапов клинической разработки ГГЛП.

Настоящие рекомендации предназначены для экспертов, проводящих оценку программы клинической разработки ГГЛП, экспертизу с целью регистрации, а также для разработчиков ГГЛП, планирующих проведение КИ.

Глава 3 Доклиническая и клиническая разработка препаратов, применяемых для лечения алкоголизма

Исполнители: д-р мед. наук Архипов В.В., канд. мед. наук Соловьева А.П.,
канд. мед. наук Кокин И.В.

Введение

Алкогольная зависимость относится к ведущим причинам ухудшения здоровья, утраты трудоспособности и сокращения продолжительности жизни, в связи с чем вопросы их лечения имеют высокую социальную значимость.

По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) алкогольная зависимость (АЗ) являются одними из наиболее распространенных и обременительных психических расстройств, а количество лиц страдающих данным заболеванием в среднем составляет 1,87% населения, при этом колеблется от 0,1% до 5,3% в зависимости от региона.

Представленные ВОЗ эпидемиологические данные по АЗ подвержены ярко выраженному половому, возрастному, этническому диморфизму, и непосредственно связаны с социальными, политическими, экономическими, демографическими, культурологическими аспектами жизни конкретного региона .

Высокая социальная значимость определяет приоритетность подходов к фармакотерапии пациентов с АЗ, диктует необходимость разработки новых лекарственных препаратов, совершенствования методологических подходов к проведению регистрационных, доклинических и клинических исследований, вопросам оценки их эффективности и безопасности.

Цель работы – подготовка рекомендаций по клиническим исследованиям и оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов применяемых для лечения алкоголизма.

За рубежом единственный формализованный свод требований к проведению клинических исследований (КИ) препаратов для лечения алкогольной зависимости принят только Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA). Это руководство стало основой рекомендаций по объему и дизайну исследований в программе разработки рассматриваемых препаратов. Хотя данные рекомендации касаются разработки новых препаратов, принципиальные аспекты отбора пациентов для КИ актуальны и для планирования исследований воспроизведенных препаратов.

Современные терапевтические подходы и подходы к классификации АЗ в Российской Федерации базируются на стратегиях, разработанных ведущими наркологическими и психиатрическими организациями. Таким образом, выработка согласованной позиции, в частности, по отношению к объему КИ, является важным шагом развития национальных регуляторных требований и создания руководства по проведению клинического изучения препаратов для лечения алкогольной зависимости на территории стран – членов Евразийского экономического союза.

3.1 Современные представления об этиологии, патогенезе, классификации алкогольной зависимости

Алкогольная зависимость (АЗ) – мультифакториальное заболевание этиопатогенетически обусловленное рядом генетических, биологических, личностных и средовых детерминант. Из наиболее изученных биологических факторов в патогенезе АЗ участвуют: катехоламиновая (КА) и дофаминовая (ДА) системы в лимбических структурах мозга, а также эндогенно-опиоидная, ГАМКергическая и N-метил-D-аспартатная системы [57].

Представления о патогенезе алкоголизма находятся на этапе формирования. Считается, что алкоголь действует на мембрану нервных клеток дестабилизирующее, за счет изменения физических свойств ее липидных и белковых компонентов. При этом этанол является экзогенным

агентом который при низких концентрациях в крови вызывает эйфорию и поведенческое возбуждение из-за повышенного связывания глутамата с рецепторами N-метил-D-аспартата (NMDA), а при высоких приводит к острой интоксикации за счет потенцирования эффектов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в рецепторах с дельта-субъединицами. Локальное распределение этих субъединиц объясняет, почему мозжечок, области коры, таламические релейные схемы и ствол мозга являются основными сетями, опосредующими опьяняющие эффекты алкоголя [58, 59, 60].

Усиленная элиминация этанола вызывает ответные нарушения в глутамат-нейротрансмиссии, подавляет активность ГАМК и ведет к возникновению СОА, в том числе сопровождающегося делириозными расстройствами [61, 62].

Тормозящий эффект этанола на ЦНС достигается с помощью ГАМК путем воздействия на специфические рецепторы. Известны следующие ГАМК-рецепторы: ионотропные ГАМКА и ГАМКС и метаботропные ГАМКВ. Стимуляция лиганд-зависимого ионного канала ГАМКА-рецептора вызывает гиперполяризацию мембран, усиливая приток ионов хлора, что приводит к общему замедлению нейротрансмиссии, оказывая анксиолитическое, седативное и противосудорожное действие [63].

Прием алкоголя вызывает повышенное высвобождение нейромедиатора ГАМК и повышает чувствительность рецептора ГАМКА, что приводит к общему увеличению ингибирующей нейротрансмиссии. Кроме того, этанол конкурентно тормозит связывание глицина с N-метил-D-аспартатными (NMDA) рецепторами головного мозга, следовательно, предотвращая действие глутамата на NMDA-рецепторы. Хроническое потребление этанола приводит к адаптивному клиническому феномену толерантности, то есть к потребности в увеличении доз этанола для сохранения его прежних психотропных эффектов.

Происходит постепенное повышение экспрессии NMDA-рецепторов и компенсаторное подавление рецепторов ГАМКА для нивелирования нарастающего связывания глицина с NMDA-рецепторами. Что и является биохимической подоплекой явления растущей толерантности к алкоголю [64–67].

Другой нейротрансмиттер, участвующий в генезе СОА с делириозными расстройствами – дофамин. Прерывание хронического потребления алкоголя приводит к экспансивному росту концентрации дофамина в тканях головного мозга, что вызывает процессы перевозбуждения ЦНС и возникновение обманов восприятия, в том числе – галлюцинаций [68, 69].

Одну из ведущих ролей в генезе неврологических расстройств со стороны как периферической, так и центральной нервной системы, придается дефициту тиамина, или витамина В1. Тиамин, в силу своей активной роли кофермента пируватдекарбоксилазного и α -кетоглутаратдегидрогеназного комплексов, а также транскетолазы участвует в метаболизме углеводов, т.е. обеспечивает высокие энергетические потребности тканей головного мозга [70, 71]. Нутритивный дефицит тиамина, свойственный больным алкоголизмом (недостаточное питание, дигестивные расстройства), в совокупности со снижением превращения тиамин в активную форму [72, 73] приводит к нарушению проведения нервных импульсов вследствие снижения электрической возбудимости и проводимости нервной ткани. Что в конечном счете, является одной из главных причин не только полинейропатий, но также энцефалопатий, делириев и судорожного синдрома [74–76].

Следует также иметь в виду, что не меньшую роль в генезе нарушений структурно-функционального состояния нервной ткани играет прямой цитотоксический эффект этанола и его дериватов [57, 77, 78, 79], в совокупности с эффектами дефицита тиамин [80, 81, 82], приводящими к множеству вторичных метаболических нарушения в нейронах (вплоть до демиелинизации и глиоза) в центральных отделах головного мозга [83–87].

Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. В настоящее время в России действует «Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (Десятый пересмотр)» 10 (МКБ-10).

В МКБ-10 все варианты алкогольных расстройств представлены в разделе V «Психические и поведенческие расстройства». Они составляют подраздел «Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ» (рубрики F10-F11). Термин «алкоголизм», традиционный для российской наркологии, заменен международным термином «алкогольная зависимость».

Ниже приведены базовые шифры психических расстройств и расстройства поведения, связанных с употреблением алкоголя (уточнения к шифрам состояний приведены в соответствующих разделах).

В представленной классификации, первый знак (буква) обозначает группу расстройств той или иной системы. Конкретное вещество указывается 2-м и 3-м знаками (т.е. первыми двумя цифрами после буквы F), а 4-й, 5-й и 6-й знаки уточняют клиническое состояние. Таким образом: F10 – психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением алкоголя. Четвертый знак (3-я цифра) используется для уточнения клинического состояния: характер потребления алкоголя, формирование синдрома зависимости, наличие психотических или дементных состояний и т.п.

1. Острая алкогольная интоксикация (алкогольное опьянение) в тяжелой степени. Шифр Международной классификации болезней (МКБ-10) - F 10.0. Симптомы: угнетение сознания (глубокая оглушенность, сомноленция или кома), нарушение вегетативных функций (артериальная гипотензия, гипотермия, бледность или синюшность кожи и слизистых), пассивное положение тела.

2. Злоупотребление алкоголем (употребление с вредными последствиями для здоровья). Шифр Международной классификации

болезней (МКБ-10) – F 10.1. Сюда относится систематическое потребление алкоголя на протяжении последних 12 мес, влекущие ущерб физическому здоровью, но не сопровождающиеся формированием зависимости от алкоголя. Негативные социальные последствия здесь не рассматриваются.

3. Хронический алкоголизм (зависимость от алкоголя) - начальная стадия, фаза обострения. Шифр Международной классификации болезней (МКБ-10) – F 10.2.4.1. Признаки начальной стадии зависимости от алкоголя: патологическое влечение к алкоголю без сформированного абстинентного синдрома, повышение толерантности к алкоголю, компенсируемые неврастенические и психопатоподобные расстройства.

4. Хронический алкоголизм (зависимость от алкоголя) начальная стадия, фаза поддерживающего лечения. Шифр Международной классификации болезней (МКБ-10) – F 10.2.2.1. Признаки патологического влечения в алкоголю, поиск ситуации, связанной с приемом спиртного, нестабильность настроения.

5. Хронический алкоголизм (зависимость от алкоголя) средняя стадия, фаза обострения, абстинентный синдром, степень тяжести - легкая Шифр Международной классификации болезней (МКБ-10) – F 10.2.4.2., F 10.3. Симптомы: астения, неустойчивость эмоций, потливость, прерывистый сон, плохой аппетит, легкий тремор рук, пониженное настроение, навязчивое влечение к алкоголю.

6. Хронический алкоголизм (зависимость от алкоголя) – средняя стадия, фаза обострения, абстинентный синдром, степень тяжести – средняя Шифр Международной классификации болезней (МКБ-10) – F 10.2.4.2, F 10.3. Симптомы: разбитость, слабость, потливость, сердцебиение, головокружение, головная боль, беспокойный сон, отсутствие аппетита, жажда, метеоризм, подавленность, раздражительность, тревога, тремор рук, век, языка, слабо контролируемое влечение к алкоголю.

7. Хронический алкоголизм (зависимость от алкоголя) - средняя стадия, фаза обострения, абстинентный синдром, тяжелая степень. Шифр

Международной классификации болезней (МКБ-10) – F 10.2.4.2, F 10.3. Симптомы: выраженная слабость, затрудненный контакт, бессонница, ночные страхи, эпизодические иллюзии и галлюцинации, идеи виновности и отношения, головная боль, головокружение, тремор всего тела, тревога, двигательное беспокойство, потливость и озноб, сердцебиение, тошнота, активное влечение к алкоголю.

8. Хронический алкоголизм (зависимость от алкоголя) – средняя стадия, период поддерживающего лечения. Шифр Международной классификации болезней (МКБ-10) – F 10.2.2.2. Устойчивое удовлетворительное соматическое и психическое состояние, жалобы соматического характера на самочувствие. Формально – отсутствие патологического влечения к алкоголю. Пассивное выражение установок на трезвый образ жизни.

9. Хронический алкоголизм (зависимость от алкоголя) – конечная стадия, фаза обострения, алкогольный абстинентный синдром в тяжелой степени (легкие и средней тяжести расстройства для конечной стадии не характерны). Шифр Международной классификации болезней (МКБ-10) - F 10.2.4.3, F 10.3. Симптомы: мерцающая дезориентация, затрудненный контакт, бессонница, страхи, эпизодические иллюзии и галлюцинации, идеи виновности и отношения, головная боль, головокружение, тремор всего тела, тревога, двигательное беспокойство, потливость и озноб, сердцебиение, тошнота, активное влечение к алкоголю.

10. Хронический алкоголизм (зависимость от алкоголя) – конечная стадия; терапевтическая ремиссия на фоне приема аверсивных средств. Шифр Международной классификации болезней (МКБ-10) – F 10.2.3.3. Частичная редукция соматических и неврологических симптомов, стойкие психопатологические расстройства. Формальные установки на лечение и на трезвость.

11. Состояние отмены алкоголя с делирием (алкогольный делирий, белая горячка). Шифр Международной классификации болезней (МКБ-10) –

F 10.4. Острое психотическое расстройство, дезориентация в месте нахождения и в собственной личности.

12. Алкогольное психотическое расстройство, преимущественно галлюцинаторное (острый и подострый алкогольный галлюциноз) Шифр Международной классификации болезней (МКБ-10) – F 10.5.2. Острое психотическое расстройство, выраженное двигательное беспокойство, попытка участвовать в болезненных переживаниях, страх.

13. Алкогольное психотическое расстройство, преимущественно бредовое (алкогольный параноид, алкогольная паранойя, алкогольный бред ревности). Шифр Международной классификации болезней (МКБ-10) –F 10.5.1. Острое психотическое расстройство, бред отношения, преследования, страх.

14. Алкогольное психотическое расстройство, преимущественно полиморфное, с исходом в амнестический синдром (алкогольная энцефалопатия, корсаковский психоз). Шифр Международной классификации болезней (МКБ-10) - F 10.5.3., F 10.6.

Современные международные диагностические критерии АЗ (соответствующие МКБ-10) изложены в материалах Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)

Расстройство употребления алкоголя определяется, как регулярное и приводящее к клинически значимым последствиям, и должно проявляться по меньшей мере двумя из 11 признаков DSM-5:

1. частое употребление алкоголя в больших количествах или дольше, чем предполагалось;
2. постоянное желание или неудачные попытки прекратить или контролировать прием алкоголя;
3. затрата значительного количества времени на поиск и употребление алкоголя или на то, чтобы прийти в себя после его действия;

4. тяга (крейвинг), т.е. сильное желание или влечение к употреблению алкоголя;

5. повторяющееся употребление алкоголя, приводящее к невыполнению основных обязательств на работе, в школе или дома;

6. продолжение употребления, несмотря на постоянные или периодические социальные либо межличностные проблемы, вызываемые или усугубляемые алкоголем;

7. отказ от важных социальных и профессиональных видов деятельности или развлечений либо их сокращение в связи с употреблением алкоголя;

8. повторное употребление алкоголя в ситуациях, когда это может быть физически опасным;

9. продолжение употребления, несмотря на четкое представление о постоянных или периодических физических либо психологических проблемах, вызываемых или усугубляемых алкоголем;

10. толерантность, определяемая любым из следующих признаков:

а) необходимость значительного увеличения дозы для достижения опьянения или желаемых эффектов;

б) значительное уменьшение эффекта алкоголя при продолжении употребления в прежней дозе;

11. состояние отмены алкоголя, проявляющееся любым из следующих явлений:

а) характерный синдром отмены алкоголя;

б) употребление алкоголя либо близких по действию веществ (например, бензодиазепины) для того, чтобы облегчить или избежать симптомов отмены.

Современные подходы к фармакотерапии алкогольной зависимости

Фармакотерапия алкогольной зависимости обычно включает 2 этапа:

1) лечение острых алкогольных расстройств, или алкогольную детоксикацию; 2) противорецидивная (поддерживающая) терапия. С

определенной долей условности можно сказать, что основной целью первого этапа лечения служит устранение физической зависимости от алкоголя, а основной целью второго – воздействие на психическую зависимость.

Условность разграничения физической и психической зависимости определяется тем, что в основе возникновения потребности в алкоголе, непреодолимого влечения к нему - как и к другим психоактивным веществам (ПАВ) у зависимых лиц - и рецидива алкоголизма лежат, видимо, феномены не столько психологического, сколько нейробиологического порядка, вызванные характерными для аддиктивных расстройств нейроадаптивными сдвигами, а также конституционально обусловленными индивидуальными особенностями активности нейротрансмиттерных систем.

В связи с представленными выше принципами фармакотерапии АЗ принято рассматривать три целеполагающих направления при определении показаний к назначению ЛП при АЗ: для детоксикации, для снижения патологических последствий для организма от приема алкоголя и для профилактики рецидивов с целью достижения полного воздержания от употребления алкоголя.

Учитывая различия в направлениях фармакотерапии имеются различия программ регистрационных и клинических исследований препаратов для лечения алкогольной зависимости, которые часто отличаются по методологическим подходам.

Так при проведении исследований ЛП для снижения вредных последствий употребления алкоголя детоксикации не проводят, а при исследованиях препаратов по профилактике рецидивов АЗ все пациенты должны воздерживаться от употребления алкоголя и быть полностью детоксицированы.

Под алкогольной детоксикацией понимают совокупность лечебных мероприятий, направленных на прекращение употребления спиртных напитков и предупреждение или лечение состояния отмены алкоголя и его осложнений – алкогольной эпилепсии и алкогольного делирия.

Препараты для лечения алкогольной зависимости

В настоящее время для медицинского применения при лечении АЗ на территории Российской Федерации зарегистрированы более 180 ЛП из 30 групп по классификации АТС для исследований (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*):

1. А30А А - синтетические антихолинергические средства, эфиры с третичной аминогруппой (Платифиллин);
2. А03А D - папаверин и его производные (Дротаверин, Папаверин);
3. А05В А - препараты для лечения заболеваний печени (Фосфолипиды, Глицирризиновая кислота, Орнитин);
4. А11D А - витамины и провитамины (Кокарбоксилаза, Тиамин);
5. А11G А - аскорбиновая кислота (Витамин С, Аскорбиновая кислота);
6. А11Н А - другие витаминные препараты (Пиридоксин Рибофлавин);
7. А12С Х - другие минеральные вещества (Калия и магния аспарагинат);
8. А16А А - аминокислоты и их производные (Адеметионин, Глутаминовая кислота);
9. А16АХ - прочие препараты для лечения заболеваний желудочнокишечного тракта и нарушений обмена веществ (Тиоктовая кислота);
10. В05АА - кровезаменители и препараты плазмы крови (Гидроксиэтилкрахмал, Декстран);
11. В05ВВ - растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (Калия хлорид, Натрия ацетат, Натрия хлорид Стерофундин изотонический);
12. В05СВ - солевые растворы (Натрия хлорид);
13. В05СХ - другие ирригационные растворы (Декстроза);

14. B05X A - растворы электролитов(Калия хлорид, Кальция хлорид, Магния сульфат);
15. C01EB - другие препараты для лечения заболеваний сердца (Калия и магния оротат);
16. C03CA - сульфонамиды (Фуросемид);
17. C04A D - производные пурина (Пентоксифиллин);
18. D08A X - другие антисептики и дезинфицирующие средства (Этанол);
19. N03A G - производные жирных кислот (Гамма-аминомасляная кислота);
20. N05B A - производные бензодиазепаина (Бромдигидрохлорфенил бензодиазепин, Лоразепам);
21. N05BB - производные дифенилметана (Гидроксизин);
22. N05BX - другие анксиолитики (Аминофенилмасляная кислота);
23. N05CF - бензодиазепиноподобные средства (Золпидем, Зопиклон);
24. N06A B - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (Пароксетин, Сертралин, Флувоксамин, Флуоксетин, Циталопрам, Эсциталопрам);
25. N06A X - другие антидепрессанты (Бупропион, Миансерин, Милнаципран, Миртазапин, Пипофезин, Пирлиндол, Тразодон);
26. N06B C - производные ксантина (Кофеин);
27. N06B X - другие психостимуляторы и ноотропные препараты (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, Винпоцетин, Глицин, Гопантенная кислота, Никотиноил гамма-аминомасляная кислота, Пирацетам);
28. N07BB - препараты, применяемые при алкогольной зависимости (Метадоксин);

29. N07X X - прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы (Этилметилгидроксипиридина сукцинат);

30. V03A B – антидоты (Налоксон Флумазенил);

Средствами выбора в программах алкогольной детоксикации служат бензодиазепины, клиническая эффективность которых, подтвержденная многочисленными исследованиями (уровень доказательности – 1, 2, 3), позволяет считать их единственным средством монотерапии синдрома отмены алкоголя [57–59].

Предпочтение из производных бензодиазепина отдается диазепаму и хлордиазепоксиду, обладающим сильным и продолжительным фармакологическим действием, включающим снотворный, седативный, противотревожный и противосудорожный эффекты, а также выраженную способность предупреждать развитие алкогольного делирия.

В лечении пожилых и ослабленных больных, а также пациентов с серьезными формами поражения печени применяются короткодействующие бензодиазепины – оксазепам и лоразепам [74].

Выделяют 3 основных подхода в использовании бензодиазепинов при лечении острых алкогольных расстройств [58]: симптоматическое назначение (symptom-triggered regimen); применение фиксированных доз (fixed-dose regimen); «фронтальная загрузка» (frontal loading regimen).

Первый подход предполагает назначение препаратов при появлении или возобновлении симптомов отмены алкоголя, второй основан на использовании стандартных схем применения лекарств в зависимости от тяжести состояния пациента, тогда как главной особенностью третьего является упреждающее (фронтальное) назначение высоких доз бензодиазепинов, что служит достаточно эффективной мерой смягчения тяжелой отмены алкоголя и профилактики алкогольного делирия.

Определенную альтернативу бензодиазепинам в лечении синдрома отмены алкоголя представляют противосудорожные средства – карбамазепин, вальпроат, топирамат и ламотриджин. Лечебная ценность этих

препаратов, в целом сопоставимых с бензодиазепинами по способности смягчать симптомы отмены алкоголя, несколько ограничена отсутствием у них анксиолитического и снотворного эффектов, и поэтому антиконвульсанты не могут служить средством монотерапии острых алкогольных расстройств.

Эссенциальным компонентом комплексного лечения острых алкогольных расстройств и сопутствующих им нейрометаболических нарушений служит тиамин (витамин В1) и в меньшей степени – другие витамины.

К числу дискуссионных вопросов лечения острых алкогольных расстройств относятся назначение и характер инфузионной терапии.

Необходимость применения внутривенной капельной инфузии плазмозамещающих растворов в сочетании с электролитами в комплексной терапии алкоголизма вызвана типичными для злоупотребления алкоголем нарушениями гомеостаза: обезвоживанием (способным достигать критической и в ряде случаев угрожающей жизни степени при алкогольном делирии) и нехваткой ионов калия и магния.

К сожалению, не только в практической, но и в научной отечественной наркологии до сих пор бытует архаичное представление о гипотетической интоксикации как патогенетической основе острых алкогольных расстройств и о необходимости лечения синдрома отмены алкоголя и его главного осложнения - алкогольного делирия - средствами клиренсовой детоксикации, что находит отражение в содержании профильных глав учебников и руководств даже последних лет, при том что в мировой научной литературе и клинической практике подобные подходы сегодня не рассматриваются и не используются, поскольку их применение не имеет научного обоснования и не соответствует принципам доказательной медицины.

Традиционно в России для коррекции мнестических расстройств алкогольной природы используют лекарственные средства разных

фармакологических групп, улучшающие различными путями функцию ЦНС (уровень достоверности доказательств в большинстве исследований – 3).

Наряду со средствами специфической противоалкогольной терапии современные подходы к лечению алкогольной зависимости включают применение антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), включающей сертралин, пароксетин, флуоксетин, флувоксамин, циталопрам и эсциталопрам.

Терапевтический диапазон СИОЗС при алкоголизме служит предметом дискуссий; по мнению одних авторов, антидепрессанты способствуют повышению настроения, но не улучшают результаты лечения собственно алкогольной зависимости [57, 59], тогда как другие авторы указывают на благотворное влияние СИОЗС на собственно алкогольную зависимость и, в частности, приводят данные об уменьшении потребления алкоголя под влиянием флувоксамина [62, 63], терапевтический потенциал которого при алкоголизме и связанных с ним расстройствах является предметом многих современных исследований.

Флувоксамин относится к типичным представителям СИОЗС и является мощным антидепрессантом с сильным серотонинергическим влиянием, лежащим в основе его эффективности в лечении различных, в том числе тяжелых, депрессивных состояний. Избирательное анксиолитическое (противотревожное) действие флувоксамина в сочетании с его способностью улучшать сон служит обоснованием преимущественного применения препарата при депрессиях, сопровождающихся тревогой и бессонницей, а также при расстройствах невротического спектра. Считается, что по выраженности анксиолитического действия флувоксамин превосходит сертралин, флуоксетин и пароксетин.

Флувоксамин является первым антидепрессантом не из числа трициклических препаратов, одобренных FDA для лечения обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) в США, первым СИОЗС, рекомендованным той же организацией для лечения ОКР у детей и

подростков в США (в Российской Федерации разрешено применение флувоксамина в лечении ОКР у детей старше 8 лет), первым СИОЗС, разрешенным к применению в Японии для лечения депрессии и социофобии, и первым представителем этого класса, рекомендованным к клиническому применению в Великобритании. Дополнительная терапевтическая ценность флувоксамина определяется его сильным сродством с сигма-рецепторами [74]. Влиянием на сигма-рецепторы определяются нейропротективные свойства флувоксамина и улучшение когнитивных функций при его приеме.

Тропизм к тревоге и бессоннице, отмеченный в ряде исследований, способность уменьшать потребление алкоголя, а также нейропротективное действие позволяют рассматривать флувоксамин в качестве одного из антидепрессантов выбора в лечении алкогольной зависимости.

При использовании в рекомендованных дозах флувоксамин характеризуется сравнительно хорошей переносимостью. Подчеркнем, что флувоксамин не входит в круг антидепрессантов, включающих ипрониазид, фенелзин, нефазодон, имипрамин, амитриптилин, дулоксетин, тразодон, тианептин, агомелатин и бупропион, прием которых ассоциирован с риском лекарственного поражения печени; напротив, наряду с циталопрамом, эсциталопрамом и пароксетином он относится к числу тимоаналептиков с минимальной вероятностью возникновения гепатотоксических эффектов [70].

Свое место в лечении алкогольной зависимости препараты обладающие различными нейротропными эффектами, демонстрирующими в отдельных исследованиях (в том числе опытах на животных) способность облегчать отвыкание от алкоголя и уменьшать его потребление. В перечень этих препаратов входят, мемантин, габапентин, прегабалин и баклофен.

Мемантин является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, а также серотониновых 5-HT₃-рецепторов и никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и, по некоторым данным, превосходит плацебо в смягчении состояний, связанных с отменой алкоголя, подавлении влечения к алкоголю

и способности вызывать уменьшение доз алкоголя при постоянных формах потребления [60].

Антикрэйвинговые эффекты мемантина, возможно, в какой-то мере объясняются тем, что его субъективное действие сходно с таковым у этанола (что, пожалуй, в целом характерно для антагонистов глутамата, в том числе для акампросата и кетамина).

Мемантин препятствует алкогольному повреждению нервной ткани и предотвращает вызванное алкоголем угнетение процессов нейрогенеза у лабораторных животных [64].

Противоалкогольные эффекты габапентина обусловлены подавлением пресинаптических потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов, что приводит к уменьшению высвобождения глутамата из связи с NMDA-рецепторами [60].

Сходным фармакологическим действием обладает прегабалин, продемонстрировавший в отдельных исследованиях превосходство над плацебо в предупреждении рецидивов алкогольной зависимости [65, 66].

Баклофен, являющийся агонистом ГАМКВ-рецепторов, облегчает отвыкание от алкоголя и уменьшает вероятность возобновления его употребления в период ремиссии [67].

Одна из принципиальных особенностей российской наркологии заключается в необоснованно расширенном и далеко выходящем за пределы принятых показаний применении антипсихотиков (нейролептиков) в лечении алкоголизма и других болезней аддиктивного круга.

Принятое в отечественной наркологии применение антипсихотиков с целью лечения «синдрома патологического влечения» к алкоголю и другим ПАВ (данное понятие имеет исключительно внутрirosсийское употребление и не входит в международную научную терминологию) противоречит принципам доказательной медицины и не соответствует мировым подходам к лечению зависимости.

В соответствии с данными метаанализа многочисленных научных исследований, доказательность которых не вызывает сомнений, антипсихотики не в состоянии улучшать, а в ряде случаев даже ухудшают психическое состояние пациентов с алкогольной зависимостью и оказывают неблагоприятное влияние на течение алкоголизма [69].

Наиболее широко среди препаратов для лечения АЗ в РФ представлена группа рацетамов, среди которых наиболее известен пирацетам. По своей химической структуре он близок к ГАМК, по характеру фармакологического действия является с одной стороны нейропротектором, с другой – оказывает сосудистое действие. Как нейропротектор улучшает метаболизм нейронов, т.к. способствует окислительному расщеплению глюкозы, увеличивает объем АТФ, что, в свою очередь, опосредованно ведет к нейтрализации свободных радикалов и препятствует перекисному окислению липидов в мембранах нейронов. Улучшается синаптическая проводимость, оптимизируются кортико-субкортикальные межполушарные связи, устраняется судорожная активность нейронов.

Действие ноотропных средств (как рацетамов, так и других) ограничивается их тонизирующим влиянием исключительно на высшие психические, то есть кортикальные, функции: усиливается самоконтроль, повышается уровень критики. Данный эффект ноотропных препаратов резко отличается от ноотропного действия психостимуляторов типа амфетамина, сочетающегося с психомоторным возбуждением и ослаблением сдерживающих психических механизмов. Смешивание этих явлений часто приводит к неоправданным ограничениям в назначении ноотропных средств.

Ноотропные препараты способствуют восстановлению умственной работоспособности, укреплению памяти и внимания, но вместе с тем – активного торможения. В зависимости от исходного состояния больного, они могут оказывать психотонизирующее, антиастеническое, седативное, эугипническое, антиэпилептическое, собственно ноотропное, мнемотропное, адаптогенное, вазовегетативное, антипаркинсоническое,

антидискинетическое действие, повышают уровень бодрствования и ясность сознания. Рекомендуется применение метаболических средств и средств, воздействующих на церебральное кровообращение. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Предупреждение рецидивов алкоголизма и в тех случаях когда полное воздержание от алкоголя невозможно, поддерживающая терапия алкогольной зависимости, направленная на смягчение тяжести болезни, осуществляются с помощью 3 базисных лекарственных препаратов, рекомендуемых Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): дисульфирама, налтрексона и акампросата.

Действие дисульфирама основывается на подавлении окисления и задержке в организме ацетальдегида как промежуточного метаболита этанола. Возникающие при этом тягостные проявления дисульфирам-алкогольной реакции, или ацетальдегидного синдрома, формируют основу негативного подкрепления (negative reinforcement), способствующего уменьшению или прекращению приема алкоголя. Основным показателем эффективности дисульфирама является уменьшение количества дней, в которые происходит употребление алкоголя (drinking days) [59, 61].

Существенными недостатками дисульфирама является относительно высокая частота побочных явлений, значительный риск осложнений терапии у пожилых лиц и пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями и неудовлетворительная эффективность терапии в отсутствие контроля приема препарата родственниками больных.

Налтрексон, блокируя опиоидные рецепторы, препятствует выбросу эндорфинов в ответ на этаноловые стимулы и последующему высвобождению дофамина, лежащему в основе положительного подкрепления (positive reinforcement), связанного с приемом алкоголя, что позволяет уменьшить тяжесть и продолжительность алкогольного эксцесса. Налтрексон служит дополнением программ психосоциальной поддержки больных алкоголизмом. Считается, что препарат более эффективен при крат-

косрочной терапии алкогольной зависимости; в целом его эффективность рассматривается как сопоставимая с таковой у дисульфирама и превосходящая эффективность акампросата [59].

Акампросат как антагонист NMDA-рецепторов (и, возможно, парциальный агонист ГАМКА-рецепторов) повышает вероятность воздержания от алкоголя и его продолжительность, но, в отличие от дисульфирама, не способствует увеличению числа дней без приема алкоголя. Предполагается, что смягчение алкогольной зависимости под влиянием акампросата, достигается благодаря восстановлению баланса возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии, нарушенного систематическим употреблением алкоголя [61]. Период трезвости даже после прекращения приема акампросата может достигать 1 года, но при этом эффективность лечения резко снижается, если препарат не назначается своевременно - в период алкогольной детоксикации или тотчас после его завершения.

С 2016 г. для патогенетической терапии АЗ в России разрешен препарат налмефен – антагонист μ -опиоидных рецепторов, который кроме выраженного сродства к этим рецепторам, проявляет свойства парциального агониста κ -опиоидных рецепторов. Препятствуя подкрепляющему действию алкоголя, данный препарат предотвращает развитие прайминг-эффекта (priming-effect), лежащего в основе нарушения контроля употребления алкоголя и его чрезмерного потребления зависимыми индивидами [58–61].

К особенностям лечения налмефеном относится возможность его применения при относительно благоприятном течении алкоголизма не продолжительным курсом, а в виде однократного приема в дни, характеризующиеся высоким риском употребления алкоголя после периода воздержания, в расчете на уменьшение дозы спиртных напитков под действием препарата и предотвращение массивного алкогольного эксцесса или запоя.

Данные о патогенезе АЗ в настоящее время активно пополняются. С учетом современных данных о нейрогенезе АЗ синтезировано ряд

соединений аналогов естественных нейротрансмиттеров, потенциально применимых для специфической патогенетической терапии АЗ, однако они пока находятся на ранних этапах исследования. В настоящее время изучается противоалкогольный терапевтический потенциал модафинила, ондансетрона, D-циклосерина, арипипразола и некоторых других препаратов.

В настоящее время имеется ряд новых ОП и ВЛП – транквилизаторов, антидепрессантов, нейролептиков, противосудорожных, ноотропных, антиоксидантных ЛП, которые потенциально могут быть применены при лечении АЗ, но не прошли (по различным причинам) соответствующей процедуры государственной регистрации по данному показанию.

В связи с этим следует отметить, что использование не прошедших регистрацию в РФ или странах ЕАЭС ЛП по показанию лечение АЗ выходит за пределы утвержденных клинических рекомендаций и не имеет достаточного нормативного обоснования для использования в лечебных учреждениях.

3.2 Фармакодинамика и фармакокинетика

3.2.1 Фармакодинамические исследования препаратов, применяемых в терапии алкогольной зависимости

Важной частью подтверждающих регистрационных исследований являются исследования фармакодинамики. В связи с этим следует отдельно остановиться на фармакодинамических особенностях основных препаратов для патогенетического лечения АЗ: дисульфирама, налтрексона и акампросата.

В инструкции по медицинскому применению дисульфирама в разделе фармакодинамика указано, что действие препарата основано на блокаде ацетальдегиддегидрогеназы, которая участвует в метаболизме этилового спирта. Применение ЛП ведет к повышению концентрации метаболита этилового спирта – ацетальдегида, вызывающего отрицательные ощущения (приливы крови к лицу, тошнота, рвота, тахикардия, понижение АД),

которые делают чрезвычайно неприятным употребление алкоголя после приема препарата.

Это приводит к условно-рефлекторному отвращению к вкусу и запаху спиртных напитков.

Интересны фармакодинамические исследования Налтрексона, который является чистым антагонистом опиоидных рецепторов. Конкурентно связывается с опиоидными рецепторами всех типов и предупреждает или устраняет действие как эндогенных опиоидов, так и экзогенных опиоидных препаратов – опиоидных анальгетиков и их суррогатов.

Показано, что наибольшее сродство имеет к μ - и k -рецепторам. Снижает эффект опиоидных анальгетиков (анальгетический, противодиарейный, противокашлевой); устраняет побочные эффекты опиоидов (в т.ч. эндогенных), за исключением симптомов, обусловленных гистаминовой реакцией. В сравнении с налоксоном действует более сильно и длительно. Может вызвать миоз (механизм неизвестен).

Сочетание с опиоидами в больших дозах приводит к повышению высвобождения гистамина с характерной клинической картиной (гиперемия лица, зуд, сыпь). У пациентов с опиоидной зависимостью вызывает приступ абстиненции.

Налтрексон не вызывает дисульфирам-подобные реакции, как в результате употребления опиоидов и этанола. При алкоголизме связывается с опиоидными рецепторами и блокирует эффекты эндорфинов. Снижает потребность в алкоголе и предотвращает рецидивы в течение 6 мес после 12-недельного курса терапии (успех лечения зависит от согласия пациента).

Длительное назначение не вызывает толерантности и зависимости. При одновременном длительном назначении предупреждает развитие физической зависимости к морфину, героину и другим опиоидам. В дозе 50 мг блокирует фармакологические эффекты 25 мг внутривенно введенного героина в течение 24 ч, двойная доза (100 мг) – в течение 48 ч, а 150 мг – в

течение 3 сут. Конкурентная блокада опиоидных рецепторов может быть преодолена введением более высокой дозы опиоидного анальгетика.

Среди особенностей фармакодинамики препаратов для лечения алкогольной зависимости следует отметить, что фармакодинамика ряда препаратов изучена только частично, а понимание механизма действия становится ясным по мере совершенствования представлений о патогенезе.

Так остается до конца не изученной фармакодинамика нейролептика Акампросата. Предполагается, что он действует как антагонист NMDA-рецептора и является аллостерическим модулятором ГАМК_A-рецептора. В отличие от других подобных лекарств, его действие не прямое. Действуя на ГАМК_B-рецептор, он усиливает ГАМК_A-рецептор.

Сила и способ воздействия напрямую зависит от дозы ЛП, полученной организмом. Например, при низких концентрациях акампросат усиливает действие рецепторов, в то время как при высоких – подавляет. Это позволяет применять его при АЗ. Известно, что акампросат усиливает выработку таурина.

При частом употреблении алкоголя у организма вырабатывается толерантность к нему за счет подавления регуляции ГАМК_A рецепторов. При прекращении употребления рецептор становится настолько нечувствительным, что приводит к синдрому физической зависимости. Акампросат усиливает передачу сигналов между рецепторами ГАМК, снижает выброс глутамата, а также защищает культивируемые клетки от эксайтотоксичности при алкогольном абстинентном синдроме. Важным аспектом действия вещества есть также улучшение фазы быстрого сна.

Таким образом, следует отметить, что методологические подходы к проведению фармакокинетических исследований должны совершенствоваться и обновляться в соответствии с современными представлениями о патогенезе АЗ.

3.2.2 Особенности изучения фармакокинетики препаратов для лечения алкогольной зависимости

Еще одним существенным разделом регистрационных исследований являются исследования фармакокинетики ЛП, результаты которых являются ключевыми для понимания особенностей всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств.

Как правило, данные исследования проводятся одними из первых в клинической программе разработки новых лекарств, наряду с оценкой безопасности и переносимости. Особого внимания в связи с этим заслуживают препараты с узким терапевтическим диапазоном, при изучении которых у лиц с АЗ и добровольцев, участвующих в исследованиях, следует помнить о необходимости предварительного проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Каждое новое лекарственное вещество должно быть полностью изучено, в том числе и у пациентов. Для этого изучают фармакокинетику лекарственного средства в целевой группе пациентов. Вместе с тем фармакокинетика лекарственных средств при алкоголизме различаться в зависимости от стадии АЗ, сопутствующих заболеваний, у мужчин и женщин, возраста, что надо учитывать при подборе групп.

Следует особо отметить, что при изучении фармакокинетических параметров у препаратов для лечения АЗ следует обращать внимание на их изменения в зависимости от выраженности печеночной и почечной недостаточности у пациентов принимающих участие в исследованиях.

Большинство психотропных препаратов разрешенных к применению для лечения АЗ, сравнительно быстро абсорбируются преимущественно в проксимальном отделе тонкого кишечника.

На процесс всасывания этих препаратов влияют особенности диеты, в частности, жирные продукты питания богатые холестерином замедляют процесс всасывания и пик концентрации медикамента в крови может из-за

этого несколько варьировать. В среднем пик содержания психотропного препарата в крови появляется в диапазоне 2–5 ч после его приема.

После всасывания препараты поступают в печень, причем их клиренс зависит от особенностей портальной системы, но не от промежуточного метаболизма. Почти все психотропные препараты хорошо связываются с белками клеточной мембраны, особенно с альбумином, а также с другими протеинами (альфа-1-гликопротеин).

Количество связанных с белком фракций свободного препарата, как правило, варьирует от 70 до 99%. Во многом, дальнейшее распространение и скорость поступления к рецепторам определяется их липофильностью. Это позволяет предполагать, что благодаря этому несвязанные препараты быстро проникают через гематоэнцефалический барьер и легко распространяются в нервной ткани головного мозга.

Для понимания особенностей фармакокинетики базисных для лечения АЗ ЛП считаем важным рассмотреть особенности фармакокинетики препаратов дисульфирама, налтрексона и акампросата.

Так после перорального приема всасывание дисульфирама из ЖКТ составляет от 70 до 90%. Он быстро метаболизируется, восстанавливаясь до дитиокарбамата, который сам выводится в виде глюкуронконъюгата или превращается в диэтиламин и сульфид углерода, часть которого (4–53%) выводится через легкие. Максимальный терапевтический эффект достигается через 12 ч после перорального приема и может продолжаться в течение 10–14 сут после прекращения лечения.

Фармакокинетика налтрексона наиболее показательна, и во многом определяется его быстрым всасыванием. Абсорбция налтрексона после приема внутрь – быстрая и почти полная (96%), препарат подвергается кишечно-печеночной циркуляции.

Максимальная концентрация (C_{max}), период полувыведения и общее количество почечной экскреции как для налтрексона, увеличиваются пропорционально увеличению назначаемой дозы налтрексона от 50 до

200 мг. Начало действия – через 1–2 ч. T_{Cmax} препарата и его активного метаболита 6-бета-налтрексола в плазме – 1 ч, после однократного приема 50 мг C_{max} налтрексона – 8,6 нг/мл, C_{max} – 6-бета-налтрексола – 99,3 нг/мл. Распределение Связь с белками плазмы – низкая (21%).

Налтрексон хорошо проникает через гистогематические барьеры. Объем распределения – 1350 л. Биодоступность 5–40%. При длительном применении в дозе 100 мг/сут налтрексон не кумулирует (при этом концентрация 6-бета-налтрексола в плазме достигает 40%).

Метаболизируется налтрексон в печени на 98% с образованием фармакологически активных метаболитов, главный из которых – 6-бетаналтрексол также является антагонистом опиоидов. Другими метаболитами являются – 2-гидрокси-3-метокси-6-бета-налтрексол и 2-гидрокси-3-метокси-налтрексон. Ферменты системы цитохрома P450 не участвуют в метаболизме налтрексона.

Налтрексон и его метаболиты образуют конъюгаты с глюкоронидином. Выведение $T_{1/2}$ налтрексона – 4 ч, 6-бета-налтрексола – 13 ч, что объясняет его способность к кумуляции.

Налтрексон и его метаболиты выводятся преимущественно (53–79%) почками (налтрексон – менее 2%, 6-бета-налтрексол, в том числе в конъюгированной форме – 43%) и с каловыми массами (в незначительных количествах). Общий клиренс – 1,5 л/мин.

Фармакокинетика препарата налтрексон не изменяется у пациентов с легким или умеренно выраженным нарушением функции печени (классы А и В по Чайлд-Пью), таким пациентам коррекции дозы не требуется. Легкая почечная недостаточность (Cl креатинина 50–80 мл/мин) почти не влияет на фармакокинетику препарата налтрексон и необходимость в коррекции дозы препарата отсутствует. В связи с тем, что налтрексон и его первичный метаболит выводятся из организма в основном с мочой, назначать налтрексон пациентам с умеренно выраженной и тяжелой почечной недостаточностью следует с осторожностью. Эффективность применения

налтрексона при алкоголизме и опиоидной зависимости подтверждена клиническими исследованиями класса доказательности 2.

Следует отметить атипичную фармакокинетику акампросата, это связано с тем, что данный препарат не метаболизируется в организме человека. При пероральном приеме абсолютная биодоступность ЛП составляет около 11 %, а при употреблении с пищей биодоступность снижается до 5–8%. В связи с этим данный ЛП следует применять с осторожностью у лиц с почечной недостаточностью. После приема и всасывания акампросат выводится в том же виде через почки. При этом абсорбция и выделение происходят очень медленно. Период полувыведения составляет более 30 ч.

3.2.3 Фармакогенетические исследования

Некоторые исследователи относят АЗ к наследственным заболеваниям, однако следует отметить, что сами по себе гены не определяют, будет ли кто-то алкоголиком или нет. Средовые и социальные факторы, а также взаимодействия генов и окружающей среды составляют важную составляющую часть риска.

Дети, рожденные в семьях у родителей с АЗ, составляют группу высокого риска не только по алкоголизму, но и по ряду других психических, неврологических и соматических нарушений. У этих детей в порядке убывающей частоты встречаются АЗ, расстройства личности, аффективные расстройства (чаще депрессии) [61].

Геномные исследования, проведенные высокоразрешающими методами в поисках «генов алкоголизма», показали, что одного гена, определяющего предрасположенность или устойчивость к этому недугу, нет. В настоящее время установлены полиморфизмы по алкоголь-специфическим генам двух видов: участвующие в метаболизме этанола [63] и в работе нейрональных путей ЦНС, которые включают системы подкрепления (вознаграждения), поведенческого контроля и стрессовой устойчивости [62].

К настоящему времени многими исследованиями, как человека, так и животных доказана роль дофаминовой, серотониновой, глутаматной и других нейромедиаторных систем в отношении предрасположенности к АЗ.

Исследования полиморфизмов различных генов (DRD2, COMT, MAOA, GABRA2, 5HTT, NPY, BDNF) показали достоверные ассоциации с АЗ [57].

Индивидуальная нейроорганизация и особенности функционирования ЦНС являются во многом определяющими факторами в предрасположенности к формированию АЗ.

В этих механизмах задействованы гены нейрпептида Y (NPY), нейротропного фактора мозга (BDNF), регулируемого белка цитоскелета (Arc) и кортикотропинрелизинг гормона (CRH). Эти гены ассоциированы с фактором транскрипции CREB (цАМФ – циклический аденозинмонофосфатсвязывающий белок), активация которого, как предполагается, лежит в основе механизмов АЗ [57].

Исследования с использованием банка тканей мозга умерших, позволили идентифицировать «алкоголь-чувствительные» гены в различных отделах головного мозга [64]. Выявлено более 4000 генов-мишеней, задействованных в работе верхних отделов коры головного мозга. Для 163 генов обнаружено изменение их экспрессии. Подавление регуляции экспрессии отмечено и для генов миелина, а также генов, вовлеченных в транспорт белков, организацию цитоскелета, рециркуляцию плазматической мембраны, распределение белков, синаптогенез и синаптическую пластичность [70].

Употребление алкоголя может приводить к дифференциальной экспрессии генов, задействованных в кальциевом, цАМФ и тироидном сигнальных путях. Многочисленные изменения на уровне транскрипции обнаружены в генах идеаторной и моторной коры.

Значительное алкоголь-индуцированное репрограммирование генной экспрессии в верхних отделах коры головного мозга происходит в генах,

вовлеченных не только в миелинизацию и нейрогенез, но и в генах, связанных с убиквитинированием, апоптозом, клеточной адгезией и нейродегенеративными заболеваниями, что говорит о связи между алкоголизмом и другими нейродегенеративными состояниями [64].

На сегодняшний день ученые изучают, как гены могут влиять на эффективность лечения алкоголизма. Исследования показали, что больные АЗ с изменениями в определенном гене позитивно реагируют на лечение, в то время как исследуемые у которых не обнаруживаются специфических генов заболевания отклика на лечение не дают.

Современные подходы к изучению сложной мозаичной генетической природы предрасположенности к АЗ, сочетающие возможности развивающейся геномики и понимания различных эндотипов болезни, позволяют разрабатывать не только индивидуальные предиктивные меры, препятствующие развитию недуга, а также индивидуальные пути его лечения.

Более полное понимание того, как гены влияют на результаты лечения, призвано помочь разработке новых ЛП для лечения АЗ на основе современных генетических транскрипционных ДНК и РНК платформ, применение которых может существенно повысить возможности фармакотерапии.

Фармакогенетические исследования имеют определенное значение в комплексе регистрационных доклинических и клинических исследований. Так при организации клинических исследований психотропных средств у всех участников исследования целесообразно определение полиморфизмов гена CYP2D6 (аллельные варианты CYP2D6*4, CYP2D6*10, копии функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2) для снижения риска развития нежелательных реакций.

Кроме того, данное исследование позволит повысить достоверность исследований, дополнить индивидуальный генетический паспорт

участников исследований и осуществлять в последующем персонализированный подбор доз и средств фармакотерапии.

3.3 Оценка эффективности

3.3.1 Общие рекомендации по планированию клинических исследований

Высокая социальная значимость проблем связанных с фармакотерапией АЗ определяет необходимость совершенствования методологической базы по организации и проведению доклинических и клинических исследований новых и ВЛП препаратов, и ее соответствие современному уровню развития науки и техники.

При этом необходимо, чтобы требования регуляторных органов к необходимому комплексу регистрационных исследований были гармонизированы с международными подходами, регламентировались своевременно обновляемой нормативно-правовой документацией, а их стратегия и дизайн определялись современными руководствами по организации и проведению доклинических и клинических исследований.

Важной составляющей частью регистрационных исследований является соблюдение протоколов и стандартов, определяющих требования к дизайну методам оценки эффективности и безопасности, объем , продолжительность, перечень документов необходимых для формирования регистрационного досье для регистрации ЛП.

В настоящее время в основу методических подходов к проведению регистрационных исследований в странах ЕАЭС положена система нормативных положений принятых в Европейском Союзе. При создании документации регламентирующей требования к протоколам исследований ее положения были использованы качестве основополагающих.

Для регистрации ЛП необходимо формирование регистрационного досье, которое в настоящее время состоит из пяти базовых модулей.

При государственной регистрации ЛП комплекс регистрационных исследований определялся требованиями стандартными для группы препаратов к которой относится данный ОП или ВЛП в соответствии с решением Евразийской экономической комиссии № 78 от 03.11.2016 г. «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

Система обеспечения качества ЛП должна учитывать все факторы, определяющие его при фармацевтическом производстве: персонал, инфраструктура, производственная среда, технологии, процедуры сырья, материалы и прочее.

Система обеспечения качества включает все вопросы, влияющие на качество продукции. Это совокупность организационных мер, принимаемых для гарантии соответствия качества ЛС их назначению. Управление качеством включает разработку и поддержание действующей ФСК с обязательным соблюдением правил «Надлежащей производственной практики GMP». Согласно стандарту, принятому в Российской Федерации (приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств», глава 1, пункт 5).

При регистрации новых воспроизведенных препаратов (ВЛП) по показанию АЗ необходимо учитывать принципы соответствия ВЛП референтным (РП) и/или оригинальным (ОП) согласно Федеральному закону от 27.12.2019 № 475-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ.

Соответствие ВЛП и РП и/или оригинальных ОП основывается на трех важнейших компонентах, обозначаемых как фармацевтическая, фармакокинетическая (биоэквивалентность) и терапевтическая эквивалентность.

При этом показатели фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности являются обязательными, но не достаточными условиями

терапевтической эквивалентности, для доказательства которой необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

Важным условием регистрации ВЛП является эквивалентность и сопоставимость состава вспомогательных веществ лекарственного препарата для медицинского применения, соответствие производителя лекарственного средства требованиям правил надлежащей производственной практики.

Учитывая многообразие фармацевтических групп препаратов, которые нашли применение при алкогольной зависимости методологические подходы к проведению 0–II фазы исследований (фармакокинетических параметров, периода полувыведения, биодоступности, токсичности, первичной оценки возможной эффективности, подбора доз и оценке безопасности) в настоящее время соответствуют комплексу мероприятий обязательных для проведения исследований в данной фармакологической группе [61].

Доклинические исследования занимают важное место в ходе разработки и изучения лекарственных средств кандидатов для лечения алкогольной зависимости. В регистрационном досье в формате Общего технического документа (CTD) отчеты об этих исследованиях приводят в специальном модуле.

При организации доклинических исследований препаратов для лечения алкоголизма особое внимание следует уделять комплексу доклинических исследований на животных, необходимых для получения достоверной информации о токсичности и фармакокинетических свойствах ЛП.

Для проведения токсикологических исследований новых препаратов - кандидатов для патогенетической терапии АЗ перспективно изучение их потенциальной гепатотоксичности и нефротоксичности на моделях клеточных культур.

В регистрационном досье в обязательном порядке должны быть представлены материалы, объясняющие механизм действия ЛП, и его специфическую активность при АЗ.

При исследовании новых ЛП для лечения АЗ в материалы исследований должны быть включены данные по исследованиям возможных взаимодействий с этанолом и другими психотропными веществами.

Исследования дозового ответа следует проводить в плацебо-контролируемой, параллельной группе, двойной слепой, рандомизированной, фиксированной дозе, используя, по крайней мере, три дозы, чтобы установить нижний предел диапазона эффективных доз и оптимальную дозу. Кроме того, важным для подбора дозы может быть контрольное изучение фармакокинетики препарата при печеночной недостаточности.

Исследования фармакокинетики препаратов, применяемых для лечения АЗ, следует проводить в соответствии с руководством по фармакокинетическим исследованиям у человека.

Принято рассматривать два основных варианта проведения клинических исследований: для снижения патологических последствий для организма от приема алкоголя и для профилактики рецидивов с целью достижения полного воздержания от употребления алкоголя.

Данные варианты несколько различаются по методологическим подходам. Так при проведении исследований препаратов для снижения вредных последствий употребления алкоголя детоксикации не проводят, а при исследованиях по профилактике рецидивов АЗ все пациенты должны воздерживаться от употребления алкоголя и быть полностью детоксицированы.

Определение того, что будет считаться клиническим результатом (исходом) заранее определяет протокол исследования. Эти исходы обозначают как первичные и вторичные конечные точки. Первичная конечная точка (primary end-point - ПКТ) – заранее отраженный в протоколе исследования вариант исхода.

Наиболее значимый статистический анализ предполагает выбор более объективных вариантов исходов. Все эти ПКТ могут комбинироваться в

самых разных вариантах в комбинированную конечную точку (или комбинация вариантов ПКТ).

В исследовании препаратов для лечения АЗ часто объединяют исходы разной степени значимости. Особую значимость для РКИ при исследовании препаратов для лечения АЗ имеют комбинированные варианты анализа вторичных конечных точек, что позволяет повысить число больных, достигших конечного результата (и одновременно позволяет снизить количество больных, включенных в КИ) [75].

В основу современных методологических подходов к стратификации групп при проведении клинических исследований препаратов для лечения АЗ взяты основные положения действующих рекомендаций ЕМА и FDA, согласно которым принято стратифицировать испытуемых в соответствии уровнем выраженности АЗ.

В качестве вторичных конечных точек при проведении исследований препаратов для лечения АЗ – рекомендуется интегративный анализ данных клинических наблюдений, психодиагностических тестов и лабораторных показателей .

Особое внимание следует обратить на то, что регистрационные клинические исследования должны быть рандомизированными, двойными слепыми, параллельными и плацебо - контролируемые для демонстрации превосходства по сравнению с плацебо. При этом для всех психотропных препаратов рекомендуется обоснование выбора доз ЛП на основании доказательств эффективности последнего.

В протоколе исследования должен быть отражен детальный план проведения клинического исследования. В нем указывается объем и продолжительность исследования, критерии включения и исключения участников, расписание приема препаратов, перечень и расписание обследований и анализов, которые должен пройти и сдать исследуемый.

Далее протокол в обязательном порядке должен пройти этическую экспертизу и получить одобрение регламентирующего учреждения. В ходе

исследования с комитетом по этике должны согласовываться все изменения в протоколе, а также в документах, которые предназначены для пациентов.

3.3.2 Характеристики субъектов и определение популяции

Отбор субъектов для исследования. Критерии включения/исключения. Дополнительные критерии.

Количество исследуемых определяется для каждого препарата индивидуально и зависит от фармацевтической группы, предполагаемых механизмов действия и целевых показателей применения в лечении АЗ. Данный критерий анализируется этическим комитетом и утверждается вместе с протоколом проведения.

Всем пациентам отобранным для участия в клинических исследованиях препаратов для лечения АЗ рекомендуется пройти скрининг с помощью валидированных тестов: теста AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test* - тест идентификации расстройств организма от употребления алкоголя), опросника тяжести алкогольной зависимости SADQ (*Severity of Alcohol Dependence Questionnaire*), шкал алкогольной зависимости ADS (*Alcohol Dependence Scale*), индекса тяжести алкогольной зависимости ASI (*Addiction Severity Index*) [88].

Следует отметить, что представленные выше тесты, при их использовании в отечественных исследованиях нуждаются в специализированном переводе. Целесообразно создание адаптированных компьютеризированных версий данных тестов и их русскоязычных модификаций актуальных для стран ЕАЭС.

Данные исследования проводятся для оценки степени патологических изменений организма, обусловленными употреблением алкоголя, и уточнения соответствия диагностическим критериям АЗ - DSM -5.

Для установления начальной эффективности препарата необходимо проведение активной терапии в течение 3–6 месяцев, за этим периодом должна следовать достаточно длительная рандомизированная фаза отмены

препарата с целью изучения возможного феномена рикошета. На этом этапе также должна быть продемонстрировано поддержание эффекта.

В дизайне клинических исследований по профилактике рецидивов АЗ должны быть четко прописаны критерии детоксикации организма, а сама детоксикация проведена непосредственно после рандомизации пациентов по степени выраженности АЗ и установления общего уровня потребления алкоголя на исходном этапе за определенный временной промежуток.

При подборе групп у всех пациентов должны быть выяснены количество и продолжительность предыдущих попыток абстиненции, характер и продолжительность фармакотерапии для прекращения употребления алкоголя. Если в исследование включена смешанная популяция (т. е. пациенты с предшествующим лечением и без него), то эти данные должны быть отражены и учтены при анализе полученных результатов.

Для того, чтобы обеспечить корректную трактовку эффектов, оказываемых исследуемым препаратом, из исследований должны быть исключены пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Если в исследование все-таки включают пациентов с сопутствующей патологией, то в карте указывается информация о ней и дается сноска, что исследуемый препарат, не оказывает влияния на течение данного заболевания.

У людей с АЗ часто встречается сопутствующая психическая патология (аффективные и тревожные расстройства, психотические расстройства, посттравматические расстройства, расстройства личности), данные личностные расстройства необходимо определять и оценивать с помощью комплексной медико - психологической и психиатрической экспертизы, фиксировать в карте с указанием степени выраженности наряду с соматическими заболеваниями [84].

Пациенты с тяжелыми сопутствующими психическими заболеваниями (например, шизофрения, серьезное депрессивное расстройство или тяжелые тревожные расстройства), а также с другими расстройствами, связанными с

употреблением психоактивных веществ (за исключением злоупотребления никотином), должны быть исключены из исследования.

Исследования у пациентов с АЗ с сопутствующими психическими заболеваниями могут быть проведены после подтверждения эффекта препарата.

Использование других лекарственных препаратов во время исследований должно согласовываться с врачом - исследователем и заноситься в карту испытуемого, при этом должны учитываться возможные межлекарственные взаимодействия.

К участию в исследованиях не допускают лиц, принимающих психотропные препараты на постоянной основе. Исключение может быть сделано только для препаратов, которые используются в острой фазе детоксикации на первоначальном этапе.

При анализе досье следует обращать внимание и на наличие данных о переносимости препарата у пациентов с печеночной дисфункцией, проведение данных исследований важно если препарат метаболизируется печеночными ферментами.

Карты всех испытуемых в обязательном порядке должны отражать следующие аспекты:

- демографические особенности (возраст, пол, этническая принадлежность, социально-экономические факторы);
- возраст начала употребления алкоголя (раннее начало или позднее начало);
- количество лет значительного употребления алкоголя;
- возраст начала АЗ;
- характер АЗ, как эпизодической, так и хронической;
- уровень тяжести АЗ, определенный с помощью валидированных тестов;
- оценочные шкалы тяжести патологического влечения к алкоголю;

- оценка употребления алкоголя с помощью специализированных валидированных тестов;
- история предыдущих попыток воздержания (включая продолжительность предыдущего воздержания) с детализацией фармакотерапии;
- масса тела;
- общий медицинский, неврологический и психиатрический анамнез и обследование, а также последствия алкогольной зависимости для когнитивного, поведенческого и физиологического функционирования пациента;
- валидированный структурированный или полуструктурированный психиатрический диагностический анализ;
- случаи алкоголизма и социально экономический статус в семье;
- исходная тяжесть по Шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) ;
- скрининг крови, дыхания или мочи на наличие алкоголя (и метаболитов алкоголя, если они подтверждены);
- уровень карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT) и других более специфических маркеров потребления алкоголя;
- анализ мочи на наличие запрещенных наркотических веществ;

В качестве дополнительных характеристик могут быть использованы показатели качества жизни; общий балл здоровья; анамнез абстинентных синдромов; отражение динамики соматического, неврологического и психического статуса; результаты прочих специализированных и психодиагностических тестов.

3.3.3 Исследования II фазы и подтверждающие исследования. Методы оценки эффективности. Определение основных конечных точек и

вторичных конечных точек. Подбор схемы терапии для исследования. Продолжительность подтверждающих исследований

Универсального доказательного метода проверки состояния продолжающегося воздержания у пациента с АЗ нет. Принято для осуществлять интегративный комплексный анализ субъективных и объективных показателей.

Для повышения достоверности исследований эффективности фармакотерапии АЗ врачам - исследователям рекомендуется комплексно анализировать информацию получаемую из электронных дневников пациента, данные наблюдений за соматическим, неврологическим и психическим статусом, оценочных шкал, психодиагностических тестов, исследований специфических биохимических маркеров на предмет корреляции данных.

В качестве критериев эффективности в протоколе исследований фиксируются результаты динамической оценки состояния по специализированным и неспецифическим валидированным тестам и шкалам. При этом ЕМА рекомендуется фиксация уровня тяжести алкогольной зависимости с помощью самоотчета, оценка по шкале Йеля-Брауна для обсессивно-компульсивного расстройства (Y-BOC, «Yele-Braun obsessive-compulsive scale»), тестов для определения выраженности аддикций, визуально аналоговых шкал.

В РФ при проведении подобных исследований часто используется клиническая шкала оценка патологического влечения к алкоголю В.Б. Альтшулера [59].

FDA дополнительно рекомендует для проведения клинических испытаний препаратов для лечения АЗ использовать шкалу CGI (Clinical global impression scale) и опросник SF-36 (*The Short Form-36*).

Рекомендуется при каждом визите фиксировать результаты объективного контроля за содержанием в биологических жидкостях продуктов метаболизма этанола. В качестве значимых критериев оценки

эффективности препаратов для лечения АЗ с целью полного воздержания от приема алкоголя следует отражать в протоколе показатели уровня следующих биохимических маркеров (по сравнению с исходными) : гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), карбогидрат-дефицитный трансферрина (CDT), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Следует отметить, что в настоящее время появились новые высокоспецифичные маркеры - основанные на количественном определении метаболитов этанола (альдегида, сальсоинола), которые могут существенно повысить достоверность клинических исследований.

При этом интегративная оценка данных субъективных и объективных исследований должна проводиться систематически, с использованием IT технологий и возможностей мобильной медицины (желательно выходить на связь 1- 2 раза в неделю), а визиты пациента назначаться не реже одного в две недели, а при долгосрочном наблюдении – не реже одного - двух в месяц.

При выявлении отсутствия корреляции оценочных данных следует назначить дополнительные визиты, установить причинно-следственные связи, усилить контроль за испытуемым, оценить критичность нарушений протокола. В случае выявления грубых нарушений следует исключить пациента из исследования. Все предпринятые действия и их мотивацию следует отразить в карте наблюдения и протоколе исследования.

Для того чтобы свести к минимуму нарушения комплаенса (плохую приверженность лечению, самовольное прекращения лечения) которые часто приводят к снижению достоверности исследований, следует усилить партнерское взаимодействие с социально значимыми для пациента лицами , а в случае стационарного наблюдения принять меры к ужесточению контроля медперсонала за приемом препарата.

При оценке эффективности фармакотерапии следует учитывать результаты регулярных исследований биомаркеров. Контроль за содержанием в биологических жидкостях психоактивных веществ и метаболитов этанола рекомендуется осуществлять во время визитов, в том

числе инициированных врачом-исследователем. Контроль биомаркеров возможен как при помощи стационарных анализаторов так и с использованием и портативных алкомаркеров и алкотестеров для качественного и количественного определения. Данные динамического скринингового контроля биомаркеров способствуют повышению достоверности исследований.

В случае отказа участника исследования от приема препарата причины прекращения лечения должны быть проанализированы на предмет выявления НЯ и внесены в карту наблюдения и протокол. Данные по испытуемому должны быть включены в статистику при анализе эффективности и безопасности тестируемых лекарственных ЛП.

Значительное снижение алкогольной зависимости по сравнению с плацебо в исследованиях после активного лечения в течение 3х месяцев, можно продемонстрировать используя общую частоту абстиненции или переменные, указывающие на снижение употребления алкоголя в качестве основного критерия исхода.

При оценке эффективности препаратов, действие которых направлено на выявление клинически значимого уменьшения потребления алкоголя рекомендуется проведение клинического исследования в течение 6 месяцев (у первичных респондентов) и более длительного периода времени в случае рецидива употребления алкоголя.

В случае возникновения необходимости в продолжении активного лечения рекомендуется проводить данные исследования по расширенному протоколу, с последующей двойной слепой плацебо-контролируемой активной фазой лечения до 12-15 месяцев после рандомизации.

При оценке эффективности фармакотерапии АЗ следует помнить, что основой лечения расстройств, связанных с употреблением алкоголя, является сочетанное применение ЛП и психосоциальных вмешательств. Поэтому в ходе испытаний препаратов от АЗ психосоциальные вмешательства должны быть продолжены.

При этом в протоколе исследования важно показать, что наблюдаемые в ходе исследований эффекты связаны именно с конкретным фармакологическим лечением. Для этого вид психосоциального вмешательства должен быть проспективно указан, стандартизирован и обладать доказанной эффективностью.

Продолжительность активного периода лечения регистрационных подтверждающих исследований III этапа клинической разработки значительно зависит от времени наступления любого лечебного эффекта и способа действия нового препарата, как и определяется фармакодинамическими особенностями препарата.

Значительное снижение зависимости по сравнению с плацебо в исследованиях алкогольной зависимости после активного лечения в течение 3-6 месяцев, можно продемонстрировать используя общую частоту абстиненции или переменные, указывающие на снижение потребления алкоголя в качестве основного критерия исхода.

Если действие исследуемого препарата направлено только на достижение клинически значимого снижения количества употребления алкоголя, эффективность может выражаться в изменении уровня общего потребления алкоголя по отношению к исходному в определенный промежуток времени, а также уменьшении количества дней интенсивного употребления алкоголя (в количестве >60 г чистого алкоголя в день у мужчин и >40 г у женщин). И то, и другое могут считаться первичными переменными, поскольку связаны со специфическими рисками употребления алкоголя, такими как острые сердечно-сосудистые исходы или несчастные случаи. Для доказательства эффективности лекарственного препарата в этом случае следует продемонстрировать клинически значимую разницу по сравнению с плацебо.

Рекомендуется и фиксировать ряд значимых в плане оценки эффективности событий: случаи потребления алкоголя; сведения о соблюдении комплаенса; отношение к потреблению алкоголя при

возникновении рецидива; общее потребление алкоголя в месяц; среднесуточное потребление алкоголя и продолжительность употребления с момента первого рецидива; совокупную продолжительность воздержания; изменение к базовому уровню количества дней воздержания; субъективные изменения исходного уровня физических, когнитивных и психических функций; влияние лечения на социальную и семейную жизнь.

Оценка эффективности комплексного АЗ лечения проводится, исходя из темпа клинической динамики психопатологических, соматовегетативных и неврологических нарушений. При проведении III фазы клинических исследований, критерии эффективности определяются в том числе восстановлением и стабилизацией жизненно-важных функций, процентом удержания участников исследования в лечебной программе, с получением их согласия на продолжение лечения алкогольной зависимости.

Сроки лечения при проведении подтверждающих исследований III фазы значительно зависят от времени наступления указанного в протоколе эффекта, технических деталей исследования и способа действия нового препарата. При этом в протоколе исследования необходимо указать вид стандартизованного психосоциального вмешательства обладающего доказанной эффективностью, применявшегося в процессе лечения.

В качестве дополнительного критерия для оценки эффективности лечения может фиксироваться достижение результата на индивидуальном уровне. Это может быть сделано путем выделения доли испытуемых с 50, 70 и 90% снижением потребления алкоголя, а также путем определения доли пациентов, достигших поддерживаемого воздержания.

3.3.4 Исследования в особых группах пациентов

При подборе и стратификации групп при создании дизайна клинического исследования препаратов для лечения АЗ (с целью объективизации данных) необходимо учитывать особенности протекания

алкоголизма в различных возрастных группах и гендерные различия участников исследования [78].

Исследования у детей не считаются необходимыми, так как АЗ не является проблемой в этой возрастной группе. Употребление алкоголя и даже злоупотребление им могут иметь место в детском возрасте, но данное явление (исходя из этических норм) не может являться объектом исследования.

Употребление алкоголя подростками (возраст 14-18 лет) в целом является ведущим фактором риска преждевременной смерти из-за связанных с алкоголем несчастных случаев, насилия и самоубийств.

Поскольку алкогольная зависимость развивается в течение многих лет хронического злоупотребления алкоголем, она редко возникает у подростков. Тем не менее, растет число подростков с расстройствами употребления алкоголя и снижается возраст первого употребления алкоголя. Таким образом, есть вероятность увеличения численности подростков, зависимых от алкоголя.

Из-за низкой распространенности пациентов этой возрастной группы среди пациентов с АЗ, включение подростков в исследования фазы III ограничивается 1-5%.

Злоупотребление алкоголем у пожилых люди (в возрасте 65 лет и старше) в сочетании с употреблением психотропных препаратов является особенностью у пожилых людей обоих полов. Особого внимания заслуживает проблема соотношения вред/ожидаемая польза от лечения АЗ, При включении пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, в группы исследования следует помнить что некоторые ЛП могут усиливать повреждение органов алкоголем.

Основными аспектами, подлежащими исследованию в этой популяции, являются: 1) фармакокинетический профиль, релевантный в качестве руководства для корректировки дозы; 2) безопасность с акцентом на

лекарственные взаимодействия и влияние на сердечно-сосудистую и нервную систему.

Включение пожилых людей в исследования фазы III возможно, но как правило ограничено 5-10%.

Повышенного внимания заслуживают женщины, которые более уязвимы к токсическому воздействию алкоголя из-за меньшего количества воды в организме и более низкой активности желудочной алкогольдегидрогеназы. У женщин-алкоголиков в два раза чаще, чем у мужчин наблюдаются депрессивные и тревожные расстройства. Кроме того, беременность является показанием к отводу от дальнейшего участия в исследованиях препаратов для лечения АЗ.

Течение заболевания у женщин характеризуется более быстрым развитием АЗ, чем у мужчин, более высоким риском развития заболеваний, связанных с употреблением алкоголя и большей частотой дополнительных злоупотреблений психоактивными веществами. Таким образом, в клинических исследованиях АЗ должно быть проведено разделение пациентов в группы по половому признаку [78]. В любом случае число включенных женщин должно отражать распространенность АЗ среди женщин в общей популяции.

Включение женщин в подтверждающие исследования фазы III обязательно, чаще это от 20 до 40% испытуемых. При этом фармакокинетические данные должны быть собраны и проанализированы отдельно у женщин и мужчин.

3.4 Оценка клинической безопасности препаратов для лечения алкогольной зависимости. Изучение профиля безопасности препаратов для лечения алкогольной зависимости. Долгосрочная оценка безопасности препаратов для лечения алкогольной зависимости

Современные методологические подходы к комплексу доклинических и клинических исследований по оценке безопасности применения препаратов

для лечения АЗ во многом определяются их механизмом действия, фармакологической группой, целевыми показаниями и продолжительностью применения.

Затрудняет определение необходимого комплекса исследований ряда препаратов кандидатов не полное понимание их механизма действия и фармакодинамики. Вызывают трудности у исследователей вопросы оценки проникновения препарата через гемоянцфалический, потенциалы воздействия на нейромедиаторные и нейротрансмитерные системы, динамической нейротоксичности.

Существенную помощь при определении необходимых исследований может дать понимание механизма действия испытуемого препарата, который становится ясным по мере совершенствования научных представлений о нейробиохимии и патогенезе АЗ.

Следует отметить, что при анализе фармакологических свойств препарата, потенциально применимого для лечения АЗ, необходимо учитывать тот факт, что неблагоприятные эффекты препаратов с высокой избирательностью более предсказуемы. ЛП с низкой селективностью могут вызывать вторичные фармакодинамические эффекты и требуют проведения дополнительных исследований в плане безопасности.

Необходимо учитывать возможность усиливающего аддитивного потенциала зависимости тестируемого препарата для исключения «переключения» или «включения» в патологическую зависимость.

Для оценки безопасности фармакотерапии ЛП для лечения АЗ при проведении клинических исследований рекомендуется использовать шкалу оценки побочного действия UKU (Side-Effect Rating Scale). При этом в РФ возможно использование сокращенных и русифицированных версий UKU, отражающих основные побочные эффекты терапии, с вариантами оценки: отсутствие (0 баллов), легкие (1 балл), умеренные (2 балла) и выраженные (3 балла) проявления. Обязателен контроль пациентов с целью выявления суицидальных намерений и попыток самоубийства.

На наш взгляд необходимо проведение дополнительного исследования фармакокинетики ЛП для лечения АЗ в соответствии с руководством по фармакокинетическим исследованиям у человека при печеночной недостаточности, так как это состояние очень часто встречается у пациентов, зависимых от алкоголя.

В протоколе II фазы регистрационных исследований ЛП для лечения АЗ обязательно наличие данных о взаимодействии препарата с алкоголем, поскольку на последующих фазах возможно употребление алкоголя испытуемыми в случае рецидива во время активного лечения или во время проведения испытаний по снижению вредного воздействия алкоголя на организм.

При проведении III фазы клинических исследований перед исследователями стоят задачи подтверждения терапевтического эффекта ЛС, и контроля его безопасности. При этом в протоколе исследования важно проанализировать все имевшие место во время исследований НЯ и их связь с приемом препарата, а также указать вид психосоциального и/или иного вмешательства, применявшегося в процессе лечения.

Для предварительного мониторинга безопасности ВЛП при АЗ возможен мониторинг данных VigiBase и базы данных «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор» по вопросам НР, так как он позволяет судить о профиле лекарственной безопасности РП. Информация о имевших место в процессе исследований подлежит регистрации в установленном порядке.

При выявлении НР и/или фармакорезистентности у пациентов в ходе клинического исследования показано проведение дополнительных, (если ЛП метаболизируется с участием печеночных ферментов) фармакогенетических исследований у испытуемых на предмет выявления полиморфизмов генов по цитохромам P450 и специфичных для АЗ врожденных ферментопатий.

Заключение

Планирование клинические исследования препаратов, применяемых при терапии АЗ, следует проводить с учетом классификации заболевания, существенно изменившейся за последние годы. Дизайн клинического исследования должен учитывать специфику, механизм действия разрабатываемых препаратов и особенности целевой популяции. Результаты анализа дизайнов клинических исследований препаратов, применяемых для лечения АЗ, а также международных рекомендаций показали, что критерии эффективности препаратов охватывают широкий спектр характеристик и существенным образом связаны с оценкой функционального состояния пациентов. Особое внимание следует уделять сопутствующей терапии и активной терапии в группе сравнения.

Глава 4 Доклиническая и клиническая разработка препаратов, применяемых для лечения вирусных гепатитов

Исполнители: канд. мед. наук Губенко А.И., Шукшина Г.В., Муравьева А.И.

Введение

Возбудителем хронического вирусного гепатита С (ХВГС) является вирус гепатита С (ВГС). ВГС – одна из наиболее распространенных инфекционных причин хронических заболеваний печени. ВГС представляет собой РНК-вирус из семейства *Flaviviridae*, рода *Hepacivirus*. Вирус состоит из нуклеокапсида, состоящего из ядерного белка (НСVсAg), одноцепочечной РНК, и белково-липидной оболочки, содержащей аполипопротеин Е (апоЕ) человека и вирусные белки Е1 и Е2. Вирусный геном кодирует 10 белков, среди которых апоЕ, Е1 и Е2 относятся к структурным белкам, а белки р7, NS2, NS3, NS4А, NS4В, NS5А и NS5В к неструктурным [89, 90]. Структурные белки входят в состав зрелых внеклеточных вирионов и выполняют ряд важных функций. Они защищают нуклеиновую кислоту от внешнего повреждения, взаимодействуют с мембранами чувствительных клеток, обеспечивают проникновения вируса в клетку. Неструктурные белки не входят в состав зрелых вирионов, а образуются во время их репродукции. Неструктурные белки обеспечивают регуляцию экспрессии вирусного генома и являются предшественниками вирусных белков, способных подавлять клеточный биосинтез [90, 91].

При культивировании клеток, выделенных из тканей пациентов, а также в экспериментах по инфицированию ВГС клеточных линий был отмечен крайне низкий уровень репликации ВГС. Такие клеточные культуры характеризовались низкой воспроизводимостью и малым периодом репликации вируса. В связи с этим долгое время не было экспериментальной клеточной системы для изучения ВГС. В 1999 г. был получен субгеномный (кодирующий только неструктурные белки) РНК репликон ВГС, способный реплицироваться в культурах клеток. Искусственный вирусный репликон

является удобной модельной системой для изучения действия препаратов для лечения гепатита С и на данный момент является единственной доступной [92, 93, 94].

ВГС характеризуется значительной генетической вариабельностью. Данный РНК вирус имеет полиморфные участки (т.е. разные нуклеотидные последовательности), что приводит к необходимости классифицировать вирус на ГТ и субтипы, каждый из которых имеет разную чувствительности к препаратам противовирусной терапии [95]. Выделяют 8 генотипов (ГТ), которые обозначаются арабскими цифрами от 1 до 8, и десятки субтипов, которые обозначаются латинскими буквами. У инфицированных ВГС могут появляться новые варианты вируса, для обозначения которых используется термин «квазивид». Наибольшее клиническое значение имеют субтипы ГТ 1: а и в. Различия в последовательностях ГТ и субтипов составляют приблизительно 30% и 20% соответственно. Эталонным методом определения ГТ и подтипа ВГС, а также методом анализа ГТ на резистентность является секвенирование - экспериментальный метод определения последовательности расположения нуклеотидов в полинуклеотиде [96].

ХВГС – хроническое воспалительное заболевание в течение более 6 месяцев с преимущественным поражением ткани печени вследствие инфицирования ВГС, которое может привести к тяжелым последствиям – циррозу (ЦП), раку печени (гепатоцеллюлярной карциноме, ГЦК), которые в свою очередь являются частой причиной пересадки печени и летального исхода [97]. По оценочным данным в мире у 1% населения выявляются антитела к ВГС, среди которых 2/3 хронически инфицированы. Критерием излечения ХВГС является устойчивый вирусологический ответ, который характеризуется элиминацией вируса гепатита С из организма и отсутствием определяемого уровня вируса гепатита С в крови.

Первые схемы лечения ХВГС включали препараты интерферона альфа, эффективность действия которых, варьировала в пределах 30-40%.

Разработка препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), влияющих на определенные этапы жизненного цикла ВГС за счет подавления функции белков вируса [98], позволила добиться элиминации вируса гепатита С более чем у 95% пациентов. Общепринята классификация ПППД по действию на неструктурные белки ВГС:

- ингибиторы протеазы NS3/4A;
- ингибиторы NS5A репликативного комплекса;
- нуклеозидные ингибиторы NS5B полимеразы;
- ненуклеозидные ингибиторы NS5B полимеразы [99].

В данной части руководства обсуждаются особенности проведения доклинических и клинических исследований ПППД. Приведенные рекомендации представляют собой адаптацию документов и руководств ведущих регуляторов ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам) и FDA (Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств) и отражают современные международные регуляторные требования к разработке новых препаратов ПППД. Общие рекомендации данного документа в большинстве случаев могут быть применимы для оценки всех вышеуказанных классов ПППД.

Представлены подходы к формированию досье ПППД в рамках первоначальной заявки на получение разрешения на проведение клинических исследований, позволяющие провести должную оценку отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата. Описана стратегия программы разработки ПППД, регуляторные требования к объему и качеству данных по эффективности и безопасности, необходимых для последующей регистрации исследуемого препарата.

Задача данной части руководства – формирование рекомендаций и общих требований к экспертной оценке доклинических и клинических исследований ПППД.

4.1 Фармакодинамика и фармакокинетика

4.1.1 Доклинические вирусологические исследования

Программа доклинической разработки должна включать следующие исследования:

1. Изучение механизма действия нового ПППД. Для этого проводится оценка эффективности препарата на соответствующих стадиях жизненного цикла ВГС. Изучение механизма действия должно включать меры контроля направленные на оценку специфичности действия на ВГС, которые могут включать оценку действия на целевые неструктурные белки ВГС, родственные им белки организма-хозяина или другие вирусы.

2. Определение противовирусной активности (IC₅₀) препарата в культуре клеток и предварительное определение эффективной концентрации для последующей оценки у пациентов с ХВГС. Рекомендуется использовать системы репликона вируса гепатита С, чтобы оценить противовирусную активность исследуемых препаратов и ферментативные методы анализа (если таковые доступны с учетом механизма действия препарата).

В большинстве случаев нет необходимости исследовать противовирусную активность нового ПППД на животных моделях. Однако если разработчик проведет *in vivo* исследования, необходимо предоставление подробного описания использованной животной модели. В отчет об исследованиях на животных моделях следует включать данные о ГТ или подтипе ВГС, данные о вирусной нагрузке для каждого животного, а также оценку развития резистентности, которая включает мониторинг персистенции резистентного вируса в отсутствие противовирусной терапии.

3. Определение 50% и 90% эффективной концентрации (EC_{50/90}) на клетках для разных ГТ и подтипов ВГС. В первую очередь, восприимчивость вируса к препарату должна быть установлена с помощью анализа субгеномных репликонов. Выбор репликонов, которые будут использованы в

качестве моделей каждого ГТ/подтипа вируса (например, полноразмерных или химерных репликонов), следует обосновать.

В исследования следует включить определение противовирусной активности в отношении ГТ и подтипов вируса гепатита С, которые наиболее распространены на территории России и тех, для терапии которых планируется применять препарат.

Рекомендуется оценивать противовирусную активность на моделях репликации с использованием компонентов вируса гепатита С, полученных из нескольких клинических изолятов, потому что активность против разных штаммов может варьироваться вплоть до подтипа. Если наблюдаются различия в восприимчивости разных клинических изолятов одного ГТ или подтипа, следует провести дополнительное определение характеристик ГТ и фенотипа, чтобы выявить генетический полиморфизм, который может влиять на восприимчивость вируса гепатита С к препарату.

4. Определение влияния связывания с белками на EC50/90. Рекомендуется оценить противовирусную активность при разных концентрациях сыворотки крови человека и экстраполировать значение EC50 с поправкой на присутствие сыворотки крови человека в 100% концентрации.

5. Определение цитотоксичности и терапевтического индекса препарата в той же линии клеток, с использованием которой устанавливалась противовирусная активность. Оценка цитотоксичности должна проводиться на основании данных по механизму действия препарата и любых признаках митохондриальной токсичности наблюдаемой в исследованиях.

6. Оценка *in vitro*, как идет селекция резистентных вариантов каждого типа/подтипа вируса, и изучение характеристик их ГТ и фенотипа. Эксперименты с селекцией резистентных вариантов следует проводить с использованием диапазона концентраций препарата относительно EC50, чтобы охарактеризовать зависимость селекции резистентных вариантов от концентрации. Рекомендуется установить, замена каких аминокислот или нуклеотидов связана с развитием резистентности к исследуемому препарату.

В исследованиях резистентности рекомендуется проводить оценку потенциальной перекрестной резистентности к другим зарегистрированным противовирусным препаратам, применяемым для лечения ХВГС, особенно к тем, которые принадлежат к тому же классу, что и исследуемый ЛП, или относятся к другим классам, но нацелены на ту же мишень. Если разрабатывается препарат для пациентов, которые раньше уже получали препараты того же класса, следует оценить активность исследуемого препарата против тех вариантов вируса, которые возникли в организме таких пациентов.

7. Исследования возможности аддитивного/синергетического или антагонистического действия при применении нового ЛП совместно с другими противовирусными препаратами для лечения ВГС. Если исследуемый ЛП проявляет активность против других вирусов, могут понадобиться дальнейшие исследования, в соответствии со спектром противовирусной активности.

8. Изучение особенностей действия нового препарата против вирусов/репликонов (которые могут включать клинические изоляты или сайт-специфические мутанты), имеющих ряд ассоциируемых с резистентностью мутаций.

9. Исследования действия нового препарата на другие вирусы (в частности вирус гепатита В и ВИЧ). Если обнаруживается активность, оказывающая селективное давление на другие вирусы, должны быть проведены соответствующие исследования у пациентов с ко-инфекцией.

10. Если препарат подвергается внутриклеточной модификации с образованием активного метаболита (например, последовательное фосфорилирование, как для аналогов нуклеозидов/нуклеотидов), важно оценить возможные эффекты совместной инкубации с другими препаратами, которые могут конкурировать за путь внутриклеточной активации, что приведет к изменению противовирусной активности.

При представлении полученных *in vitro* данных следует указывать, какие использовались методы анализа и экспериментальные штаммы, а также обосновывать свой выбор. Предпочтительно использование одних и тех же методов на протяжении всей программы разработки, чтобы проведенные исследования было можно сравнивать. Если методы меняются (например, вследствие модификации методов или благодаря усовершенствованию методов анализа), следует включать соответствующие меры контроля, чтобы было можно сравнивать проведенные исследования.

4.1.2 Клинические вирусологические исследования

4.1.2.1 Резистентность вируса к лекарственному средству

Если нет оснований поступить иначе, следует секвенировать целевой ген (ген, на который направлено действие ЛП), из вирусов, полученных у всех пациентов, включаемых в клиническое исследование. Следует выявить естественные полиморфизмы, ассоциируемые с различной эффективностью препарата. Например, следует изучать *in vitro* влияние распространенных полиморфизмов на восприимчивость к препарату, а в исследованиях изучать корреляции между исходными полиморфизмами и ответом вируса на терапию во время и после лечения.

Исследования ГТ следует проводить с использованием образцов, полученных у пациентов в момент, когда фиксируется недостаточность ответа на терапию, независимо от того отсутствует ли ответ полностью или произошла потеря первоначального ответа. Любое изменение ГТ, которое произошло с исходного уровня, следует предварительно считать следствием селективного давления, оказываемого схемой терапии и изучить на предмет корреляции с изменением фенотипа, если оно ранее не было установлено для конкретной обнаруженной мутации (или нескольких). Если не будет обнаружено никаких изменений ГТ по сравнению с состоянием на момент начала исследования, то следует провести фенотипический анализ.

Существует несколько разных методов анализа ГТ на резистентность. Популяционное секвенирование – стандартный метод, но он обнаруживает варианты только с частотой встречаемости около 20 % (это значение варьируется в зависимости от вирусной нагрузки). Клональное секвенирование – более чувствительный метод и может дать дополнительную информацию о связи мутаций и о частоте встречаемости разных квазивидов. Методы секвенирования нового поколения позволяют лучше понять динамику квазивидов при лечении и после его завершения (в случае, если не будет достигнут УВО). Разработчику следует обосновать выбор методов, применяемых на каждой стадии исследований, и отслеживать научные дискуссии и развитие методов в соответствующей области. В рамках клинических исследований следует хранить образцы, полученные от участников исследований, чтобы иметь возможность проводить дополнительные анализы с помощью других методов, если это потребуется.

4.1.2.2 Определение генотипа и подтипа ВГС

ВГС имеет существенное генетическое многообразие и характеризуется высокой мутагенной активностью [100]. Эталонный метод определения ГТ и подтипа ВГС – прямое секвенирование и филогенетический анализ. Если нет оснований поступить иначе, следует секвенировать целевой ген у всех пациентов, принимающих участие в программе клинических исследований. В качестве альтернативы можно использовать анализ олигонуклеотидными зондами (LPA) второго поколения. Для определения подтипов ГТ 1 этого достаточно, однако для остальных – нет; поэтому необходимо прямое секвенирование. Если используются другие методы, следует предоставить достаточное обоснование. Использовать техники, которые опираются только на анализ 5'-некодирующей области, не рекомендуется, поскольку литературные данные свидетельствуют о частом ошибочном определении подтипа.

4.1.2.3 Определение количества РНК ВГС в плазме крови

Содержание РНК ВГС в плазме крови следует определять стандартизированным методом количественного определения, основанным на технологии ПЦР в режиме реального времени, нижний предел количественного определения которого должен быть порядка 10-15 МЕ/мл. Уровни виремии ниже нижнего предела количественного определения (НПКО), следует включать в отчет формулировкой «цель обнаружена» или «цель не обнаружена». Следует выбирать метод количественного определения, подходящий для ГТ вируса, представленных в популяции исследования, поскольку некоторые методы, могут существенно занижать уровни РНК ВГС определенных ГТ.

Рекомендуется применять для всех взятых в рамках одного исследования образцов один и тот же метод количественного определения и, по возможности, использовать его на протяжении всей программы клинической разработки.

4.1.3 Клиническая фармакокинетика

Для проведения первых исследований с участием человека с целью оценки безопасности и фармакокинетики рекомендуются исследования однократных и/или многократных нарастающих доз. Для сокращения риска селекции вариантов, резистентных к ЛС, следует проводить первоначальные исследования фармакокинетики с привлечением здоровых добровольцев.

Если известно, что у исследуемого ЛС высокий барьер к формированию резистентности и селекция резистентности маловероятна, исследования с привлечением пациентов с нарушениями функции печени и почек допустимо проводить с участием пациентов с диагностированным ВГС. Также возможно проведение исследования фармакокинетики однократной дозы или краткосрочные исследования фармакокинетики многократных доз у пациентов, инфицированных ВИЧ.

4.1.4 Межлекарственные взаимодействия

При разработке программы изучения межлекарственных взаимодействий, приоритет следует отдавать исследованиям совместного приема с оральными контрацептивами, а также препаратами для лечения ВИЧ и препаратами, применяемыми при трансплантации печени, депрессии и злоупотреблении запрещенными веществами. Приоритетными для изучения среди перечисленного должны стать важнейшие лекарственные средства (которым нет адекватной терапевтической альтернативы), которые, как предполагается, могут вступать во взаимодействие с исследуемым ЛС.

Должно быть собрано достаточно данных для безопасного применения препарата в целевой популяции пациентов. Если возможность взаимодействия с важным, одновременно назначаемым препаратом, не может быть исключена в исследовании *in vitro*, рекомендуется предусмотреть оценку клинической значимости предполагаемого взаимодействия в дизайне клинического исследования.

4.2 Оценка эффективности

4.2.1 Общие рекомендации по дизайну клинических исследований

Наиболее информативными подтверждающими клиническими исследованиями являются рандомизированные исследования с активным контролем (стандартом терапии) у целевой популяции. Для использования других дизайнов необходимо научное обоснование. Кроме того, если явно не указано иное, рандомизированные контролируемые исследования должны быть двойными слепыми.

Необходимо учитывать, что дизайн, который до начала подтверждающих исследований подходит с точки зрения, например, ГТ и исследуемых популяций, а также с точки зрения соответствующих схем сравнения, может со временем измениться. Как правило в опорном исследовании подходящей сравнительной терапией для определенной целевой популяции считается, назначаемая в большинстве случаев,

стандартная терапия. Спонтанное разрешение хронической инфекции ВГС в отсутствие терапии – событие очень редкое. Поэтому проспективные, рандомизированные исследования без активного контроля, представляющего собой одобренную и рекомендованную схему лечения, могут быть достаточно информативными, если ожидается, что частота УВО12 будет очень высокой (например, около 95%).

Возможные альтернативные варианты дизайна включают плацебо-контролируемые исследования с отсроченной терапией, исследования, в которых сравниваются разные схемы с исследуемым новым ЛС или несколькими новыми ЛС (разные дозы, длительности приема, количества препаратов), и несравнительные исследования. Если в опорном исследовании отсутствует группа сравнения с активным контролем, важно, чтобы разработчик обосновал, что демографические характеристики и особенности заболевания включенных пациентов охватывают диапазон, соответствующий для предлагаемой терапии. Чтобы удостовериться, что частота достижения УВО12 не зависит от подбора пациентов «легко поддающихся лечению», можно рассмотреть возможность дополнения популяции исследования пациентами с характеристиками связанными с более низкой частотой достижения УВО12 (например, пациенты, столкнувшиеся с неэффективностью предшествующего лечения или имеющие заболевания печени на поздней стадии).

Результаты исследований, в которых пациентов не рандомизируют в контрольную группу, может быть сложно интерпретировать, если ожидаемая частота достижения УВО окажется существенно ниже, чем предполагалось на этапе планирования; с научной точки зрения предпочтительным вариантом остаются рандомизированные исследования с активным контролем.

Предрегистрационная программа клинической разработки часто может предполагать проведение опорных исследований с различным дизайном. Заявителю рекомендуется включить по крайней мере одно исследование, в

котором исследуемая терапия сравнивается с плацебо (отсроченное начало терапии) или с действующим препаратом сравнения, чтобы лучше понять профиль безопасности схемы терапии. Такие сравнительные данные по безопасности могут быть наиболее информативными для пациентов с циррозом.

4.2.2 Характеристики участников и определение популяции

4.2.2.1 Генотипы вируса

Характер активности (EC50, а также барьер резистентности) многих ПППД зависит от ГТ и подтипа вируса, при этом некоторые ЛС *in vitro* и при клиническом применении проявляют активность только против определенных ГТ.

Диапазон ГТ, для которых актуально проведение клинического исследования, определенного ЛС, будет первоначально основываться на данных о противовирусной активности *in vitro*. Для выбора ГТ/субгенотипов для последующих исследований следует использовать результаты ранних клинических исследований (например, действия против ряда ГТ в режиме монотерапии).

Обоснование изучения различных ГТ и подтипов в отдельных исследованиях или в рамках одного исследования должно учитывать, какие комбинации препаратов, дозы и продолжительности лечения могут быть оптимальными для каждого ГТ. Также может обсуждаться, подходит ли одна и та же схема терапии сравнения для каждого ГТ/подтипа. Если в рамках одних и тех же исследований в программе разработки изучается несколько ГТ/подтипов вируса, то ГТ или подтип могут быть важным фактором стратификации и/или ограничивающим фактором. Совокупность доказательств, от вирусологических данных *in vitro* до клинических исходов, должна быть достаточной для обеспечения надежной оценки соотношения пользы и риска для каждого конкретного ГТ/подтипа, для которых

рекомендуется использование схемы терапии. Информация, касающаяся определения ГТ/подтипа также указана в разделе 1.2.

4.2.2.2 Пациенты с генотипом IL28B

ГТ IL28B сначала описывали как основной параметр для прогнозирования ответа у пациентов с инфекцией ГТ1 на схемы на основе интерферона. Впоследствии он стал параметром прогнозирования ответа также и на безинтерфероновые схемы лечения ГТ1, если они не оптимизированы с точки зрения специфической активности, барьера резистентности и/или продолжительности лечения. Существуют данные, подтверждающие влияние ГТ IL28B на ответ на лечение вируса, имеющего другие ГТ; однако это влияние, как правило, было менее единообразным и сильным, чем при лечении ГТ1. Следовательно, деление пациентов на категории на основании благоприятного или неблагоприятного ГТ (например, аллель s12979860 ГТ С/С по сравнению с С/Т, Т/Т) потенциально важно на нескольких уровнях разработки ЛС, и рекомендуется, чтобы этот параметр регистрировался у всех участников в клинических исследованиях в рамках программы разработки ЛС против гепатита С, независимо от ГТ/подтипа вируса. Следует изучить данные достаточного количества пациентов с каждым из ГТ IL28B, что бы сделать вывод о заявленном эффекте терапии, который должен иметь место как при ГТ С/С, так и при других ГТ.

4.2.2.3 Предшествующая терапия ХВГС

Рекомендуется задокументировать опыт лечения пегилированным интерфероном (пегИФН) + рибавирином и полученный ранее ответ на терапию, так как эта информация помогает понять взаимосвязь ответа на интерферон и ответа на схему лечения без него. Целевой набор в исследование пациентов, уже проходивших лечение (особенно тех, кто ранее недостаточно отвечал на терапию или не отвечал на нее), может быть

полезным для определения оптимальной схемы терапии (например, продолжительности лечения) для тех пациентов, у которых самый низкий ответ на интерферон или самый низкий иммунитет к ВГС.

Программа разработки ЛС должна обеспечить основу для определения подходящего режима терапии, исходя из известных исходных характеристик отдельного пациента.

Для классификации ранее наблюдавшегося ответа на пегИФН и рибавирин при инфицировании ГТ1 рекомендуется использовать следующие формулировки:

- Отсутствие ответа на терапию определяется как снижение вирусной нагрузки на 12 неделе меньше, чем на $2 \log_{10}$.

- Частичный ответ на терапию определяется как снижение вирусной нагрузки на 12 неделе не менее, чем на $2 \log_{10}$, при котором, однако, пациент никогда не достигает неопределяемой вирусной нагрузки.

- Повторное выявление РНК ВГС после завершения терапии – повторное обнаружение поддающегося измерению количества РНК ВГС после того, как на момент окончания терапии количество вируса у пациента было неопределяемым.

- Вирусологический прорыв – повторное появление вируса в поддающемся измерению количестве во время терапии после того, как количество вируса у пациента было неопределяемым, или подтвержденный рост содержания РНК ВГС во время терапии минимум на $1 \log_{10}$.

К новым, с точки зрения опыта терапии, категориям пациентов относятся те, кого не удалось вылечить комбинацией пегилированного интерферона + рибавирина с ПППД, а также те, кого не удалось вылечить с помощью схем, включающих только ПППД.

Если пациенты, ранее получавшие терапию ПППД, допускаются в исследование, то в протоколе следует указать, разрешенную предшествующую терапию (конкретные ПППД или классы ПППД) позволяет принять участие в исследовании, а каких нет. Для обоснования

назначения ЛС широкому кругу пациентов уже получавших ПППД, необходимо подтвердить эффективность в исследуемых популяциях пациентов, ранее принимавших препараты, относящиеся к ряду классов ПППД, в том числе с препаратами из того же класса, что и исследуемые ПППД. В таких случаях следует отдельно доказывать эффективность у пациентов с заменами, связанными с лекарственной резистентностью, которые возникли в результате предшествующей терапии тем же классом или классами ПППД, что и исследуемые; разработчикам следует рассмотреть возможность проведения анализов на резистентность при проведении скрининга, чтобы дополнить выборку такими пациентами.

4.2.2.4 Оценка фиброза печени

Следует определить, как цирроз влияет на ФК, эффективность и безопасность ЛС. Оценка роли фиброза печени в рамках клинических исследований может заключаться в исключении пациентов с выраженным фиброзом/циррозом из ранних клинических исследований или, наоборот, в правильной идентификации пациентов с циррозом, например, для проведения стратификации и подгруппового анализа действия ЛС у таких пациентов.

Доступен ряд различных методов неинвазивной оценки состояния печени. Выбор метода должен быть обоснован рабочими характеристиками в свете прогностической ценности включения или исключения из исследования участников с выраженным фиброзом/циррозом, в зависимости от того, что актуально для конкретной цели.

Для пациентов, исходная картина которых известна в рамках обычного клинического наблюдения (биопсия печени была выполнена в течение 2 лет до включения в исследование), следует собирать данные биопсии и сообщать о взаимосвязи между исходными гистологическими параметрами и эффективностью и безопасностью терапии.

4.2.3 Методы оценки эффективности

Рекомендуемой первичной конечной точкой для исследований, направленных на определение частоты излечения, является устойчивый вирусологический ответ (УВО12) – доля пациентов, у которых РНК ВГС ниже предела количественного определения через 12 недель после окончания лечения вне зависимости от фактической продолжительности лечения. Пациентов, данные по которым отсутствуют, следует рассматривать как пациентов, у которых лечение неэффективно; исключением являются случаи, когда можно косвенно оценить УВО12 по УВО, достигнутому в более позднем периоде (например, УВО24). Хотя доказано, что УВО12 показательна для УВО24, следует продолжить оценивать соответствие результатов УВО12 и УВО24 в клинических исследованиях, особенно для новых классов ПППД и комбинированных схем терапии. Если один или несколько препаратов в схеме имеют длительный внутриклеточный период полувыведения или период полувыведения из плазмы крови или пролонгированное действие, может понадобиться дополнительное последующее наблюдение после завершения терапии (например, в течение 1 года или дольше). Следует проанализировать все доступные данные по УВО12 и УВО24 (и данные долгосрочного наблюдения, в соответствующих случаях) из исследований фаз II и III, чтобы оценить соответствие между этими результатами.

Следует собирать данные по УВО24 (доля пациентов, у которых РНК ВГС ниже предела количественного определения через 24 недели после окончания лечения) и подавать на рассмотрение все доступные на момент регистрации данные, а остальные представлять по мере получения. Предпочтительно, чтобы в основных КИ последующее наблюдение за пациентами проводилось до года после запланированного срока окончания терапии. Информацию по долгосрочному последующему наблюдению за пациентами см. в разделе 2.5.6.

Помимо УВО в программе разработки ЛС следует также полностью исследовать и регистрировать динамику вирусного ответа во время терапии. Вирусный ответ на ранней стадии терапии содержащими ПППД схемами и сразу после ее завершения часто не показателен для УВО12. Поэтому до перехода к фазе III следует иметь такие данные о вирусном ответе после лечения, как УВО4 и УВО12. Поскольку по точке УВО4 можно примерно на 90 % спрогнозировать УВО12, разумно принимать решения в рамках программы клинической разработки (например, о переходе от фазы II к фазе III) на основании данных в этой точке.

Вторичные конечные точки должны включать следующие:

- Частоту случаев вирусологической неэффективности (повторного выявления РНК ВГС после завершения лечения и роста ее количества во время лечения), чтобы помочь с оптимизацией режима дозирования и длительности терапии.

- Частоту достижения УВО24.

- Доля пациентов с вирусологической неэффективностью лечения, обладающих изменениями вируса гепатита С, возникающими в результате терапии и связанными с резистентностью.

4.2.4 Исследования по подбору дозы

4.2.4.1 Исследования в режиме монотерапии

Следует изучить достаточный диапазон доз, опираясь на значения EC50, полученные *in vitro*, с поправкой на связывание с белками и на полученные в исследованиях с участием здоровых добровольцев данные о зависимости воздействия препарата от дозы. Следует принимать во внимание значения EC50 как вируса дикого типа, так и вирусов с мутациями (одиночными и в комбинации), полученными под влиянием препарата *in vitro*, чтобы дозы, выбранные для исследований в режиме комбинированной терапии, с определенной долей вероятности обеспечили достаточное воздействие для проявления активности также против уже существовавших

раньше вариантов вируса с пониженной чувствительностью к ЛС, если это осуществимо на практике.

Ожидается, что исследования в режиме монотерапии сначала будут проводиться с участием пациентов с ХВГС без выраженного фиброза. Как правило, для оценки противовирусного действия терапии достаточно трех дней в режиме монотерапии, покрывающих первую фазу вирусного размножения. Если по данным, полученным *in vitro*, и доступным знаниям о классе препаратов можно с уверенностью предположить, что барьер резистентности высокий, можно рассмотреть возможность более длительных исследований в режиме монотерапии.

4.2.4.2 Ранние исследования комбинированного применения с целью определения оптимальной дозы (IIa фаза)

Так как в дальнейшем предполагается комбинированная терапия, следует выполнять такие исследования с целью изучения соответствующих доз, схем приема и длительности лечения для дальнейшего рассмотрения на III фазе. Ожидается, что сначала исследования комбинированной терапии будут проводиться при участии пациентов, с менее серьезной стадией заболевания, а уже после этого тех, у которых поздняя стадия заболевания. При включении пациентов, более нуждающихся в лечении, в протокол клинического исследования, следует рассмотреть, какие варианты лечения, направленные на элиминацию вируса, останутся доступными на случай неудачи. Следует избегать распределения пациентов с циррозом печени в группы с краткосрочными схемами приема, эффективность которых еще не установлена у пациентов с менее серьезной стадией заболевания, если только на случай вирусологической неэффективности и селекции резистентного к ЛС вируса не будет доступна эффективная схема терапии спасения.

4.2.5 Исследования IIb фазы и подтверждающие исследования

4.2.5.1 Популяции исследования

Как правило, в подтверждающие исследования III фазы рекомендуется включать широкий круг пациентов, особенно с выраженным фиброзом. Если нет никаких конкретных опасений касательно фармакокинетики или безопасности, ожидается, что в исследованиях IIb/III фазы будут принимать участие пациенты с компенсированным циррозом.

Субпопуляции, подходящие для изучения по одному и тому же или по разным протоколам с точки зрения, например, ГТ или субгенотипа ВГС, ГТ IL28В пациента, цирроза или отсутствия цирроза, а также предыдущего опыта лечения, в каждом конкретном случае могут быть разными. Это может зависеть от схемы терапии (например, ожидаемой требуемой специфической активности и продолжительности лечения), а также от наличия зарегистрированных и рекомендуемых схем терапии сравнения для конкретной популяции. Особое внимание следует уделить пациентам с выраженным фиброзом, которым может потребоваться более длительное лечение для обеспечения максимальной частоты достижения УВО.

Также при разработке ЛС, особенно при проведении исследований фазы III, рекомендуется включать пациентов разного пола, расы, возраста и веса. Поскольку расовая и этническая принадлежность может влиять на количество положительно отвечающих на лечение ВГС, важно включать в клиническое исследование достаточное количество представителей подобных демографических групп, чтобы анализ давал содержательные результаты. Рекомендуется, чтобы разработчики включали в исследование пациентов, одновременно инфицированных гепатитом В и С, а также пациентов, которые активно используют инъекционные наркотики, чтобы данные клинических исследований отражали всю популяцию пациентов, для лечения которых будет применяться ЛС после регистрации.

4.2.5.2 Подбор схемы терапии для исследования

На данный момент все наиболее эффективные с клинической точки зрения схемы терапии ВГС представлены комбинациями препаратов. Исследуемое ЛС можно добавить к одному или нескольким ранее зарегистрированным, или заменить им один из компонентов рекомендованной схемы терапии, или исследуемая схема может состоять исключительно из двух или более исследуемых препаратов. По мере роста числа одобренных ПППД следует тщательно сравнивать соответствующую значимость исследований с добавлением исследуемого ЛС к зарегистрированной комбинированной терапии или с заменой им одного (нескольких) из компонентов на исследуемый препарат со значимостью исследований совершенно новой комбинации препаратов.

4.2.5.3 Исследование препарата в качестве дополнительной терапии или в качестве замены существующей терапии

В некоторых случаях, как правило, требуется группа, получающая действующий препарат сравнения. Если исследуемый препарат используется для добавления к зарегистрированной схеме терапии или для замены одного или нескольких ее компонентов, следует в первую очередь рассматривать в качестве терапии сравнения именно эту схему, за исключением случаев, когда можно обосновать другой дизайн исследования. Если цель таких исследований (с заменой или с добавлением ЛП) – сократить длительность лечения, то был бы актуален дизайн подтверждающего исследования, который демонстрирует что исследуемый препарат не уступает препарату сравнения. А если цель исследования с добавлением исследуемого препарата к схеме терапии – повысить эффективность, то требуется дизайн по подтверждению его превосходства над препаратом сравнения.

4.2.5.4 Исследования с целью изучения возможности сокращения длительности терапии

Целью КИ в ходе разработки препарата может быть подтверждение эффективности более коротких схем терапии, чем те, что в основном рекомендуются в настоящее время (т.е. <12 недель). Включать в исследования с сокращенной продолжительностью лечения пациентов, которые нуждаются в терапии относительно срочно (например, пациентов с циррозом), следует только в том случае, если на случай неэффективности имеется безинтерфероновый вариант терапии, при этом следует принимать во внимание ожидаемую перекрестную резистентность с зарегистрированными ЛП. Приведенные выше рекомендации также распространяются на ситуации, когда рекомендуемый для целевой популяции стандарт лечения требует больше времени, чем максимальный срок терапии, изученный в рамках программы разработки исследуемого ЛП.

4.2.5.5 Комбинированные ЛП

Возможна разработка отдельных препаратов или в виде фиксированных комбинаций. Фиксированные комбинации могут включать ранее зарегистрированные и новые ЛС или только новые препараты. Приведенные рекомендации касаются всех возможных вариантов.

Следует ознакомиться со специализированными рекомендациями в руководстве по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов от 2 сентября 2019 г № 25.

4.2.5.6 Последующее наблюдение после оценки первичной конечной точки

Рекомендуемая первичная конечная точка в подтверждающих КИ – УВО (более подробно см. выше в разделе 2.3.).

После определения РНК ВГС в точке УВО12 следует вести последующее наблюдение за показательной выборкой пациентов, достигших

и не достигших УВО. За достигшими УВО12 требуется наблюдение в течение одного полного года после завершения терапии для подтверждения длительности эффекта. А за недостижими – три полных года наблюдения и анализ на генотипическую резистентность. Цель последнего – понять динамику возвращения к дикому типу и/или долгосрочного сохранения резистентных к терапии вариантов после прекращения лечения. Данные, получаемые в ходе последующего наблюдения, нет необходимости подавать в составе заявки на получение разрешения на регистрацию, однако их следует предоставить позже. Если это актуально, пациентов, входящих в программу долгосрочного наблюдения, можно привлечь для исследования возобновления терапии после периода отмены.

4.2.5.7 Комбинирование лекарственных средств и демонстрация вклада каждого из компонентов схемы в ее эффективность

Начиная с фазы IIa и далее может понадобиться изучение комбинированной терапии. Учитывая имеющиеся знания об общих принципах вирусологии, а также актуальные для конкретной схемы терапии данные доклинических вирусологических исследований, КИ с полным факторным дизайном для прямого подтверждения вклада каждого компонента комбинации в эффективность обычно не требуется. Программу разработки ЛП следует планировать так, чтобы получить разумное обоснование в необходимости каждого из ЛС с учетом всей совокупности данных.

4.2.5.8 Экстраполяция эффективности на разные генотипы ВГС

В разных регионах распространены разные ГТ ВГС. В России самыми распространенными являются ГТ 1 (52,6%, из них 3,7% приходятся на субтип 1a и 48,9% – на субтип 1b) и ГТ 3 (39,6%), гораздо реже встречается ГТ 2 (7,8%). ГТ 4-6 встречаются менее чем в 0,01% случаев, ГТ 7 и 8 – крайне редко [101].

С точки зрения эффективности ЛП ГТ ВГС отличаются друг от друга по нескольким аспектам. Во-первых, хорошо известно, что для разных ГТ различается сложность достижения элиминации вируса с помощью иммунотерапии на основе препаратов интерферона, например, по показателям УВО, несмотря на более длительную продолжительность лечения и более высокую дозу рибавирина при ГТ1 по сравнению с ГТ 3 и 2. Это может отражать внутренние различия в способности организма пациента элиминировать разные ГТ ВГС. Кроме того, активность определенного ПППД может быть разной для разных ГТ или подтипов. Это различие активности может быть обусловлено разными EC50 для наиболее часто встречающихся вариантов, но также и разными барьерами резистентности при разных суб(генотипах) в силу частоты встречаемости резистентных квазивидов. Более того, у разных ГТ и подтипов может различаться частота встречаемости поддающихся обнаружению полиморфных вариантов (например, полиморфизм NS3/4A Q80K или полиморфизм NS5A L31M). Также имеющиеся данные показывают, что ГТ 3, в силу его особенностей, может сложнее поддаваться терапии с помощью ПППД по сравнению с другими ГТ.

С учетом вирусологических данных *in vitro*, может быть возможно использовать данные о клинической эффективности в отношении одного ГТ для подтверждения вывода об эффективности в отношении другого, для которого клинических данных относительно мало. Например, эффективностью против ГТ 1 можно аргументировать вывод об эффективности против ГТ 4, 5 и 6. Этот подход может дать возможность порекомендовать режим дозирования для более редких ГТ. При такой экстраполяции имеющиеся данные используются для рассмотрения соответствующих аспектов, касающихся суммарной противовирусной эффективности препарата/схемы лечения против доминирующих квазивидов или наиболее распространенных подтипов/вариантов и против поддающихся обнаружению второстепенных квазивидов. Чтобы подкрепить

экстраполяцию эффективности, следует принимать во внимание следующие элементы.

Во-первых, должны быть явные признаки, что ГТ, на который экстраполируется эффективность, не хуже поддается элиминации, чем ГТ, об эффективности против которого имеются данные (например, экстраполяция с ГТ 2 на ГТ 3 принята не будет). Ожидается, что как правило для экстраполяции будут использоваться данные о клинической эффективности в отношении ГТ 1.

Во-вторых, при рассмотрении приемлемости экстраполяции обязательно принимать во внимание все доступные клинические и вирусологические данные. Например, могут иметься данные о клинической эффективности отдельных компонентов схемы терапии против ГТ, на которые предлагается экстраполировать данные. Если таковых нет или очень мало, обязательно достаточное количество других данных для экстраполяции, например, это может быть динамика вирусной нагрузки при приеме терапии, включая все доступные данные в режиме монотерапии.

В-третьих, предполагаемое сходство специфической противовирусной активности против разных ГТ ВГС во время лечения необходимо обязательно подтвердить аналогичными данными EC50 с использованием репликонов.

В-четвертых, необходимо обязательно предоставить анализ генетической гетерогенности ГТ ВГС, на который экстраполируется эффективность, с особым вниманием к частоте встречаемости потенциально значимых полиморфизмов в гене, кодирующем молекулярную мишень. Обязательно привести убедительные доводы в пользу того, что у ГТ, на которые экстраполируются предположения об эффективности, устойчивые варианты или квазивиды встречаются не чаще, чем у тех, с которых производится экстраполяция.

4.2.6 Исследования в особых популяциях

4.2.6.1 Лечение пациентов с декомпенсированным заболеванием печени

Термин «пациенты с декомпенсированным заболеванием печени» часто обозначает пациентов, у которых наблюдается или ранее наблюдалась клиническая картина декомпенсации, например, кровотечение из варикозно расширенных вен, асцит, серьезные бактериальные инфекции или энцефалопатия, а термин «печеночная недостаточность» обычно относится к функциональной классификации В или С по шкале Чайлд-Пью. В данном документе эти термины используются взаимозаменяемо для обозначения одного или обоих указанных состояний.

После получения достаточного количества доказательств, что соответствующий режим дозирования способен обеспечить высокую частоту достижения УВО, а также данных о ФК у пациентов с печеночной недостаточностью и достаточной базой данных по безопасности у пациентов с заболеванием печени на менее серьезной стадии, можно начать исследования с включением пациентов с заболеванием на более поздних стадиях. Исследования с привлечением этой популяции особенно приветствуются для тех ГТ ВГС, для которых имеется ограниченное количество данных в пользу доступных вариантов терапии или эффективность этих вариантов может быть неоптимальной.

При выборе схем терапии для исследования следует принимать во внимание доступные общие данные, касающиеся требуемой длительности лечения и необходимости применения рибавирина для оптимизации его результатов у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени.

УВО считается приемлемой конечной точкой также и для исследований с участием пациентов с декомпенсированным заболеванием печени, вместе с предотвращением инфицирования трансплантата в случае трансплантации. Чтобы описать клиническую пользу УВО12 в этой популяции, рекомендуется продолжить наблюдение за пациентами для сбора

данных о смертности, потребности в трансплантации, функции печени (например, оценка по шкале MELD), частоте развития гепатоцеллюлярной карциномы и восстановления затронутых фиброзом тканей [102].

До начала КИ с участием пациентов с декомпенсированным заболеванием печени, следует изучить фармакокинетику и безопасность при краткосрочном приеме с привлечением пациентов, состояние печени которых охватывает целевой диапазон (например, классы В или С по шкале Чайлд-Пью). Если ЛП не обладают высоким барьером резистентности, следует проводить исследования фармакокинетики с участием субъектов, не инфицированных ВГС. Рекомендуется использовать в качестве препаратов сравнения устоявшуюся схему терапии для целевой популяции (с точки зрения ГТ ВГС, включенных в исследование), чтобы надлежащим образом охарактеризовать безопасность и эффективность нового ЛП или схемы путем сравнения с существующим стандартом лечения. Дизайн, предполагающий сравнение групп немедленного и отсроченного начала терапии (контроль по плацебо), может быть менее подходящим, поскольку этой категории пациентов медицинская помощь требуется срочно.

При исследовании новых соединений в популяции с декомпенсированным заболеванием печени очень важно надлежащим образом отслеживать безопасность участников.

4.2.6.2 Лечение после трансплантации печени

Если у пациента перед трансплантацией печени наблюдается определяемое количество РНК ВГС, неизбежно произойдет инфицирование пересаженной печени. Цирроз в таких случаях развивается быстро, прогноз для пациентов, которым трансплантация выполнялась в связи с наличием ВГС, хуже, чем, когда показания к операции другие. Эта группа пациентов хуже переносит рибавирин, поэтому в нескольких исследованиях с использованием безинтерфероновых схем начинали лечение таких пациентов с доз рибавирина ниже стандартных. Важной целью исследований в этой

популяции может быть обеспечение соответствующего контроля межлекарственных взаимодействий с иммунодепрессантами. Признано, что проведение официальных исследований взаимодействия с некоторыми иммунодепрессантами с привлечением здоровых добровольцев, за исключением исследований разовой дозы, может вызвать определенные сложности, и что во время исследований может потребоваться тщательный мониторинг фармакокинетики. В настоящее время не совсем ясно, влияет ли то, что пациенту пересажена печень и проводится иммуносупрессия, на его ответ на терапию ПППД отдельно от других факторов, таких как наличие фиброза. Например, большинство доступных данных относятся к схемам, содержащим рибавирин, и пока не выяснено, требуется ли это в общем случае. Поэтому приветствуется проведение КИ эффективности в данной популяции.

4.2.6.3 Пациенты, инфицированные ВГС и ВИЧ

У пациентов с ко-инфекцией ВГС и ВИЧ, особенно у имеющих низкое количество CD4+ лимфоцитов, заболевание печени может прогрессировать быстрее. Ранее количество отвечающих на терапию пегилированным интерфероном в комбинации с рибавирином в этой группе было ниже, чем в группе инфицированных только одним из вирусов, однако при использовании ПППД такой проблемы, как правило, не наблюдается. Кроме того, на основании появляющихся сейчас данных и профиля межлекарственного взаимодействия конкретной схемы можно рассмотреть возможность включения пациентов с ВГС и ВИЧ в общие подтверждающие КИ при условии, что независимо от наличия или отсутствия второго вируса будут изучаться аналогичные схемы лечения. В таком случае может быть актуальна стратификация пациентов с ко-инфекцией и/или введение для них особых ограничений. Для подтверждения рекомендаций, касающихся контроля межлекарственных взаимодействий важно, чтобы большая часть пациентов исследования получала антиретровирусную терапию.

Рекомендуется, чтобы частью этих исследований были популяционные исследования ФК для подтверждения того, что достигается ожидаемая экспозиция (новых ЛП и антиретровирусных ЛП с доказанным/потенциальным взаимодействием).

Таким образом, для нового препарата должны быть представлены следующие данные:

- При необходимости, в связи с возможностью межлекарственного взаимодействия, данные о взаимодействии исследуемого препарата с наиболее часто применяемыми препаратами против ВИЧ. Данные о межлекарственном взаимодействии следует получить до начала исследования у участников с ВИЧ-1/ВГС, принимающих антиретровирусную терапию, которая, как ожидается, будет затрагивать исследуемые ПППД.

- Данные по безопасности, включая данные по РНК ВИЧ, чтобы оценить потерю эффективности препаратами против ВИЧ (повторный рост вирусной нагрузки РНК ВИЧ) и изменения количества CD4⁺ лимфоцитов.

4.2.6.4 Пациенты, ранее получавшие ПППД

Для этой популяции пациентов характерна существенная неоднородность. Например:

- Различия в ранее принимаемых ПППД.
- Причинами неудачи с применением ПППД могут быть вирусологическая неэффективность или плохая переносимость, а также проблемы с приверженностью лечению.
- У пациентов могут наблюдаться, или не наблюдаться признаки персистирующей резистентности вируса.

Наиболее важный научный вопрос, касающийся пациентов, ранее столкнувшихся с вирусологической неэффективностью и/или появления у них устойчивых к ПППД вариантов ВГС, может заключаться в понимании влияния этого на вклад в эффективность терапии, который вносит то же ЛС или ЛС, к которому у вируса перекрестная резистентность, в качестве

компонента более сильнодействующей схемы (например, предполагающей использование большего числа ЛП, более длительного приема и/или более высоких доз).

С клинической точки зрения наиболее подходящим вариантом в большинстве случаев является вариант с использованием комбинации препаратов тех классов, которые пациент раньше не получал или к которым не ожидается перекрестная резистентность, с рибавирином или без него.

Что касается влияния появляющейся резистентности к препарату на последующую терапию частично или потенциально связанную с перекрестной резистентностью, то многое остается неизвестным. Ясно, что практически все пациенты, которые сталкиваются с вирусологической неэффективностью при лечении ПППД, соблюдая рекомендации врача, объективно трудно поддаются лечению. Данный факт следует принимать во внимание при планировании исследований с участием пациентов, у которых ранее наблюдалась вирусологическая неэффективность при использовании схем, содержащих ПППД. Следует тщательно продумать вирусологическое обоснование схем, которые предполагается использовать для повторного лечения пациентов, которых ранее не удалось вылечить с помощью схем ПППД (например, ожидаемую эффективность и барьер резистентности к исследуемой терапии), и учитывать появляющиеся новые данные. Для того, чтобы оптимизировать ответ на лечение у пациентов, столкнувшихся с вирусологической неэффективностью, понадобится изменение со стороны препарата (суммарная активность, длительность лечения) по сравнению с предыдущими попытками лечения.

Если в исследуемую схему входит ПППД, который пациенты уже получали, или ЛП, к которому у ВГС может быть перекрестная резистентность, необходимо тщательно изучить исходную лекарственную резистентность, чтобы можно было сделать однозначные выводы о ее влиянии на ответ на терапию. Исследования, в которых пациенты повторно получали лечение ПППД и у которых во время терапии ВГС после селекции

резистентности вернулся к дикому типу, считаются особенно важными для понимания влияния приобретенной лекарственной резистентности.

Пациенты, у которых терапия на основе ПППД оказалась неэффективной из-за недостаточной переносимости и не наблюдалось признаков резистентности, должны оцениваться на предмет повторного лечения в индивидуальном порядке и не считаются четко определенной целевой группой для КИ.

4.2.6.5 Исследования с привлечением детей

Обычно КИ эффективности и безопасности с привлечением детей не проводятся до завершения КИ III фазы с участием взрослых. Разработка лекарственной формы является самым сложным аспектом разработки ПППД для детей, поскольку многие препараты будут содержать два и более ЛС в виде комбинации фиксированных доз. Как правило, лекарственные формы, которые предназначены для взрослых, подходят для подростков (12-18 лет), но для детей более младшего возраста, некоторые из которых не смогут проглатывать таблетки, могут потребоваться другие лекарственные формы. Разработка педиатрических лекарственных форм должна начинаться как можно раньше, чтобы обеспечить создание соответствующих педиатрических лекарственных форм препаратов для лечения ВГС. Для детей следует разрабатывать соответствующие возрасту лекарственные формы, уделяя особое внимание вкусу. Рекомендуется, чтобы исследования, основная цель которых изучение ФК и подбор соответствующих доз, охватывали соответствующий возрастной диапазон (обычно начиная с 3 лет), и были нацелены на достижение аналогичных взрослым концентраций ЛС в плазме крови.

Длительность терапии должна быть достаточна для достижения УВО, чтобы участники исследования получили клиническую пользу, а исследователи - данные о безопасности и эффективности. В такие исследования можно включать различных пациентов детского возраста

(например, с различным ГТ ВГС и другими особенностями заболевания), для лечения которых, если бы они были взрослыми, были бы рекомендованы рассматриваемые препараты/схемы. Следует признать, что количество детей и подростков с ХГС и отвечающих критериям включения в КИ ограничено. Если нет каких-то специфических опасений с точки зрения безопасности для детей, предрегистрационные КИ можно ограничить выборкой в 30-40 пациентов в возрасте от 3 до <18 лет. Как уже говорилось выше, в первую очередь эти исследования могут быть нацелены на определение ФК, но также в них будут собираться данные, хотя и ограниченно, о безопасности и эффективности. После регистрации понадобится собрать дополнительные данные по безопасности [103].

4.2.6.6 Исследования с привлечением лиц пожилого возраста

До настоящего момента в исследования включали относительно мало лиц пожилого возраста. Хотя они и не считаются особой популяцией в том же смысле, что и все упомянутые выше категории, включение пожилых пациентов в КИ, как правило, приветствуется [104, 105].

4.3 Вопросы безопасности

Конкретные вопросы безопасности, связанные с лечением ХВГС, которые имеют значение для разработки новых ПППД, включают нарушение функции печени на момент начала исследования, известную токсичность зарегистрированных в настоящее время ЛП (таких как рибавирин), возможность аддитивной или синергической токсичности при совместном назначении ЛС, фармакокинетических взаимодействий и развития устойчивости к терапии. Ожидается, что токсичность, связанная с механизмом действия (например, митохондриальная токсичность аналогов нуклеозидов), будет хорошо изучена в доклинических и КИ. Любые признаки токсичности, которые наблюдаются в доклинических исследованиях, рекомендуется отслеживать и в программе клинической разработки.

Особые опасения связаны с исследованием профиля безопасности двух или более ПППД, применяемых в комбинации, профиль безопасности которых не изучался отдельно ни для одного из препаратов. Разработчикам, исследующим комбинации новых ЛС, настоятельно рекомендуется обращать внимание на эту проблему. Одним из способов ее решения является исследование одного или обоих ПППД в сочетании с ЛС с ранее описанным профилем безопасности, в ходе которого можно охарактеризовать профиль безопасности отдельного исследуемого ЛС.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P.G. Steg, S.K. James, D. Atar et al. // *Eur.Heart.J.* 2012. Vol. 33. No 20. P. 2569–2619.
2. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M.Roffi, C. Patrono, J.P. Collet et al. // *Eur.Heart.J.* 2016. Vol. 37 No 3. P. 267-315.
3. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction / R.W. Yeh, S. Sidney, M. Chandra et al. // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. No. 23. P. 2155–2165.
4. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI / D.D. McManus, J. Gore, J. Yarzebski et al. // *Am. J. Med.* 2011. Vol. 124. No 1. P.40–47.
5. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 – GRACE / K.A.A. Fox, K.A. Eagle, J.M. Gore et al. // *Heart.* 2010. Vol. 96. No 14. P. 1095–1101.
6. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes / S. Savonitto, D. Ardissino, C.B. Granger et al. // *JAMA.* 1999. Vol. 281. No 8. P.707–713.
7. Mortality rates in patients with ST-elevation vs.non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort / C.J. Terkelsen, J.F. Lassen, B.L Nørgaard et al. // *Eur. Heart. J.* 2005. Vol. 26. No 1. P. 18–26.
8. Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр «РЕКОРД-3» // *Российский кардиологический журнал.* 2018. №3. С. 23-30.
9. ЕМА/CHMP/760125/2016. Guideline on clinical investigation of new medicinal products for the treatment of acute coronary syndrome.

URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-new-medicinal-products-treatment-acute-coronary-syndrome-first_en.pdf (дата обращения:30.09.2022).

10. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / B. Ibanez, S. James, S. Agewall et al. // Eur. Heart. J. 2018. Vol. 39, No. 2. P. 119–177.

11. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J.P. Collet, H. Thiele, E. Barbato et al. // Eur.Heart.J. 2021.Vol. 42. No 14. P. 1289-1367.

12. МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Год утверждения: 2020. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_366773 (дата обращения: 30.09.2022).

13. Министерство здравоохранения российской федерации. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Год утверждения: 2020. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_360008 (дата обращения: 30.09.2022)

14. Fourth unival definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe et al. // Eur. Heart. J. 2019. Vol. 40. No. 3. P. 237-269.

15. Report of the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table regulatory workshop update of the evaluation of new agents for the treatment of acute coronary syndrome : Executive summary / H. Bueno, P. de Graeff, I. Richard-Lordereau et al // Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care. 2019. Vol.8 No 8. P. 1-10.

16. Thrombin-Receptor Antagonist Vorapaxar in Acute Coronary Syndromes / P. Tricoci, Z. Huang, C. Held et al. // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. No 1. P. 20-33.

17. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events / D.L. Bhatt, G.W. Stone, K.W. Mahaffey et al. // N. Engl. J. Med. 2013. Vol.368. No 14. P. 1303-1313.

18. Intra-procedural stent thrombosis: a new risk factor for adverse outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes / S.J. Brener, E. Cristea, A.J. Kirtane et al. // JACC Cardiovasc. Interv. 2013. Vol 6. No 1. P. 36–43.

19. Prevalence, Correlation and Clinical Outcome of Intra-Procedural Stent Thrombosis in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome / Y. Xu, X. Qu, W.Fang et al. // J. Interv. Cardiol. 2013. Vol.26. No 3. P. 215–220.

20. Consideration of a New Definition of Clinically Relevant Myocardial Infarction After Coronary Revascularization An Expert Consensus Document From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) / I.D. Moussa, L.W. Klein, B. Shah et al. // J Am Coll Cardiol. 2013. Vol. 62. No 17. P. 1563-1570.

21. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association / R.L. Sacco, S.E. Kasner, J.P. Broderick et al. // Stroke. 2013. Vol.44. No. 7. P. 2064-2089.

22. Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions / D.E. Cutlip, S. Windecker, R. Mehran et al. // Circulation. 2007. Vol. 115. No 17. P. 2344-2351.

23. Национальный регистр острого коронарного синдрома в России: современное состояние и перспективы / С.А. Бойцов, И.С. Явелов, С.А. Шальноваи др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. Т.6. № 4. С.115-120

24. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the

European Society of Cardiology / P.G. Steg, K. Huber, F. Andreotti et al. // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. No 15. P. 1854-1864.

25. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium / R. Mehran, S.V. Rao, D.L. Bhatt et al. // Circulation 2011. Vol. 123. No 23. P. 2736-2747.

26. Schulman S., Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients // J. Thromb. Haemost. 2005. Vol.3. No 4. P. 692-694.

27. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, Н.Г. Мокрышева и др. // Сахарный диабет. 2021 ; 24 (1S):1-148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>

28. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / P. Saeedi, I. Petersohn I, P. Salpea et al. // Diabetes Res Clin Pract. 2019. Nov ; 157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.

29. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus_en.pdf (дата обращения : 30.09.2022).

30. CHMP/EWP/311890/2007. Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-cardiovascular-disease-prevention_en.pdf (дата обращения : 30.09.2022).

31. EMEA/CHMP/EWP/176348/2008. Concept paper on the need for revision of the note for guidance on clinical investigation of medicinal products in

the treatment of diabetes mellitus. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-need-revision-note-guidance-clinical-investigation-medicinal-products-treatment_en-2.pdf (дата обращения : 30.09.2022).

32. EMA/CHMP/50549/2015. Reflection Paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-assessment-cardiovascular-safety-profile-medicinal-products_en.pdf (дата обращения : 30.09.2022).

33. Guidelines for Industry. Diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat 2 diabetes. FDA. 2008. <https://www.fda.gov/media/71297/download> (дата обращения : 30.09.2022).

34. FDA-2019-N-6084. Type 2 diabetes mellitus: evaluating the safety of new drugs for improving glycemic control. Guideline for industry. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/type-2-diabetes-mellitus-evaluating-safety-new-drugs-improving-glycemic-control-guidance-industry> (дата обращения : 30.09.2022).

35. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes—2018. // *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl 1):S86–S104. <https://doi.org/10.2337/dc18-S009>

36. Causes of death in a contemporary cohort of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: insights from the TECOS trial / A. Sharma, JB. Green, A. Dunning, et al. // *Diabetes Care*. 2017; 40(12):1763–70. <https://doi.org/10.2337/dc17-1091>

37. Ismail-Beigi F. Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial – clinical implications// *Clin Chem*. 2011; 57(2):261–3. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.148288>

38. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials / JS. Skyler,

R. Bergenstal, RO. Bonow et al. // *Diabetes Care*. 2009 ; 32(1):187–92.
<https://doi.org/10.2337/dc08-9026>

39. McMurray JJ., Gerstein HC., Holman RR., Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 ; 2(10):843–51. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70031-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70031-2)

40. 2019 Update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / JB. Buse, DJ. Wexler, A. Tsapas et al. // *Diabetes Care*. 2020 ; 43(2):487–93.
<https://doi.org/10.2337/dci19-0066>

41. Blind E, Janssen H., Dunder K., de Graeff PA. The European Medicines Agency’s approval of new medicines for type 2 diabetes. / *Diabetes Obes Metab*. 2018 ; 20(9):2059–63. <https://doi.org/10.1111/dom.13349>

42. Min T., Bain SC. Estimands in diabetes clinical trials. / *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(3):181–3. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30407-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30407-3)

43. Incorporating and interpreting regulatory guidance on estimands in diabetes clinical trials: The PIONEER 1 randomized clinical trial as an example. / VR. Aroda, T. Saugstrup, JB. Buse et al. // *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(10):2203–10. <https://doi.org/10.1111/dom.13804>

44. A review of treatment response in type 2 diabetes: assessing the role of patient heterogeneity / RA. Cantrell, CI. Alatorre, EJ. Davis et al. // *Diabetes Obes Metab*. 2010 ; 12(10):845–57. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01248.x>

45. Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: Does it matter? Simply put, there are better glycemic markers! // *Diabetes Care*. 2015; 38(8):1615–21. <https://doi.org/10.2337/dc15-0099>

46. Gupta S., Jain U., Chauhan N. Laboratory Diagnosis of HbA1c: A review. // *J Nanomed Res*. 2017;5(4):00120. <https://doi.org/10.15406/jnmr.2017.05.00120>

47. Siegmund T., Heinemann L., Kolassa R., Thomas A. Discrepancies between blood glucose and interstitial glucose—technological artifacts or

physiology: implications for selection of the appropriate therapeutic target // *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(4):766–72.
<https://doi.org/10.1177/1932296817699637>

48. Cernea S, Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. // *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(3):266–80. <https://doi.org/10.11613/BM.2013.033>

49. Hartz JC., de Ferranti S., Gidding S. Hypertriglyceridemia in diabetes mellitus: implications for pediatric care. // *J Endocr Soc.* 2018;2(6):497–512. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00079>

50. Thomsen M., Varbo A., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard BG. Low nonfasting triglycerides and reduced all-cause mortality: a mendelian randomization study // *Clin Chem.* 2014 ; 60(5):737–46. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.219881>

51. Report from the 4th Cardiovascular Outcome Trial (CVOT) Summit of the Diabetes & Cardiovascular Disease (D&CVD) EASD Study Group. / O. Schnell, E. Standl, D. Catrinoiu et al. // *Cardiovasc Diabetol.* 2019 ; 18(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0822-4>

52. Bailey CJ. Diabetes: insulin plus metformin for T2DM—are there benefits? // *Nat Rev Endocrinol.* 2012 ; 8(8):449–50. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.106>

53. Yakaryılmaz FD., Öztürk ZA. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly // *World J Diabetes.* 2017;8(6):278–85. <https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i6.278>

54. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. // *World J Diabetes.* 2013;4(6):270–81. <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i6.270>.

55. CPMP/ICH/2711/99 (ICH E11). Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-1.pdf (дата обращения 30.09.2022).

56. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006/ Rev.1. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf (дата обращения 30.09.2022).

57. Здоровоохранение в России. 2017: Стат. Сб. / Росстат. Москва, 2017; 170 с

58. Всемирная Организация Здоровоохранения. Вопросы Здоровоохранения: Алкоголь, 5 февраля 2018 года. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>. (дата обращения 04.10.2019).

59. Клинические рекомендации МЗ РФ по диагностике и лечению психических и поведенческих расстройств, обусловленных употреблением алкоголя 2021 г. Агибалова Т.В., Альтшулер В.Б., Винникова М.А., 96 с. URL: <https://minzdrav.govmurman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/1876.pdf>. (дата обращения 04.09.2022).

60. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2019-2020 годах: Аналитический обзор. Киржанова В.В., Григорова Н.И., Бобков Е.Н., Киржанов В.Н., Сидорюк О.В./ ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. Москва, 2021.192 с.

61. Koob G.F. The neurobiology of addiction: A neuroadaptational view relevant for diagnosis. / *Addiction*. 2006; № 101 (Supp 1) : 23–30.

62. European Report on Alcohol Policy 2016. A review. European Alcohol Policy Alliance, 2016. URL: <https://www.drugsandalcohol.ie/26737/1/ERAH-2017-European%20Report%20on%20Alcohol%20Policy.pdf>. (дата обращения 10.08.2022)

63. Наркология: национальное руководство. / Под ред. Иванца Н.Н., Анохиной И.П., Винниковой М.А. Москва : ГЭОТАР Медиа, 2016. 944с.

64. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению абстинентного состояния с делирием, вызванного употреблением

психоактивных веществ. / Агибалова Т.В., Альтшулер В.Б., Винникова М.А., Козырева А.В., Кравченко С.Л., Ненастьева А.Ю., Уткин С.И., 2014. 26 с. URL: <https://minzdrav.govmurman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/1680.pdf>. (дата обращения 04.09.2022).

65. Руководство по наркологии/ Под редакцией Н.Н. Иванца. М.: Медпрактика; 2002; Т.1, 233 с. 6.

66. Уткин С.И. Неотложная наркология. В кн.: Наркология: национальное руководство, под редакцией Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой // 2-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 585-587.

67. Allgaier C. Ethanol sensitivity of NMDA receptors // *Neurochem Int.* 2002 Dec.; 41(6): 377-382.

68. Физиология возбудимых тканей и центральной нервной системы : практикум / Храмцова Ю. С., Юшков Б. Г. ; под общ. ред. Ю. С. Храмцовой; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Уральский федеральный университет. Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2021. 84 с. ISBN 978-5-7996-3261-8.

69. Фундаментальные механизмы зависимости от психоактивных веществ. В кн.: Наркология: национальное руководство/ Анохина И.П., Шамакина И.Ю. ; под ред. Иванца Н.Н., Анохиной И.П., Винниковой М.А. – 2-е изд., перераб. и доп. Москва.: ГЭОТАР - Медиа, 2016. с.96-116.

70. Федеральная служба государственной статистики. Заболеваемость населения алкоголизмом и алкогольными психозами (дата обращения 13.11.2019). URL:http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare. (дата обращения 30.01.2019).

71. Victor M., Adams R.D., Collins G.H. The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition. 2nd ed. Philadelphia, PA: FA Davis; 1989.

72. Donnino, M.W., Vega J., Miller J., Walsh M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. / *Ann Emerg Med.* 2007 Dec; №50(6):715-21.

73. Neuroimaging findings in alcohol-related encephalopathies. / Zuccoli G., Siddiqui N., Cravo I. et al.// *Am J Roentgenol* 2010; № 6:1378-1384.

74. Российский статистический ежегодник. 2018 / Стат.сб. Росстат. Москва, 2018. 694 с.

75. Thiamine deficiency, oxidative metabolic pathways and ethanol-induced neurotoxicity: how poor nutrition contributes to the alcoholic syndrome, as Marchiafava–Bignami disease / L.M. Fernandes, F.R. Bezerra, M.C. Monteiro et al. // *European Journal of Clinical Nutrition* advance online publication. 22 February 2017. 580-586 doi:10.1038/ejcn.2016.267. URL:<https://www.nature.com/articles/ejcn2016267> (дата обращения 04.02.2019).

76. Рохлина М.Л. Наркомании. Токсикомании: психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ. Москва: Литтера, 2010. 255 с.

77. Справочно-аналитические материалы по алкогольной смертности ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России / URL: <http://nncn.serbsky.ru/2017/02/02/spravочно-analiticheskie-materialy-po-alkogolnoj-smertnosti> (дата обращения 04.02.2019).

78. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. СПб: Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015. 272 с.

79. Руководство по психиатрии: В 2-х т. Т.2. / Под ред. А.С.Тиганова. – Москва: Медицина; 1999. 784с.

80. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol / Bentham P., Callaghan R., Kuruvilla T. et al. *Cochrane Library*, 01 July 2013.

81. Wernicke-Korsakoff syndrome. US National Library of Medicine. MedlinePlus. URL: <https://medlineplus.gov/ency/article/000771.htm>. (дата обращения: 06.06.2016).

82. Bubko I., Gruber B.M., Anuszewska E.L. The role of thiamine in neurodegenerative diseases. // *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2015 Sep 21; V.69:1096-106. Review. Polish. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26400895> (дата обращения: 13.11.2018).

83. Сиволап Ю.П., Дамулин И.В. Синдром Вернике–Корсакова. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014. №4. с.76-80.

84. Kopelman M., Thomson A., Guerrini I., et al. The Korsakoff Syndrome: Clinical Aspects, Psychology and Treatment // *Alcohol and Alcoholism* 2009. №2 (44):148–154. URL: <http://www.alcalc.oxfordjournals.org/content/44/2/148> (дата обращения: 12.07.2018)

85. Vedder L., Hall J., Jabrouin K., Savage L. Interactions between chronic ethanol consumption and thiamine deficiency on neural plasticity, spatial memory, and cognitive flexibility // *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Nov. №11 (39):2143-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419807>. (дата обращения: 12.07.2018).

86. Need for early diagnosis of mental and mobility changes in Wernicke encephalopathy / J. Wijnia , E. Oudman, E. Bresser et al // *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2014. №4(27). P.215-221.

87. Pitel A., Segobin S., Ritz L. et al. Thalamic abnormalities are a cardinal feature of alcohol-related brain dysfunction // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. July 2015. V.54. P.38–45. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763414001882> - cor0005. (дата обращения: 06.09.2018).

88. Wernicke’s encephalopathy in chronic alcoholics / B.L. Thorarinsson, E. Olafsson, O. Kjartansson et al // *Laeknabladid*. 2011. №1. P.21—29.

89. Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит С. 2021.

90. Соколова Т.М. Вирус гепатита С (Flaviviridae: Hepacivirus: Hepacivirus C): регуляция сигнальных реакций врожденного иммунитета // Вопросы вирусологии. 2020.65. 6. С. 307-316.
91. Hepatitis C Virus Genetic Variability, Human Immune Response, and Genome Polymorphisms: Which Is the Interplay? / D. Lapa, A. R. Garbuglia, M. R. Capobianchi, P. D. Porto// Cells. 2019. 8. 4. P. 305.
92. Подавление репликации субгеномного РНК репликона вируса гепатита С ингибитором NS3 протеазы SCH 503034 в Huh-7 клетках: стохастическая модель / Мищенко Е.Л., Иванисенко Н.В., Акбердин И.Р. и др. // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2012. 16. 2. С.339-347.
93. Иванов А.В., Кузякин А.О., Кочетков С.Н. Молекулярная биология вируса гепатита С // Успехи биологической химии. 2005. Т.45. С. 37—86.
94. Математическое моделирование действия потенциальных противовирусных препаратов на репликацию субгеномного репликона вируса гепатита С в клетке / Е.Л. Мищенко, К.Д. Безматерных, В.А. Иванисенко и др. // Вестник ВОГиС. 2009. Т.13. № 1. С.208-217.
95. Николаева Л.И., Самохвалов Е.И., Альховский С.В. Генетический полиморфизм и эффективность противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С // Вестник РУДН, серия Медицина. 2012. 2. С.81-87.
96. Ozsolak F., Milos P.M. RNA sequencing: advances, challenges and opportunities / Fatih Ozsolak, Patrice M. Milos // Nature Reviews Genetics. 2011. No.12. P. 87-98.
97. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series / J.M. Pawlotsky, F. Negro, A. Aghemo, et al. // Journal of Hepatology 2020.V.73. I.5. P.1170–1218.
98. О возможности искоренения гепатита С в России / Г.В. Кочнева, Е.И. Кривошеина, М.Ю. Карташов и др.// Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2021. Т. 39. С. 31–41.
99. Особенности лечения хронического вирусного гепатита С препаратами прямого противовирусного действия (обзор литературы) / В.А.

Малов, Е.А. Убеева, И.П. Убеева и др. // Терапевтический архив. 2019. Т.91. № 11. С.86-89.

100. Никитин И.Г. Современные подходы к безинтерфероновой противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С // Журнал «Лечебное дело». 2021. Т.2. С. 121 – 128.

101. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции // И.В. Карандашова, Н.Н. Пименов, С.В. Комарова и др. // Научно-практический журнал «Инфекционные болезни». 2018. Т.16. №3. С. 37-45.

102. Возможности применения шкалы MELD для определения степени тяжести цирроза печени // С.В. Падучева, И.А. Булатова, А.П. Щекотова и др. // Пермский медицинский журнал. 2017. XXXIV. № 6. С. 40-44.

103. Meeting the WHO hepatitis C virus elimination goal: Review of treatment in paediatrics / N.G. Kim, R. Kullar, H. Khalil, S. Saab // J Viral Hepat. 2020. № 27. P. 762–769.

104. Jhaveri M.A., Manne V., Kowdley K.V. Chronic Hepatitis C in Elderly Patients: Current Evidence with Direct-Acting Antivirals // Drugs & Aging. 2018. Vol. 35. P. 117–122.

105. Pawlowska M., Sobolewska Pilarczyk M., Domagalski K. Hepatitis C virus infection in children in the era of direct-acting antiviral / World J Gastroenterol. 2018. Vol. 24. P. 2555–2566.