

А.Ю. Савченко,
к.м.н., заместитель директора по инновационному
развитию НИИ фармации Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Г.В. Раменская,
д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой
фармацевтической и токсикологической химии,
директор НИИ фармации Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

В.Г. Кукес,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической
фармакологии и пропедевтики внутренних
болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

A.Yu. Savchenko,
PhD, deputy director of innovative development of the
Research institute of pharmacy of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

G.V. Ramenskaya,
Doctor of pharmacy, prof., head of the chair
of pharmaceutical and toxicological chemistry,
director of the Research institute of pharmacy of the First
MSMU named after I.M. Sechenov

V.G. Kukes,
MD, prof., head of the chair of clinical pharmacology
and internal medicine propaedeutics of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ I ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

THE SPECIFIC FEATURES OF THE PHASE I OF CLINICAL INVESTIGATIONS OF DRUGS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Галина Владиславовна Раменская, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, директор
НИИ фармации

Адрес: 119019, г. Москва, ул. Никитский бульвар, д. 13

Телефон: 8 (495) 691–13–92

E-mail: ramenskaia@mail.ru

Статья принята к печати: 28.11.2012

Аннотация. В данной статье рассматриваются возможности клинических исследований лекарственных средств, выявляются особенности проведения I фазы клинических испытаний.

Annotation. This article discusses the possibility of clinical research of drugs, identifies the specific features of the phase I of clinical investigations.

Ключевые слова. Лекарственные средства, клинические исследования I фазы.

Key words. Drugs, phase I clinical researches.

Одним из важных результатов реализации стратегии развития фармацевтической промышленности является разработка потенциальных препаратов, которые будут находить применение в виде новых лекарственных средств. Одним из ключевых этапов разработки является исследования I фазы. Первая фаза — это связующее звено между научными исследованиями и клинической практикой. Исследования I фазы можно отнести к экспериментальным исследованиям, связанным с клинической практикой. Только после тщательного изучения потенциального лекарственного средства на животных и получения

перспективных и безопасных результатов, приступают к исследованиям I фазы. Большинство исследований этой фазы проводится с участием здоровых добровольцев. В некоторых исследованиях по соображениям безопасности участвуют только пациенты с заболеванием, для которого разрабатывается препарат. Эти исследования требуют всесторонних знаний, результат исследования зависит от правильно поставленных целей и задач и качества исследования. Задачи в исследованиях I фазы включают: оценку безопасности и переносимости препарата, исследование фармакокинетики, расчет начальной дозы при

последующем изучении лекарственного средства в клинических исследованиях. Вместе с тем, безопасность и благополучие субъектов исследования — как здоровых добровольцев, так и пациентов — должны всегда быть на первом месте.

В настоящее время основополагающими документами регулирования проведения клинических исследований, в том числе I фазы, в РФ являются:

- Конституция Российской Федерации от 12.12.1993 г. (статья № 21) «Никто не может быть без добровольного согласия подвергнут медицинским, научным или иным опытам»;

- Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;

- Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379—2005 «Надлежащая клиническая практика»;

- Приказ Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации»;

- Приказ Минздравсоцразвития России от 03.09.2010 г. № 683 «Об утверждении правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения»;

- Приказ Минздравсоцразвития от 13.09.2010 г. № 714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»;

- Приказ Минздравсоцразвития от 29.09.2010 г. № 771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации».

В успешных случаях исследования I—III фаз могут проводиться до 10 лет, однако многие продукты изымаются из разработки — главным образом, по следующим причинам:

- плохая переносимость или недостаточная безопасность препаратов для людей;

- неудовлетворительный фармакокинетический или фармакодинамический профиль;

- неэффективность или недостаточная эффективность для лечения целевого заболевания.

Десятилетний анализ исследований новых лекарственных средств показал, что только в 60% случаев исследования I фазы переходили во II и лишь 11% лекарственных средств попадали в продажу [1]. Исследования I фазы позволяют выявить лекарственные средства с потенциалом на успех, а также отсеять неэффективные препараты без вовлечения большой выборки пациентов.

Как правило, в первом исследовании I фазы исследуются однократные дозы с возрастанием

с целью оценки переносимости, безопасности, фармакокинетики и, если возможно, фармакодинамики исследуемого лекарственного средства, а также сравнение результатов с выводами доклинических исследований. Последующие исследования I фазы — это исследования многократных возрастающих доз. К другим видам исследований этой фазы относятся исследования по оценке:

- воздействия потенциальных факторов влияния, таких как: пища, пол субъекта, возрастные и генетические различия, на активность препарата;

- зависимость ответной реакции от дозы или концентрации препарата (например, с помощью исследования биомаркеров [2] или введения стимулирующих препаратов (аллергены, серотонин, гистамин и т.п.);

- возможного взаимодействия препарата с зарегистрированными препаратами;

- всасывания, распределения, метаболизма и выведения препарата, меченных радиоактивным изотопом;

- биодоступности или биоэквивалентности препарата [3];

- влияния исследуемого продукта на интервал QT на электрокардиограмме (ЭКГ) [4].

Возможно совмещение в одном исследовании эффектов однократного введения препарата и многократных доз. В случае необходимости включают исследования влияния пищи или возраста.

До начала какого-либо исследования I фазы, помимо оценки рисков и обоснования такой оценки, необходимо выработать стратегию, гарантирующую минимальный риск на протяжении всего испытания. Выбор начальной дозы, является важнейшим аспектом управления рисками в исследовании.

В методике расчета безопасной начальной дозы, предлагаемой FDA [5], используется поэтапный подход:

- сначала доза, при которой не наблюдаются нежелательные эффекты, полученная из токсикологических исследований (NOAEL) [1], переводится в эквивалентную человеческую дозу (HED) исходя из площади поверхности тела;

- затем HED выбирается от наиболее подходящих особей;

- после этого для получения максимальной рекомендуемой начальной дозы (МРНД) применяется коэффициент безопасности (10-кратный);

- МРНД корректируется с учетом предполагаемого фармакологического действия препарата.

Данная методика отличается простотой и подтверждается обширным предшествующим опытом применения. Однако упор делается не на выборе дозы с минимальным фармакологическим эффектом у людей, а на дозе с минимальным риском токсичности с учетом NOAEL. Кроме того, целью является доза, а не воздействие препарата [6]. Та-

ким образом, дополняющим методом определения безопасной начальной дозы может быть расчет на основе ожидаемой дозы, при которой наблюдается минимальный биологический эффект. В этом методе учитываются все имеющие значение данные и принимаются во внимание: новизна, активность, механизм действия, степень видоспецифичности, данные о зависимости дозы и об ответной реакции в клетках человека и животных *in vitro*, данные о зависимости дозы/концентрации и ответной реакции у животных *in vivo*, результаты фармакокинетического и фармакодинамического моделирования, рассчитанная вовлеченность мишени в зависимости от концентрации и концентрация мишени или клеток-мишени у людей *in vivo*. Если по разным методам получаются разные расчеты, берется минимальное значение и в фактической начальной дозе необходимо заложить предел безопасности. Если есть вероятность, что доклинические данные будут служить ненадежным ориентиром ответной реакции у людей, рассчитанная начальная доза уменьшается и повышается с небольшим шагом, чтобы кривая «доза/ответная реакция» не была крутой.

В исследованиях I фазы с повышением доз доза, как правило, с каждым приращением удваивается, и эта практика подтверждается логарифмически-линейной кривой «доза/ответная реакция». Однако увеличение дозы должно осуществляться только после тщательного анализа всех имеющихся данных об опыте применения предыдущих доз. Последовательные измерения содержания лекарственного средства в крови во время исследования позволяют повышать дозу исходя из воздействия лекарственного средства [6]. Исследователи (врачи, клинические фармакологи, аналитики) должны рассмотреть все имеющиеся данные, в том числе из доклинических исследований, прежде чем принимать решение о повышении дозы. В случае опасений о переносимости и безопасности лекарственного средства или превышения дозы, при которой не наблюдаются нежелательные эффекты, необходимо использовать промежуточную дозу при условии, что это предусмотрено протоколом. Основания для всех решений о повышении дозы должны регистрироваться в документах.

Также важнейшими аспектами управления рисками в исследованиях I фазы является количество пациентов, получающих препарат в определенный момент времени, промежуток времени между приемами отдельными субъектами, состав групп, которые зависят от лекарственного средства, способа приема и типа исследования. Так, при самом первом назначении средства повышенного риска препарат назначается только одному субъекту, а если способ введения — внутривенный, лекарство вводится медленной инфузией в течение нескольких часов, а не в виде быстрой инъекции, если основа-

ния для применения для второго метода нет. И наоборот, если изучаемые средства — пониженного риска и применяются внутрь, то группы субъектов могут получать препарат одновременно и с короткими промежутками, например, через каждые 5–10 мин. Также надо принимать во внимание возможность оказания экстренной медицинской помощи в случае необходимости.

Считается, что исследования лекарственных средств с первым включением людей сопряжены с более высоким риском, чем более поздние исследования I фазы. Однако риск на этапе перехода от доклинических исследований к исследованию с первым включением людей может быть не выше, чем в других случаях. Например, при переходе от однократной дозы к многократным, при смене молодых на пожилых добровольцев, при переключении с монотерапии на сочетанное применение с зарегистрированными препаратами во время исследований лекарственного взаимодействия. Надо отметить, что анализ результатов исследований I фазы свидетельствует о хороших показателях безопасности [7, 8]. В целом, частота развития серьезных нежелательных явлений, связанных с исследуемым лекарственным средством составляла около 0,02%. Риски оценивает команда исследователей путем изучения протокола, брошюры исследователя, досье испытуемого препарата, соотносят предсказуемые риски и неудобство с ожидаемой пользой для отдельно взятого субъекта и для будущих пациентов с соответствующим заболеванием. Каждый пациент получает разъяснения в информационном листке пациента. Разрешение на проведение исследования выдает уполномоченный федеральный орган на основании государственной научной, этической и правовой экспертизы, всесторонне оценивающей обоснованность и безопасность предстоящего клинического исследования I фазы.

Не менее важно уделять особое внимание к требованиям, предъявляемым к клиническим центрам, участвующим в исследованиях I фазы: «Все нетерапевтические исследования лекарственных средств — с участием здоровых добровольцев или пациентов — называются исследованиями I фазы, и к ним предъявляются особые требования» [4]. Для проведения исследований с целью установления безопасности лекарственных препаратов и/или переносимости их здоровыми добровольцами, обязательным условием является наличие стационара и реанимационного отделения или отделения интенсивной терапии.

Целесообразно при проведении исследований учитывать значительный мировой опыт, так как соответствие международным требованиям к отделению I фазы позволит проводить качественные клинические исследования. К таким требованиям относятся, например:

- соответствие требованиям по планировке, доступность для служб спасения;

- наличие отделения неотложной помощи (блок интенсивной терапии или реанимационное отделение), а также возможность оказания адекватной медицинской помощи в экстренных случаях;

- достаточно широкие дверные проемы, коридоры и лифты для свободного перемещения человека на каталке;

- подключение к необходимым коммунальным службам, в том числе аварийному источнику освещения и питания, а также наличие сборника опасных и медицинских отходов.

Клиническое, фармацевтическое, административное отделения, лаборатория, туалеты и столовые должны быть изолированы друг от друга. Кроме того, должны быть выделены специальные лабораторные зоны, например, дальние кабинеты, где проводится работа с биообразцами, химическими соединениями и биологически опасными материалами, и чистые зоны, максимально свободные от таких материалов.

Оснащение клинической базы для проведения I фазы должно соответствовать для того вида исследования, которое в нем проводится.

В большинстве исследований требуются:

- реанимационное оборудование;
- инструменты для проведения медицинского обследования;

- аппаратура для наблюдения за основными функциональными показателями;

- электрокардиографы;

- оборудование для обработки биологических образцов;

- холодильные и морозильные установки для хранения биологических образцов;

- центральная система наблюдения для непрерывного мониторинга таких показателей, как ЧСС, артериальное давление, ЭКГ, температура и пульсовая оксиметрия;

- сигнализация, уведомляющая персонал даже в нерабочие часы помещений об отклонении от допустимых пределов температуры холодильных, морозильных установок или камер хранения материалов клинического исследования;

- синхронизированные часы, по которым согласованы процедуры во всем отделении;

- во многих исследованиях требуется специальная техника для мониторингования таких показателей, как 24-часовая ЭКГ в амбулаторных условиях, функции легких и когнитивные функции.

В целом, чем лучше оборудовано отделение для проведения исследований, тем более широкий спектр работ может быть проведен.

Койки для субъектов исследования должны отвечать следующим требованиям:

- они должны быть на роликах, предусматривать настройку по высоте и наклону и быть индивиду-

ально пронумерованы для каждого субъекта исследования;

- между ними должно оставаться достаточное пространство для беспрепятственного перемещения медицинской аппаратуры;

- они должны иметь шторы или ширму, защищающие субъекта от внимания посторонних;

- иметь запирающиеся ящики/тумбочки для вещей субъектов;

- иметь надкроватные столики или подносы для пациентов, прикованных к постели.

В отделении, где проводится исследование, необходимо предусмотреть реанимационную каталку с оборудованием и медикаментами, которые можно быстро переместить к субъекту в случае экстренной ситуации. Перед каждым исследованием и после каждого применения, необходимо проводить проверку оборудования и расходных материалов с регистрацией результатов проверки. Основные принадлежности на каталке должны включать:

- дефибриллятор с ЭКГ-монитором (с питанием, как от электросети, так и от батарей);

- аспиратор;

- кислородный баллон с расходомером кислорода;

- ротоглоточный воздуховод и дыхательную маску;

- саморасправляющийся дыхательный мешок;

- ларингоскоп и эндотрахеальные трубки или ларингеальную маску, либо другой инструмент, вводимый через рот для устранения нарушения дыхания;

- расходные материалы, такие как внутривенные канюли и наборы для инфузии жидкостей;

- препараты для неотложной терапии.

Персонал, участвующий в исследовании, должен иметь возможность:

- обращаться к врачам медицинского учреждения в ходе всего исследования;

- позвонить в любое время «дежурному» врачу по больнице;

- позвонить в любое время медицинскому монитору спонсора;

- направить отчет о серьезных нежелательных явлениях;

- воспользоваться кодом рандомизации в случае развития у субъекта тяжелого нежелательного явления;

- в экстренной ситуации у субъекта вызвать помощь посредством системы оповещения;

- непрерывно наблюдать за такими функциональными показателями, как ЭКГ и пульсовая оксиметрия;

- иметь четкий инструктаж и/или процедуру действий в случае наиболее распространенных неотложных ситуаций, например глубокого обморока, гипотонии, анафилактического и кардиопульмонального шока.

Сотрудник, проводящий исследования, должен всегда видеть субъекта, лежащего в постели, сидящего на койке или находящегося рядом с ней. В большинстве исследований I фазы субъекты изучаются не индивидуально, а в группах. Точки обзора группы пациентов должны быть сокращены до минимума.

Добровольцы, находящиеся в стационаре, должны иметь доступ к местам отдыха, в которых есть удобные сидячие места, телевизор, видеоплеер, доступ к интернету, настольные игры, газеты, журналы, книги. Все места отдыха должны быть в поле зрения сотрудников исследования или под их наблюдением.

Один из трудоемких этапов проведения исследования I фазы — набор добровольцев. Отбор субъектов исследования (добровольцев), заинтересованных в участии в исследованиях I фазы, возможен только при условии, что имеется разрешение на проведение исследования уполномоченного федерального органа, одобрение локального этического комитета.

Чаще в исследованиях I фазы участвуют мужчины, но участие женщин также разрешено, при условии выполнения некоторых требований:

- исследования репродуктивной токсичности завершены, и результаты не препятствуют проведению клинических исследований [3], либо существует веская причина не проводить исследования репродуктивной токсичности;
- менструальный цикл и тесты на беременность показывают отсутствие беременности;
- нет риска возникновения беременности во время исследования и в течение определенного времени после его завершения;
- женщина предупреждена о возможных рисках для развития ребенка в случае беременности;
- с необходимой частотой во время исследования проводятся тесты на беременность.

Пока не исключена возможность влияния исследуемого препарата, женщины, применяющие гормональные контрацептивы, должны использовать альтернативный метод контрацепции.

Исследования I фазы могут проводиться с участием пациентов, например:

- пациентам, чувствующим себя хорошо, но имеющим хроническое, стабильное заболевание, такое как астма, сенная лихорадка, диабет II типа или гипертония, можно назначать однократные дозы или короткие курсы исследуемого препарата, от которых они не получают терапевтической пользы. Такие исследования, особенно если в них используется стимулирующий препарат, могут помочь решить, начинать ли исследования с более широким охватом пациентов с целевым заболеванием;
- чтобы оценить фармакокинетику цитотоксичных препаратов для лечения злокачественных опухолей;
- как правило, исследования фармакокинетики препарата с пациентами с разной степенью по-

ражения почек или нарушения функции печени проводятся при необходимости рекомендовать пересмотр дозы для таких пациентов. Такие исследования затруднены из-за медленного набора пациентов и этических опасений. По этой причине они обычно проводятся на позднем этапе разработки препаратов.

В мировой практике исследователи могут в любое время набирать и выполнять отбор субъектов в общую группу добровольцев, заинтересованных в участии в исследованиях I фазы, при условии, что независимый (локальный) этический комитет выдал письменное одобрение общего протокола и субъекты подписали письменное согласие в так называемый «Банк добровольцев». При этом исследователи не могут начать отбор в отдельное исследование, не получив письменного разрешения Федерального уполномоченного органа и локального этического комитета. Если исследователь получил такое одобрение независимого (локального) этического комитета на общий набор, то отбор в конкретное исследование он может провести только при условии, что есть разрешение Федерального уполномоченного органа на проведение данного клинического исследования и одобрение независимого этического комитета. Пока субъекты не переведены в конкретное исследование, исследователи не могут выполнять процедуры, не предусмотренные протоколом общего набора и отбора.

Соблюдение международных и локальных требований при проведении клинических исследований I фазы, и не только, позволит получать достоверный результат исследования, максимально обеспечить безопасность участников исследования, а также повысить рейтинг России среди стран-участников клинических исследований и стать привлекательным партнером при их проведении.

Список литературы

1. Kola I, Landis J. Can the industry reduce attrition rates? // *Nature Rev. Drug Disc.* — 2004. — Vol. 3. — 711 p.
2. Lesko L, Atkinson A. Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2001. — Vol. 41. — P. 347–366.
3. Bioavailability and bioequivalence // *CPMP/EWP/QWP.* — 1998. — 1401 p.
4. Shah R. QT interval in drug development // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 54. — P. 188–202.
5. Estimating the safe starting dose for healthy volunteers. — FDA, 2005.
6. Toxicokinetics and exposure in toxicology studies // *CPMP/ICH.* — 1995. — 384 p.
7. Declaration of Helsinki. — World Medical Association, 1996.
8. Sibille M et al. Is phase 1 still safe? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 62. — P. 502–503.