

Значение референтных интервалов лабораторных показателей при проведении клинических исследований ранних фаз с участием здоровых добровольцев

Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнёва И.И., Ключев Д.А., Вдовина А.А., Мясникова Л.А.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме. В данной статье обсуждается один из самых спорных вопросов отечественной практики проведения клинических исследований с участием здоровых добровольцев: согласно регуляторным требованиям не допускается интерпретация незначительных отклонений от референтных значений лабораторных показателей на основании оценки врачом их клинической значимости. Основываясь на зарубежной и отечественной нормативной базе клинических исследований ранних фаз, а также на собственном практическом опыте работы с добровольцами, авторы подвергли анализу данные требования. Важным этапом работы стал ретроспективный анализ результатов стандартного перечня лабораторных анализов здоровых добровольцев на примере нескольких исследований ранних фаз с целью выявления частоты клинических незначимых отклонений от референтных интервалов изучаемых показателей. Исходя из полученных данных, было отмечено, что у добровольцев, соответствовавших диагнозу «здоров» по результатам клинического и лабораторно-инструментального обследования, с достаточно высокой частотой регистрировались клинически незначимые отклонения ряда параметров от референтных значений. Авторы обращают внимание на отсутствие у разработчиков протоколов исследований ранних фаз единого подхода в плане составления перечня необходимых лабораторных тестов и методам их оценки. Также затронуты этические и финансовые аспекты обсуждаемой проблемы. В заключении авторы предлагают собственную шкалу оценки клинической значимости отклонений от референтных интервалов показателей лабораторных исследований, как один из инструментов, направленных на оптимизацию существующих регуляторных требований.

Ключевые слова: клинические исследования ранних фаз; биоэквивалентность; здоровые добровольцы; референтный интервал; лабораторные показатели

Для цитирования:

Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнёва И.И., Ключев Д.А., Вдовина А.А., Мясникова Л.А. Значение референтных интервалов лабораторных показателей при проведении клинических исследований ранних фаз с участием здоровых добровольцев // *Качественная клиническая практика*. 2018;2:64–72. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10046.

The role of reference intervals of laboratory tests in early phase clinical research in healthy volunteers

Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebniova I.I., Kliuev D.A., Vdovina A.A., Miasnikova L.A.
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Abstract. This article discusses one of the most disputable issues in national clinical research practice in healthy volunteers. Regulatory requirements forbid to assess even minor deviations of laboratory parameters from reference intervals as not clinically significant. Authors made analysis of such requirements from positions of foreign and national guidelines of early phase clinical research and with regard to their own experience in the field. As an important part of this work, retrospective analysis of the laboratory test results data of healthy volunteers taken from several clinical trials was conducted. The aim of this analysis was to establish the rate of not clinically significant deviations from reference intervals. The results of the analysis revealed rather high rate of not clinically significant deviations of some laboratory parameters from reference intervals in volunteers with confirmed status “healthy”. Authors noted that developers of clinical trial protocols have no unified approach to generate list of necessary laboratory tests and methods of assessment of the results. Ethical and financial aspects of the problem under discussion are also touched in this article. In conclusion, authors suggest the scale of clinical significance assessment of deviations of basic laboratory parameters from reference intervals as one of the possible options of optimizing current regulatory requirements.

Keywords: early phase clinical trials; bioequivalence; healthy volunteers; reference interval; laboratory parameters

For citations:

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA, Vdovina AA, Miasnikova LA. The role of reference intervals of laboratory tests in early phase clinical research in healthy volunteers. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. (In Russ). 2018;2:64–72. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10046.

Введение

Одной из основных целей Стратегии «Фарма 2020» является гармонизация нормативных правовых актов РФ с международными стандартами в сфере обращения лекарственных средств (ЛС), направленная на повышение качества и безопасности фармацевтической продукции [1]. Отрасль клинических исследований (КИ), как важнейший этап разработки инновационных и воспроизведённых лекарственных препаратов (ЛП), также требует создания единой нормативной базы с учётом международного и отечественного опыта в данной сфере.

Исторически одним из слабых мест регуляторной практики КИ в нашей стране являются условия и правила проведения исследований ЛП ранних фаз на здоровых добровольцах. Достаточно сказать, что условия проведения КИ на здоровых добровольцах и порядок организации соответствующих профильных клинических отделений регулируются только одним приказом 1992 года [2], который по мнению многих экспертов в настоящее время носит лишь рекомендательный характер и требует актуализации, а правила проведения описаны исключительно для исследований биоэквивалентности (БЭ) ЛС в виде методических рекомендаций. Не вызывает сомнения необходимость гармонизации международных требований к КИ ранних фаз с используемыми на практике требованиями национальной регуляторной системы.

Одним из самых спорных вопросов за последние годы в отечественной практике КИ на здоровых добровольцах являются принятые в настоящее время критерии здоровья добровольцев в том числе на основании строгого соответствия результатов лабораторных исследований референтным интервалам (РИ), то есть не допускаются даже минимальные отклонения всех изучаемых параметров от референтных (нормальных) значений. Подобный подход уже несколько лет вызывает вопросы у сообщества исследователей, так как общеизвестно, что РИ являются статистическими данными 95 % популяции, при этом у 5 % здоровых лиц обнаруживают «ненормальные» лабораторные показатели, поэтому не все значения, выходящие за область нормальных значений, являются патологическими [3]. В то же время, в референтную группу (группа лиц, при обследовании которой был рассчитан РИ), всегда входит часть «не нормальных» людей, то есть существует вероятность того, что пациент с результатами, не выходящими за РИ, может быть нездоров [4].

Основываясь на собственном десятилетнем опыте проведения КИ на здоровых добровольцах, а также на отечественных и зарубежных методических указаниях, авторы подвергли анализу требования национальной регуляторной системы к критериям «невключения» здоровых добровольцев в КИ, заключающиеся в отсутствии отклонений от норм показателей клинических лабораторных тестов, и рассмотрели возможность их

оптимизации с учётом сложившегося международного опыта. При этом авторы исходили прежде всего из необходимости выполнения основных положений догмата международных правил проведения КИ (ICH GCP):

- обеспечение истинных и достоверных результатов КИ;
- соблюдение прав, безопасности и благополучия участников КИ [5].

Материал и методы

Методологически работа включала 3 этапа. В рамках первого этапа был выполнен аналитический обзор отечественных нормативных документов в части требований к оценке результатов лабораторных исследований при отборе добровольцев в практике проведения КИ ранних фаз. Дополнительно с этой же целью был изучен ряд зарубежных руководств по проведению исследований 1-ой фазы и БЭ.

Вторым этапом был проведён анализ частоты отклонений от РИ лабораторных параметров у добровольцев, соответствовавших диагнозу «здоров» по результатам клинического и лабораторно-инструментальных обследований, на примере нескольких КИ ранних фаз. Ретроспективно были проанализированы данные результатов лабораторных исследований — общего и биохимического анализов крови и общего анализа мочи — выполненных в рамках 304 скрининговых визитов добровольцев в исследовательский центр. Набор показателей (прежде всего биохимических) мог отличаться в каждом из исследований, так как это регламентировано протоколом. В качестве клинической лаборатории выступали ведущие независимые лаборатории, имеющие все необходимые разрешительные документы и сертификаты качества, а также опыт регулярного участия в клинических исследованиях с участием добровольцев.

В специально разработанную с использованием MS Excel электронную базу данных переносили следующую информацию из амбулаторных карт добровольцев:

- демографические характеристики: пол и возраст;
- антропометрические параметры: рост, вес и индекс массы тела (ИМТ);
- результаты общего анализа крови: гемоглобин, гематокрит, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- результаты биохимического анализа крови: общий белок, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, мочевиная кислота, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), креатинфосфокиназа (КФК), натрий, калий, хлор, общий холестерин (ОХС), триглицериды;
- результаты общего анализа мочи: относительная плотность, pH, белок, глюкоза, кровь, кетоновые тела, билирубин, нитриты; с микроскопией осадка (лейкоциты, эритроциты, бактерии, грибы, слизь, эпителий, цилиндры и кристаллы).

Результаты по количественным параметрам представлялись как среднее значение ($X_{\text{ср.}}$) и стандартное отклонение (SD), по качественным — как частота отрицательных или положительных результатов теста.

Частотный анализ отклонений от РИ показателей лабораторных исследований проводили на основании утверждённого согласно стандартной практики КИ перечня референтных значений, предоставленного лабораториями в исследовательский центр.

На третьем этапе работы авторами была разработана и предложена для обсуждения собственная шкала оценки клинической значимости отклонений основных лабораторных параметров в контексте верификации диагноза «здоров» при отборе добровольцев для участия в КИ ранних фаз.

Результаты и обсуждение

На первом этапе работы были проанализированы доступные в настоящее время в отечественной практике КИ ранних фаз нормативные документы, регламентирующие процедуры отбора здоровых добровольцев для исследования в части требований к перечню и трактованию результатов лабораторных тестов. Особенно интересным представлялось проследить трансформацию данных требований за последние годы, а также сравнить с предписаниями международных нормативных актов.

Следует сразу отметить, что единственным документом в РФ, который описывает порядок включения добровольцев в исследование, а именно процедуры верификации диагноза «здоров», являются методические рекомендации по оценке БЭ лекарственных препаратов. Впервые, данные рекомендации были изданы в 1995 году — «Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств», и далее периодически пересматривались под эгидой Министерства здравоохранения и социального развития (МЗСР) РФ в 1998, 2001, 2004 и 2008 годах. При этом во всех версиях вплоть до 2008 года перечень критериев включения и исключения практически не менялся [6–10]. Так, в методических указаниях 2008 года прописано, что лица, привлекаемые к участию в исследовании в качестве добровольцев, должны иметь верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. В соответствующем разделе также представлен перечень процедур и лабораторных тестов, выполняемых в рамках скринингового обследования. Соответственно по результатам данного обследования врач-исследователь делает заключение, на основании которого доброволец допускается или не допускается к исследованию [10].

И наконец, появляется вариант методических рекомендаций «по оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов» 2011 года, который по всей видимости не имеет подтверждённого официального статуса (так и не был утверждён), где как «гром среди ясного неба» в дополненном несколькими пунктами перечне

критериев «невключения» возникает следующая формулировка: «выявленные на скрининге отклонения от норм показателей клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования» [11]. Таким образом, по непонятным причинам и без достаточного серьёзного обоснования было принято решение отказаться от интерпретации незначительных отклонений лабораторных показателей на основании оценки врачом их клинической значимости. Более того, реальная практика экспертизы протоколов КИ ранних фаз, прежде всего исследований БЭ, последних лет показывает, что действительно эксперты Регулятора зачастую «рекомендуют» внесение корректировок в критерии включения/невключения протокола КИ, заключающиеся в требовании об отсутствии даже незначительных отклонений от норм параметров лабораторных тестов. При этом в Руководстве по экспертизе ЛС, а именно в главе 7, посвящённой описанию требований к дизайну, проведению и оценке исследований БЭ воспроизведённых ЛС, данный вопрос вообще не упоминается [12]. Аналогичная ситуация наблюдается и в случае Правил проведения исследований БЭ Евразийского экономического союза [13].

Следует отметить, что в зарубежных руководствах, посвящённых КИ с участием здоровых добровольцев, подобные требования также отсутствуют. Авторами были проанализированы стандарты проведения исследований БЭ Европейского медицинского агентства [14], Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [15] и Всемирной организации здравоохранения [16], а также руководство по 1-ой фазе Британской ассоциации фармацевтической промышленности [17]. Данные нормативные акты не содержат требований (или даже рекомендаций) по оценке критериев здоровья добровольцев на основании результатов лабораторных тестов или данных клинического осмотра и инструментальных исследований. В своей практике авторы также не сталкивались с протоколами исследований ранних фаз, разработанными зарубежными специалистами, которые бы не предусматривали возможность оценки незначительных отклонений параметров лабораторных тестов как клинически незначимых. Подход западных коллег, который заключается в том, что вопрос о верификации статуса «здоров» в практике зарубежных КИ отдаётся на откуп врачам-исследователям и зачастую регулируется стандартными процедурами клинических центров, представляется вполне логичным и целесообразным.

В рамках второго этапа работы в первую очередь была описана популяция здоровых добровольцев и выделен портрет среднестатистического добровольца с точки зрения демографических и антропометрических характеристик. В общей популяции волонтеров ($n = 304$) незначительно преобладал женский пол — 51,6 %. Полученное распределение по гендерному признаку не является случайным, так как во время набора добровольцев в исследования в соответствии с требованиями

протоколов необходимо было соблюдать приблизительно равное соотношение мужчин и женщин.

Средний возраст в общей популяции составил $30,8 \pm 7,1$ лет ($n = 304$), среди мужчин — $30,1 \pm 6,7$ лет ($n = 147$), среди женщин — $31,5 \pm 7,6$ лет ($n = 157$). При анализе распределения по возрастным группам (18–25 лет, 25–35 лет, 35–45 лет), наибольшее количество добровольцев оказалось в возрасте от 25 до 35 лет — 48,4 % ($n = 147$). Интересно, что доля добровольцев, относящихся к более молодой возрастной группе, оказалась практически равной доле волонтеров в возрасте 35–45 лет и составила 25,7 % ($n = 78$).

В мужской популяции добровольцев средний рост был равен $1,79 \pm 0,07$ м, вес — $77,62 \pm 10,29$ кг, ИМТ — $24,31 \pm 2,83$ кг/м². Среди женщин данные антропометрические параметры были следующими: рост — $1,66 \pm 0,07$ м, вес — $62,35 \pm 9,69$ кг, ИМТ — $22,49 \pm 3,10$ кг/м². Примечательно, что согласно полученным данным по ИМТ среди добровольцев было выделено 34 женщины и 61 мужчина с превышением значения 25,0 кг/м². Классически значения ИМТ выше 25,0 кг/м² трактуются как наличие избыточной массы тела. Однако, на самом деле могут быть объяснены избыточностью мышечной массы. Исходя из этого, можно рекомендовать избегать установления такого критерия невключения в исследование, как ИМТ больше 25 кг/м², что иногда можно наблюдать в протоколах исследований с участием здоровых добровольцев.

Далее популяция добровольцев была охарактеризована с точки зрения результатов лабораторных исследований, которые выполнялись в рамках процедур скрининга участников КИ. При рассмотрении результатов общего анализа крови, которые представлены в табл. 1, можно отметить вполне ожидаемые более низкие средние значения таких параметров, как гемоглобин, гематокрит, эритроциты и более высокая средняя СОЭ у добровольцев женского пола. В то же время вызывает вопросы тот факт, что не во всех анализируемых КИ показатели гематокрит и СОЭ входили в обязательный перечень изучаемых параметров клинического анализа крови.

При анализе частоты клинически незначимых отклонений от РИ среди показателей общего анализа крови изучаемой популяции здоровых добровольцев (табл. 2) отмечается высокая доля отклонений по гемоглобину у женщин — 23,6 %. При этом наименьшая доля отклонений (менее 10 %) наблюдается по таким параметрам, как лейкоциты, тромбоциты и СОЭ — 7,9; 6,6 и 0,5 % соответственно в общей популяции. Анализ частоты отклонений от РИ показателей лейкоцитарной формулы (табл. 2) выявил, что наибольший процент отклонений во всей популяции наблюдается по лимфоцитам и эозинофилам — 27,3 и 22,7 % соответственно. Другие параметры лейкоформулы также имеют довольно высокую частоту клинически незначимых отклонений от установленных нормальных значений – не менее 10 %.

В результатах биохимического анализа крови (табл. 3) наблюдаются более высокие средние значения ферментов, мочевой кислоты и креатинина в мужской популяции. При этом обращает на себя внимание высокое среднее значение КФК (161,19 ЕД/л) у добровольцев мужского пола, почти вдвое превышающее значение данного показателя у женщин. Кроме того, представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что только 7 биохимических параметров из 18 изучались во всех анализируемых КИ. Стоит отметить, что отечественные методические указания по оценке биоэквивалентности ЛС рекомендуют стандартный перечень из 8 показателей биохимического анализа крови: общий белок, билирубин, креатинин, АСТ, АЛТ, ЩФ, глюкоза (холестерин был исключён из перечня в рекомендациях 2011 года) [11]. Согласно нашим данным из рекомендуемого перечня только показатель общий белок присутствовал не во всех исследованиях. С другой стороны, во многих протоколах также требовалось изучение значительно большего количества параметров, чем отражено в методическом руководстве.

В процессе составления протокола КИ в раздел, регламентирующий набор лабораторных тестов, зачастую авторы включают больше показателей, чем реко-

Таблица 1

Значения показателей общего анализа крови обследованных здоровых добровольцев

Показатель	Общая популяция		Женщины		Мужчины		
	n	Хср. ± SD	n	Хср. ± SD	n	Хср. ± SD	
Гемоглобин, г/дл	304	13,61 ± 1,54	157	12,74 ± 1,15	147	14,52 ± 1,38	
Гематокрит, %	219	41,25 ± 4,05	114	39,11 ± 3,28	105	43,55 ± 3,51	
Эритроциты, *10 ¹² /л	304	4,73 ± 0,50	157	4,41 ± 0,35	147	5,08 ± 0,71	
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	304	6,40 ± 1,69	157	6,52 ± 1,81	147	6,28 ± 1,54	
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	304	260,37 ± 57,08	157	265,68 ± 52,66	147	254,71 ± 55,17	
СОЭ, мм/ч	187	4,81 ± 3,64	98	5,95 ± 5,87	89	3,56 ± 2,44	
Лейкоформула, %	Нейтрофилы	304	59,47 ± 28,77	157	59,44 ± 8,16	147	59,55 ± 29,64
	Базофилы	304	0,64 ± 0,66	157	0,72 ± 1,72	147	0,55 ± 0,48
	Эозинофилы	304	2,62 ± 1,88	157	2,59 ± 1,71	147	2,66 ± 1,87
	Моноциты	304	8,17 ± 2,29	157	7,90 ± 2,24	147	8,47 ± 2,09
	Лимфоциты	304	30,04 ± 8,40	157	29,26 ± 7,78	147	30,87 ± 7,88

Таблица 2

Частота отклонений от референтных значений показателей клинического анализа крови в популяции здоровых добровольцев

Показатель	Общая популяция			Женщины			Мужчины		
	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений
Гемоглобин	304	60	19,7	157	37	23,6	147	23	15,6
Гематокрит	219	28	12,8	114	16	14,0	105	12	11,4
Эритроциты	304	46	15,1	157	21	13,4	147	25	17,0
Лейкоциты	304	24	7,9	157	15	9,6	147	9	6,1
Тромбоциты	304	20	6,6	157	10	6,4	147	10	6,8
СОЭ, мм/ч	187	1	0,5	98	1	1,0	89	0	0,0
Нейтрофилы	304	44	14,5	157	22	14,01	147	22	14,5
Базофилы	304	47	15,5	157	28	17,83	147	19	15,5
Эозинофилы	304	69	22,7	157	37	23,57	147	32	22,7
Моноциты	304	52	17,1	157	24	15,29	147	28	17,1
Лимфоциты	304	83	27,3	157	40	25,48	147	43	27,3

Таблица 3

Значения показателей биохимического анализа крови обследованных здоровых добровольцев

Показатель	Общая популяция		Женщины		Мужчины	
	n	Хср. ± SD	n	Хср. ± SD	n	Хср. ± SD
Общий белок, г/л	189	72,06 ± 6,32	93	71,90 ± 4,44	96	72,21 ± 6,08
Глюкоза, ммоль/л	304	5,11 ± 0,52	157	4,98 ± 0,57	147	5,14 ± 0,49
АЛТ, ед/л	304	17,95 ± 9,36	157	14,81 ± 7,40	147	21,31 ± 10,03
АСТ, ед/л	304	21,73 ± 7,46	157	19,98 ± 6,38	147	24,31 ± 7,84
ЩФ, ед/л	304	63,43 ± 19,10	157	56,63 ± 15,59	147	69,88 ± 18,82
Общий билирубин, мкмоль/л	304	12,37 ± 7,80	157	11,02 ± 5,72	147	13,81 ± 8,03
Прямой билирубин, мкмоль/л	29	1,65 ± 0,58	20	1,50 ± 0,71	9	1,99 ± 0,58
Креатинин, мкмоль/л	304	82,23 ± 16,99	157	73,47 ± 11,53	147	90,54 ± 13,26
Мочевина, ммоль/л	253	4,53 ± 2,30	131	4,15 ± 0,95	122	4,89 ± 2,40
Мочевая кислота, мкмоль/л	71	305,12 ± 73,21	34	266,24 ± 54,46	37	341,84 ± 70,11
ЛДГ, ед/л	101	279,45 ± 58,79	54	267,92 ± 41,23	47	292,72 ± 53,50
ГГТ, ед/л	68	15,11 ± 8,40	34	12,03 ± 3,90	34	18,10 ± 10,38
КФК, ед/л	70	125,83 ± 68,20	34	88,39 ± 35,51	36	161,19 ± 73,02
Натрий, ммоль/л	226	139,29 ± 2,40	112	139,21 ± 13,42	114	139,37 ± 2,49
Калий, ммоль/л	255	4,47 ± 2,35	132	4,30 ± 0,42	123	4,65 ± 3,32
Хлор, ммоль/л	68	103,00 ± 2,51	31	103,05 ± 2,02	37	102,97 ± 2,17
ОХС, ммоль/л	304	4,80 ± 0,99	157	4,91 ± 0,96	147	4,68 ± 1,01
Триглицериды, ммоль/л	67	0,99 ± 0,53	33	0,83 ± 0,33	34	1,14 ± 0,55

мендовано методическими указаниями. В ряде случаев это обусловлено особенностями фармакологического действия исследуемого препарата и понятным желанием разработчиков обеспечить максимально полный контроль за безопасностью применения нового препарата. Однако, зачастую, включение ряда параметров в перечень обязательных к выполнению лабораторных исследований в конкретном протоколе КИ происходит без должного обоснования. Данный факт в сочетании с отказом от интерпретации незначительных отклонений от референтных значений на основании оценки врачом их клинической значимости, существенно затрудняет

проведение исследования, в том числе повышая финансовые затраты на скрининговый этап.

В работе также рассмотрена частота клинически незначимых отклонений от РИ по показателям биохимического анализа крови (табл. 4). В отличие от общего анализа крови по биохимическим параметрам доля отклонений от референтных значений практически не превышала 10 % в общей популяции. Однако ни одного отклонения не зафиксировано только по двум параметрам — ЛДГ и прямой билирубин. В качестве исключения следует выделить показатель КФК — 36,8 % отклонений среди мужчин, что согласуется с высокими

Таблица 4

Частота отклонений от референтных значений показателей биохимического анализа крови в популяции здоровых добровольцев

Показатель	Общая популяция			Женщины			Мужчины		
	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений
Общий белок	189	3	1,6	93	2	2,2	96	1	1,0
Глюкоза	304	31	8,9	157	19	9,5	147	12	8,2
АЛТ	304	25	8,2	157	14	8,9	147	11	7,5
АСТ	304	18	5,9	157	8	5,1	147	10	6,8
ЩФ	304	4	1,3	157	2	1,3	147	2	1,4
Общий билирубин	304	28	9,2	157	8	5,1	147	20	13,6
Прямой билирубин	29	0	0,0	20	0	0,0	9	0	0,0
Креатинин	304	25	8,2	157	4	2,6	147	21	14,3
Мочевина	253	19	7,5	131	6	4,6	122	13	10,7
Мочевая кислота	71	7	9,9	34	2	5,9	37	5	13,5
ЛДГ	101	0	0,0	54	0	0,0	47	0	0,0
ГГТ	68	2	2,9	34	1	2,9	34	1	2,9
КФК	70	15	21,4	34	3	8,8	36	12	33,3
Натрий	226	17	7,5	112	10	8,9	114	7	6,1
Калий	255	8	3,1	132	3	2,3	123	5	4,1
Хлор	68	2	2,9	31	1	3,2	37	1	2,7
ОХС	304	47	11,3	157	28	10,4	147	19	12,9
Триглицериды	67	3	4,5	33	2	6,1	34	1	2,9

средними цифрами параметра и большим разбросом значений (см. табл. 3). При этом у женщин доля отклонений по КФК составляет только 8,8 %. Данный факт может быть обусловлен даже минимальной физической активностью здоровых добровольцев мужского пола, наличие которой вполне естественно в данной популяции. Ввиду высокой вариабельности и малой информативности данного параметра, следует не включать его в обязательный перечень изучаемых биохимических показателей в рамках КИ без крайней необходимости.

Среди результатов общего анализа мочи следует отметить среднее значение рН мочи, которое составило

в общей популяции добровольцев $5,59 \pm 0,74$ ($n = 219$). Относительная плотность была зафиксирована на уровне $1,020 \pm 0,010$ ($n = 219$). Отличий между мужчинами и женщинами по данным показателям не наблюдалось. При анализе частоты отклонений от РИ данных параметров (табл. 5) следует отметить, что значительную долю отклонений имел показатель рН — 44,3 %. Исходя из приведённых выше данных по среднему значению параметра, в основном наблюдалось смещение рН мочи в сторону кислой среды. По другим качественным параметрам отклонения зарегистрированы в единичных случаях. Представляется целесообразным свести к ин-

Таблица 5

Частота отклонений от референтных значений показателей общего анализа мочи в популяции здоровых добровольцев

Показатель	Общая популяция			Женщины			Мужчины		
	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений	Всего измерений	Из них отклонений	% отклонений
Отн. плотность	219	0	0,0	114	0	0,0	105	0	0,0
рН	219	97	44,3	114	50	43,9	105	47	44,8
Белок	304	19	6,3	157	12	7,6	147	7	4,8
Глюкоза	304	0	0,0	157	0	0,0	147	0	0,0
Кровь	304	18	5,9	157	13	8,3	147	5	3,4
Кетоновые тела	219	4	1,8	114	2	1,8	105	2	1,9
Билирубин	217	3	1,4	113	1	0,9	104	2	1,9
Нитриты	218	2	0,9	113	2	1,8	105	0	0,0

Таблица 6

Шкала оценки клинической значимости отклонений от референтных интервалов показателей лабораторных исследований

Показатель	Допустимое отклонение
<i>Общий анализ крови</i>	
Гемоглобин	< 0,9 НГРИ
Гематокрит	< 0,9 НГРИ
Эритроциты	< 0,9 НГРИ
Тромбоциты	< 0,8 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Лейкоциты	< 0,8 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Общие нейтрофилы (абс.)	< 0,8 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Эозинофилы (абс.)	> 1,2 ВГРИ
Базофилы (абс.)	> 1,2 ВГРИ
Лимфоциты (абс.)	< 0,8 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Моноциты (абс.)	> 1,2 ВГРИ
Скорость оседания эритроцитов	> 1,1 ВГРИ
<i>Биохимический анализ крови</i>	
Общий белок	< 0,8 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Общий билирубин	> 1,3 x ВГРИ
Креатинин	< 1,1 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Аспаратаминотрансфераза	> 2,0 ВГРИ
Аланинаминотрансфераза	> 2,0 ВГРИ
Щелочная фосфатаза	> 2,0 ВГРИ
Глюкоза	< 0,6 НГРИ или > 1,2 ВГРИ
Общий холестерин	< 0,9 НГРИ или > 1,1 ВГРИ
<i>Анализ мочи</i>	
рН	< 0,9 НГРИ или > 1,1 ВГРИ
Относительна плотность	< 0,95 НГРИ или > 1,05 ВГРИ
<i>Примечания:</i> НГРИ — нижняя граница референтного интервала; ВГРИ — верхняя граница референтного интервала.	

формационно достаточному объёму набор анализируемых показателей общего анализа мочи. Оптимальный перечень: относительная плотность, рН мочи, белок, глюкоза, кровь, билирубин, кетоновые тела.

При рассмотрении результатов исследования «микроскопия осадка мочи» необходимо выделить крайне высокий процент клинически незначимых отклонений по показателю эпителий— 90,4 % ($n = 104$) во всей популяции добровольцев. Также наблюдается высокая доля отклонений по показателю слизь – 46,2 % ($n = 104$) и кристаллы — 19,2 % ($n = 104$). По остальным параметрам микроскопии осадка мочи отклонений от норм практически не было. Следует отметить, что исследование микроскопии проводилось не во всех анализируемых КИ, либо согласно протоколу, выполнялось только в случае обнаружения отклонений по ряду показателей общего анализа мочи. Такой подход представляется более рациональным.

Резюмируя полученные результаты по лабораторным исследованиям в популяции здоровых добровольцев можно сделать вывод, что у разработчиков протоколов КИ ранних фаз отсутствует единый подход к составлению раздела протокола, содержащего требования к выполнению лабораторных исследований, их перечню и методам оценки. Логическим следствием приведённых данных по частоте отклонений от РИ является прогнозируемый отсев (screen failure rate) добровольцев на этапе скрининга в КИ в пределах 40–50 %, а также необходимость проведения многочисленных повторных анализов (ре-тестов), число которых зачастую ограничено протоколом исследования. Отсутствие такой практики в клиническом центре, как правило, ставит под сомнение корректность проводимых лабораторных измерений.

Необходимо обратить внимание и на важный этический аспект интерпретации полученных результатов анализов как признака «нездоровья» добровольца и основания для его неучастия в КИ, что наносит психологическую травму практически здоровому человеку.

На третьем этапе работы авторы предложили собственную шкалу оценки клинической значимости отклонений от РИ показателей лабораторных исследований (табл. 6).

Во-первых, в рамках данной шкалы рекомендовано придерживаться предложенного Регулятором минимального перечня лабораторных исследований, обязательного для включения в протокол КИ с участием здоровых добровольцев. Прежде всего рекомендация касается набора параметров биохимического анализа крови. Разумеется, данный перечень может быть расширен с учётом особенностей фармакологического действия изучаемых препаратов.

Во-вторых, для каждого лабораторного показателя предлагается допустимое отклонение от РИ, в пределах которого врач-исследователь самостоятельно принимает решение о клинической значимости выявленного отклонения. В основу определения величины предлагаемых

допустимых отклонений были положены представления о «клинической значимости/информативности» и «пороге клинического решения» ГОСТ Р 53022.3–2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований» каждого из обязательных параметров клинического и биохимического исследования [18]. При этом согласно стандартной практике при принятии решения о клинической значимости тех или иных отклонений от РИ врачу необходимо учитывать количество отклонений и их взаимосвязанность у конкретного добровольца, наличие каких-либо клинических проявлений, необходимости дополнительного обследования или лечения.

Предлагаемая шкала может быть использована в том числе для разработки клиническими центрами ранних фаз собственных стандартных процедур, посвящённых оценке критериев здоровья добровольцев.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Участие авторов. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Возжаев Александр Владимирович
Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com
Scopus Author ID: 57194398586
SPIN-код: 8637-8963

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Vozzhaev Alexander
Corresponding author

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com
Scopus Author ID: 57194398586
SPIN code: 8637-8963

associate professor, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Фитилёв Сергей Борисович

Scopus Author ID: 6701762621
SPIN-код: 8287-8456

д.м.н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Fitilev Sergey

Scopus Author ID: 6701762621
SPIN code: 8287-8456

D.M., professor, Department of General and Clinical Pharmacology, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Russian Federation, Moscow

Шкребнёва Ирина Ивановна

Scopus Author ID: 6505823859
SPIN-код: 1105-5760

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Shkrebniova Irina

Scopus Author ID: 6505823859
SPIN code: 1105-5760

associate professor, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Клюев Дмитрий Алексеевич

аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Kliuev Dmitriy

post-graduate student, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Вдовина Александра Андреевна

студент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Vdovina Alexandra

student, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Мясникова Любовь Александровна

студент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Miasnikova Liubov

student, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственная программа Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы. [Gosudarstvennaya programma Rossijskoj Federacii «Razvitie farmaceuticheskoj i medicinskoj promyshlennosti» na 2013–2020 gody. (In Russ).]
2. Приказ Минздрава РСФСР от 25.08.1992 №235 «Об организации отделений клинических испытаний лекарственных препаратов на здоровых добровольцах». [Prikaz Minzdrava RSFSR ot 25.08.1992 235 «Ob organizacii otdelenij klinicheskikh ispytanij lekarstvennyh preparatov na zdorovyh dobrovolcah». (In Russ).]
3. Кишкун А.А. *Руководство по лабораторным методам диагностики*. – М.: 2008. [Kishkun A.A. *Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki*. Moscow: 2008. (In Russ).]
4. Казакова М.С., Луговская С.А., Долгов В.В. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения //

Клиническая лабораторная диагностика. 2012;6:43–49. [Kazakova M.S., Lugovskaya S.A., Dolgov V.V. The reference values of indicators of total blood analysis of adult working population. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012;6:43–49 (in Russ).]

5. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2).

6. Фирсов А.А., Стречунский Л.С., Рудаков А.П. и др. *Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств*. – М.: 1995. [Firsov A.A., Strachunskij L.S., Rudakov A.P., et al. *Pravila provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennyh sredstv*. Moscow: 1995 (In Russ).]

7. Конюшкова А.Н., Савченко А.Ю., Давыдова К.С. и др. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических лекарственных средств. *Требования FDA // Ремедиум*. 2011;5:54–56. [Konyushkova A.N., Savchenko A.Y., Davydova K.S., et al. Generic bioequivalence test requirements. *FDA guidelines. Remedium*. 2011;5:54–56. (In Russ).]

8. Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. – М.:

МЗСР РФ, 2001. [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu kachestvennyh klinicheskikh issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennyh preparatov. Moscow: MHSD RF, 2001. (In Russ).]

9. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания МЗСР РФ от 10.08.2004 г. – М.: 2004. [Provedenie kachestvennyh issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennyh sredstv Metodicheskie ukazaniya MHSD RF ot 10.08.2004 g. Moscow: 2004 (In Russ).]

10. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания МЗСР РФ. – М.: 2008. [Ocenka bioekvivalentnosti lekarstvennyh sredstv Metodicheskie ukazaniya MHSD RF. Moscow: 2008. (In Russ).]

11. Оценка биоэквивалентности лекарственных препаратов. Методические рекомендации МЗСР РФ. 2011. [Ocenka bioekvivalentnosti lekarstvennyh preparatov Metodicheskie rekomendacii MHSD RF. 2011. (In Russ).]

12. Миронов А.Н., Меркулов В.А. и др. *Руководство по экспертизе лекарственных средств*. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. [Mironov A.N., Merkulov V.A., et al. *Rukovodstvo po ehkspertize lekarstvennyh sredstv*. Tom I. – Moscow: Grif i K, 2013. (In Russ).]

13. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85). [Pravila provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennyh preparatov v ramkah Evrazijskogo ehkonomicheskogo soyuza utverzhdeny Resheniem Soveta Evrazijskoj ehkonomicheskoy komissii ot 3 noyabrya 2016 g. No. 85 (In Russ).]

14. Guideline on the Investigation of Bioequivalence, 2010, EMEA.

15. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations, 2014, FDA.

16. Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies (Annex 9), WHO Technical Report Series No.996, 2016.

17. Guidelines for phase I clinical trials, 2012 edition, ABPI.

18. ГОСТ Р 53022-3-2008. Технологии лабораторные и клинические. Требования к качеству лабораторных исследований. Правила оценки клинической эффективности лабораторных тестов. – М.: 2008. [GOST R53022-3-2008. Tekhnologii laboratornye i klinicheskie Trebovaniya k kachestvu laboratornyh issledovaniy. Pravila ocenki klinicheskoy ehffektivnosti laboratornyh testov. Moscow: 2008. (In Russ).]