

УДК: 616.248-036-08.001.8

# ОСОБЛИВОСТІ ТА ОСНОВНІ ВИМОГИ ДО ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ В УКРАЇНІ

Ю. І. Феценко<sup>1</sup>, Г. Л. Гуменюк<sup>1</sup>, Д. В. Добрянський<sup>2</sup>, С. С. Распутняк<sup>3</sup>, О. М. Рекалова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

<sup>3</sup>Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна

**Резюме.** Усі клінічні випробовування (КВ) проводяться в Україні відповідно до міжнародних етичних принципів із забезпеченням захисту прав, безпеки та благополуччя досліджуваних. КВ є єдиним науково обґрунтованим методом оцінки ефективності та безпеки нових лікарських засобів (ЛЗ). Завдяки можливості брати участь у міжнародних КВ можливе підвищення ефективності лікування хворих з найбільш тяжкими захворюваннями в Україні. Це в повній мірі стосується і однієї з найбільш важливих проблем клінічної медицини — бронхіальної астми (БА). У значної частини пацієнтів БА контролюється недостатньо, а у частини хворих через важкий перебіг є потреба в більш інтенсивному і ефективному лікуванні. БА — це хронічне захворювання, яке потребує тривалого / постійного лікування, що обумовлює цілу низку проблем щодо ефективності, безпеки і вартості інноваційних методів лікування і мотивує виробників на подальшу розробку як нових препаратів так і сучасних доставкових інгаляційних пристроїв. *Мета роботи:* навести основні вимоги до КВ в Україні, а також провести аналіз особливостей досліджень у хворих на БА. *Матеріали та методи:* при написанні роботи використані сучасні міжнародні вимоги та нормативно-правова база України. *Результати та обговорення.* Дослідження у хворих на БА протягом останніх років посідають чільне місце серед пульмонологічних КВ — близько 32 % від загальної кількості досліджень. Так, до консультативно-експертної групи «Пульмонологія. Фтизіатрія. Лікарські засоби» Державного експертного центру за період з 2015 по 2020 рр. надійшли матеріали для проведення спеціалізованої експертизи на 105 КВ, із них у хворих на БА — 33. В 2019 році суттєво зросла кількість КВ пульмонологічного профілю, а в 2020 році суттєво знизилась кількість нових КВ у хворих на БА в зв'язку із пандемією COVID-19. Необхідно зазначити, що в 2018-2019 роках спостерігалась тенденція щодо збільшення кількості досліджень зі складним дизайном та КВ II фази, що, на наш погляд, свідчить про визнання науко-дослідного потенціалу України світовою спільнотою. *Висновки.* Складності діагностики, а також особливості випробовувань інноваційних ЛЗ у хворих на БА обумовлює більш суворі вимоги до місць проведення КВ і кваліфікації дослідницького персоналу. В Україні є всі можливості для суттєвого збільшення пульмонологічних КВ завдяки функціонуванню достатньої кількості фахових дослідницьких центрів із досвідченими кадрами та значної кількості мотивованих пацієнтів.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, клінічні випробовування, пульмонологія, консультативно-експертна група, Державний експертний центр.

Ю. І. Феценко,  
академік НАМН України, професор,  
директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»  
03038, Україна, м. Київ, вул. Амосова, 10,  
e-mail: admin@ifp.kiev.ua  
Астма та Алергія, 2021, № 1, С. 5–16.

**Вступ.** Бронхіальна астма (БА) — це гетерогенне захворювання, яке характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів і їх гіперреактивністю, в результаті чого з'являється свистяче дихання, кашель, скутість в грудній клітці і задишка, які варіюють за появою, частотою виникнення та інтенсивністю, разом з варіабельним обмеженням потоку на видиху [2, 14].

БА — одна із найбільш важливих медико-соціальних проблем. Захворювання уражує усі вікові категорії населення та при неефективному контролі призводить до значного порушення якості життя і навіть до смерті хворих [2, 15].

Астма належить до числа найбільш поширених захворювань людини (5–8 % від загальної популяції) [7, 13]. На сьогодні в світі на це захворювання страждають близько 300 млн осіб, причому у переважній більшості пацієнтів перебіг БА контролюється недостатньо [14, 16]. У багатьох країнах світу статистика свідчить про триваючу тенденцію до

© Феценко Ю. І., Гуменюк Г. Л., Добрянський Д. В., Распутняк С. С., Рекалова О. М., 2021

[www.search.crossref.org](http://www.search.crossref.org)

DOI: 10.31655/2307-3373-2021-1-5-16

зростання рівня захворюваності, інвалідизації та летальності, зумовлених БА [2, 6, 17]. У значній частині пацієнтів з БА через неконтрольований та важкий перебіг є потреба в більш інтенсивному і ефективному лікуванні, що обумовлює цілу низку проблем щодо ефективності, безпеки і вартості інноваційних методів лікування і мотивує виробників на подальшу розробку як нових препаратів, так і сучасних доставкових інгаляційних пристроїв.

Клінічні випробовування (КВ), які проводяться в Україні відповідно до міжнародних етичних принципів із забезпеченням захисту прав, безпеки та благополуччя пацієнтів, є єдиним науково обґрунтованим методом оцінки ефективності та безпеки нових лікарських засобів (ЛЗ). Завдяки можливості брати участь у міжнародних КВ можливе підвищення ефективності лікування хворих з найбільш тяжкими захворюваннями в Україні, в тому числі — при БА.

**Мета роботи.** Навести основні вимоги до КВ в Україні, а також провести аналіз особливостей досліджень у хворих на БА.

### Матеріали та методи

При написанні роботи використані сучасні міжнародні вимоги та нормативно-правова база України [12]. Вимоги до організації та проведення КВ в Україні визначаються «Порядком проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» (Порядок 690) і «Типовим положенням про комісії з питань етики», затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690 зі змінами (зарєєстровано в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010 / 17026) [9, 10]. Цей документ розроблений на основі Закону України «Про лікарські засоби», ICH GCP (*International Conference on Harmonisation Guidelines for Good Clinical Practice*) та Директиви Європейського парламенту та Ради 2001/20/ЄС.

Відповідно до Порядку 690, КВ лікарських засобів можуть проводитися в лікувально-профілактичних закладах (ЛПЗ), які визначаються центральним органом виконавчої влади (ЦОВВ), за наявності рішення про проведення випробовування ЦОВВ, що приймається на підставі позитивного висновку експертизи матеріалів щодо проведення КВ, який надається Державним підприємством «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (ДЕЦ), позитивного рішення комісії з питань етики при ЛПЗ локального етичного комітету та укладення договору про страхування життя і здоров'я пацієнта (добровольця) у порядку, передбаченому законодавством [8, 9].

Відповідно до міжнародних принципів, *КВ нових ЛЗ проводять поетапно у чотири фази*. Обсяг і тривалість кожної фази залежать від цілей та завдань дослідження, тому кожна з них має свої особливості.

Важливо розуміти, що провести чіткі межі між фазами вдається не завжди. Різні фази також не завжди виконуються в суворій послідовності, але переважно у кожен наступну фазу препарат переходить тільки тоді, коли він показав хороші результати на попередній.

*Дослідження I фази* — це перші випробування нового ЛЗ за участю людини, метою яких є отримання попередніх даних про безпечність та переносимість досліджуваного препарату, встановлення фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей, а також, у деяких випадках, отримання попередніх даних про ефективність нового ЛЗ.

*Метою досліджень II фази* є доведення терапевтичної ефективності і короткострокової безпечності нового ЛЗ. При проведенні II фази триває вивчення фармакокінетики і фармакодинаміки досліджуваного препарату, визначення оптимальних терапевтичних доз, режиму дозування, дозозалежності ефекту. Як правило, дослідження в цій фазі проводять як рандомізовані, контрольовані з використанням простого або подвійно сліпого методу. Зазвичай в дослідженнях II фази беруть участь від 200 до 600 пацієнтів.

*III фаза досліджень* — це розширені контрольовані КВ, головною метою яких є підтвердження ефективності та оцінка безпечності ЛЗ в умовах, максимально наближених до клінічної практики. Дослідження, що проводяться в III фазі, як правило, охоплюють велику кількість хворих (від декількох сотень до декількох тисяч), які мають різні супутні захворювання. Досліджувані пацієнти повинні бути типовими для звичайної клінічної практики. Дослідження цієї фази дають змогу більш точно визначити показання і протипоказання досліджуваного ЛЗ, спосіб застосування, дозування, вивчити взаємодію з іншими ЛЗ, вплив віку пацієнта та супутніх захворювань.

*Дослідження IV фази*, так звані постмаркетингові дослідження, проводять після реєстрації препарату і надходження його на ринок. Основною метою подібних досліджень є визначення терапевтичної значимості ЛЗ і стратегії його подальшого застосування, порівняння отриманих результатів з даними про застосування аналогічних ЛЗ.

Зважаючи на особливості розробки інгаляційних систем, перш за все необхідно розглянути Керівництво Європейського медичного агентства з передреєстраційної оцінки лікарських засобів для людського використання CPMP/EWP/4151/OO Rev. 1, яке описує клінічні вимоги до інгаляційних препаратів на додаток до фармацевтичних аспектів, встановлених в Керівництві з фармацевтичної якості інгаляційних і назальних препаратів EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 corr [3].

Керівництво EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 corr застосовується до фармацевтичної розробки лікарських препаратів для медичного застосування, призначених для доставки лікарської речовини

в легені або на слизову оболонку носа з метою досягнення місцевої або системної дії. У документі викладено очікувані аспекти якості лікарських препаратів, що виводяться на ринок. У Керівництві ЕМЕА/СНМР/QWP/49313/2005 corr. обговорюються тільки ті аспекти якості, які є специфічними для інгаляційних і назальних препаратів, хоча також висвітлюється необхідність випробувань з безпеки (наприклад, щодо допоміжних речовин). Додаткові аспекти якості (наприклад домішки, валідація процесу, випробування на стабільність, специфікації), а також питання безпеки і ефективності, описані в інших вказівках, включаючи Керівництва ІСН GCP.

Детальні вказівки щодо дизайну досліджень з фармацевтичної розробки і аналітичних методик (наприклад, базові дослідження), які переважно використовуються стосовно інгаляційних і назальних препаратів (наприклад, аналіз результатів досліджень у каскадному імпакторі), не наведені. Деякі з цих відомостей містяться в інших публікаціях (наприклад у Фармакопеї Сполучених Штатів, Європейській фармакопеї, стандартах Міжнародної організації зі стандартизації (*International Organization for Standardization — ISO*)). Також визнано, що велика різноманітність інгаляційних і назальних препаратів з точки зору характеристик часток і виробів для доставки вимагає деякої гнучкості в методології випробувань.

Керівництво ЕМЕА/СНМР/QWP/49313/2005 corr. використовується для доклінічної розробки інгаляційних препаратів, таких як дозовані інгалятори під тиском, порошкові інгалятори, препарати для небулайзерів і дозовані інгалятори не під тиском, а також дозовані назальні спреї під тиском, назальні порошки та назальні рідини [3].

У Керівництві СРМР/ЕWР/4151/ОО Rev. 1 («Керівництво щодо клінічної документації для інгаляційних лікарських препаратів (ІЛП), включаючи вимоги до демонстрації терапевтичної еквівалентності між двома інгаляційними препаратами, які використовуються в лікуванні БА та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у дітей та підлітків») роз'яснюються вимоги до клінічної документації для інгаляційних препаратів, включаючи не тільки лікарські засоби з однією діючою речовиною, але і комбіновані препарати, щодо підтвердження терапевтичної еквівалентності двох інгаляційних препаратів, які застосовують для лікування БА та ХОЗЛ у дорослих, а також для лікування БА у дітей і підлітків [4].

Для визначення клінічної ефективності та безпечності продукту, який вводиться за допомогою інгаляційного пристрою, окрім клінічних функціональних характеристик, важливим фактором, який впливатиме на програму клінічної розробки препарату, є ефективність *in vitro*, зокрема, розподіл частинок за розміром залежно від швидкості потоку.

Керівництво СРМР/ЕWР/4151/ОО Rev. 1 слід читати разом із вступом, загальними принципами та частинами I, II Додатку I до Директиви 2001/83/ЕС зі змінами та Постановою Комісії (ЄС) № 1085/2003. Зокрема, це керівництво слід розглядати як додаткове керівництво до таких чинних Настанов Комітету з лікарських препаратів для медичного застосування (*Committee for Medicinal Products for Human Use — СНМР*):

- ЕМЕА/СНМР/QWP/49313/2005corr: *Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products* (Керівництво щодо фармацевтичної якості інгаляційних та назальних препаратів);
- СРМР/ЕWР/239/95: *Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products Containing Known Constituents* (Керівні настанови щодо лікарських препаратів місцевого застосування й місцевої дії з фіксованим складом);
- СРМР/180/95: *Guideline for PMS Studies for Metered Dose Inhalers with New Propellants* (Керівництво щодо постмаркетингових досліджень аерозольних дозованих інгаляторів з новими пропелентами);
- СРМР/ЕWР/240/95 Rev.1: *Guideline on the Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products* (Керівництво щодо клінічної розробки комбінованих лікарських засобів);
- СРМР/III/5378/93-Final: *Note for Guidance: Replacement of Chlorofluorocarbons (CFCs) in Metered Dose Inhalation Products* (Керівні настанови щодо заміни хлорфторвуглеводнів (CFCs) у аерозольних дозованих інгаляторах);
- СРМР/ІСН/363/96: *Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials* (Керівні настанови щодо статистичних принципів для клінічних досліджень);
- СРМР/ЕWР/QWP/1401/98 Rev.1 *Guidance on the Investigation of Bioequivalence* (Керівництво щодо дослідження біоеквівалентності);
- СРМР/ІСН/364/96 *Note for Guidance on Choice of Control Group in Clinical Trials* (Керівні настанови щодо вибору контрольної групи у клінічних випробуваннях);
- ЕМЕА/СРМР/ЕWР/2158/99 *Guideline on the Choice of the Non-inferiority Margin* (Керівництво з вибору межі не меншої ефективності). Посилання на це керівництво зроблено з метою звернути увагу на коментарі щодо меж не меншої ефективності та допомогти у виборі меж еквівалентності.

#### Результати та обговорення

За 6-річний період з 2015 по 2020 рр. в Україні було отримано заявниками КВ 1301 позитивний висновок щодо можливості проведення досліджень ЛЗ як вітчизняних, так і іноземних виробників при проведенні міжнародних багатоцентрових КВ. У

ДЕЦ за останні 6 років в Україні було надано 74 позитивні висновки на дослідження пульмонологічного профілю, що становить 7 % від загальної кількості КВ.

До консультативно-експертної групи (КЕГ) «Пульмонологія. Фтизіатрія. Лікарські засоби» Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України за 2015 рік для проведення спеціалізованої експертизи надійшло матеріалів КВ: вітчизняних — 1, міжнародних багатоцентрових КВ — 17 (БА — 13; ХОЗЛ — 1; пневмонії — 2; ідіопатичний легеневий фіброз — 1).

За 2016 рік в КЕГ надійшло матеріалів КВ: вітчизняних — 2 (у тому числі 1 КВ з оцінки біоеквівалентності за участю здорових добровольців), міжнародних багатоцентрових досліджень — 11 (пневмонії — 3; БА — 2; ХОЗЛ — 2; стійка обструкція дихальних шляхів, що супроводжується підвищеним рівнем еозинофілів — 1; оцінка зниження ризику венозної тромбоемболії — 1; легенева артеріальна гіпертензія — 1; респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція — 1).

За 2017 рік в КЕГ надійшло матеріалів КВ: вітчизняних — 1, міжнародних багатоцентрових досліджень — 13 (БА — 8; респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція — 2; пневмонії — 1; ХОЗЛ — 1; рак легень — 1).

За 2018 рік в КЕГ надійшло матеріалів КВ: вітчизняних — 0, міжнародних багатоцентрових досліджень — 15 (пневмонії — 4; БА — 3; ідіопатичний легеневий фіброз — 2; хронічний кашель — 2; ХОЗЛ — 1; респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція — 1; грип — 1; легенева артеріальна гіпертензія — 1).

За 2019 рік в КЕГ надійшло матеріалів КВ: вітчизняних — 2, міжнародних багатоцентрових досліджень — 21 (пневмонії — 5; БА — 5; хронічний кашель — 3; респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція — 3; ХОЗЛ — 1; ідіопатичний легеневий фіброз — 1; грип — 1; легенева артеріальна гіпертензія — 1; мультирезистентний туберкульоз — 1).

За 2020 рік в КЕГ надійшло матеріалів КВ: вітчизняних — 3, міжнародних багатоцентрових досліджень — 22 (коронавірусна інфекція COVID-19 / SARS-CoV-2 — 11 досліджень; ХОЗЛ — 3; БА — 2; негоспітальна бактеріальна пневмонія — 1; респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція — 1; ідіопатичний легеневий фіброз — 2; мультирезистентний туберкульоз — 1; у дітей — лише 1 дослідження з підтвердженою або підозрюваною грамнегативною бактеріальною інфекцією).

Отже, за останні 6 років до консультативно-експертної групи «Пульмонологія. Фтизіатрія. Лікарські засоби» надійшли матеріали для проведення спеціалізованої експертизи на 105 КВ, із них у хворих на БА — 33, що становить близько 32 % від загальної кількості досліджень.

Серед усіх досліджень за участю хворих з БА, крім дорослих пацієнтів, у 14 залучали дітей (у 12 — лише підліткового віку); 3 дослідження проведено

лише за участю дітей.

Як видно із представлених даних у 2020 році суттєво знизилась кількість нових досліджень за участю хворих з БА, через пандемію COVID-19. Загалом в КЕГ за 2020 надійшли матеріали на 11 КВ за участі хворих з COVID-19 / SARS-CoV-2 (3 з яких були вітчизняними).

### **Вимоги і особливості проведення КВ у хворих на БА**

#### **Визначення цілей клінічного випробування та його планування**

При клінічній розробці ЛЗ кожна стадія (фаза) КВ має власну наукову мету. При визначенні цілей випробування виділяють первинну (основну) та другорядні. Основна мета дослідження повинна бути конкретна, а кількість другорядних цілей — обмежена.

Проведення КВ, починаючи з першого призначення препарату до великомасштабних багатоцентрових досліджень, що визначають безпечність та ефективність препарату на великій популяції пацієнтів, вимагає ретельної розробки плану випробування, який повинен бути детально описаний у протоколі КВ.

Планування КВ ЛЗ, які використовуються для лікування БА, має ряд особливостей. Перш за все, необхідно точно визначити, яке місце новий препарат займе в схемі лікування БА: буде цей препарат призначений для тривалої терапії чи для надання екстреної допомоги. КВ нового ЛЗ повинні виконуватися для кожної форми БА: інтермітуючої, легкої персистуючої, БА середньої тяжкості і тяжкої форми БА, тому що новий препарат може бути дозволений до медичного застосування тільки за тими показами, за якими в КВ були отримані об'єктивні дані щодо його ефективності та безпечності.

При плануванні КВ ЛЗ, які використовуються для лікування БА, слід враховувати не тільки вплив факторів, пов'язаних з препаратом, а й вік та фізичну активність пацієнта, ступінь тяжкості захворювання, пору року. При оцінці співвідношення користь / ризик слід мати на увазі, що ризик при лікуванні БА переважно визначається ступенем тяжкості захворювання.

Оцінюючи фармакокінетику ЛЗ, слід охарактеризувати його абсорбцію, біодоступність, метаболізм та елімінацію. Потрібно вивчити ступінь системної абсорбції інгаляційних препаратів, їх подальшого метаболізму та виведення.

Метою початкових досліджень за участю людей є збір попередніх даних про безпеку та оцінка діапазону доз, який слід вивчати в подальших терапевтичних дослідженнях. Механізм дії також потрібно досліджувати та порівнювати з таким у інших відповідних препаратів, які є в наявності.

При лікуванні бронхопульмональних захворювань інгаляційна доставка ліків має певні переваги: дає можливість створити високу концентрацію препарату безпосередньо у місці ураження, дозволяє знизити дозу і тривалість застосування, знизити

системні, у тому числі небажані, впливи [1, 21]. Крім того, діюча речовина, минаючи печінку, переважно діє більш ефективно, ніж при пероральному застосуванні [14, 18].

До сучасних інгаляційних систем належать дозовані аерозольні інгалятори, порошкові інгалятори, небулайзери і спейсери.

Сучасні інгалятори повинні задовольняти такі основні вимоги: тривала і рівномірна генерація аерозолю, однаковість доз протягом усього терміну придатності, велика кількість респірабельних часток, вміст великої кількості доз в одному доставковому пристрої, наявність лічильника доз, синхронізація з диханням, невеликі розміри, простота використання [11, 20].

Інгаляційне застосування ліків зменшує системний вплив, а отже, збільшує запас безпеки. Однак специфічні занепокоєння щодо безпеки можуть виникати внаслідок використання інгаляційного шляху ведення у зв'язку з такими можливими побічними реакціями, як міопатія голосових зв'язок, оральна грибкова інфекція або формування катаракти, що пов'язані з використанням інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) [18, 22]. Оцінка впливу на циліарну функцію також може бути необхідною. Потрібно оцінити ступінь системної абсорбції інгаляційних препаратів.

Системну безпеку слід оцінювати шляхом як фармакокінетичних, так і фармакодинамічних / клінічних досліджень, які залежать від фармакотерапевтичної групи досліджуваного препарату.

Тривалість та інтенсивність лікування БА залежать від тяжкості захворювання. Терапію часто починають в молодому віці і продовжують протягом багатьох років. Це викликає занепокоєння щодо безпеки довготривалого застосування, тому необхідно надати дані довгострокової оцінки безпеки застосування, принаймні один рік, для засобів контролюючої терапії.

Нові препарати, які впливають на імунну систему, потребують особливої уваги щодо безпеки застосування [6, 16]. Якщо препарат пригнічує імунну функцію, необхідно детально оцінити наслідки для імунного захисту організму з огляду на пригнічення імунітету, перш за все, щодо можливих інфекційних ускладнень і ризику розвитку онкологічних захворювань.

#### **Вибір пацієнтів**

При розгляді умов відбору пацієнтів для включення до КВ препаратів, що використовуються для лікування БА, потрібно дотримуватися принципів постановки діагнозу. Принципи постановки діагнозу зазвичай засновані на клініко-анамнестичних даних та доказах оборотності обструкції. Показник об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) після інгаляції β-агоністів короткої дії повинен збільшуватися більш ніж на  $\geq 200$  мл та на  $\geq 12\%$  від початкового значення. Астма у пацієнта повинна бути клінічно стійкою (контрольованою) протягом певного періоду до включення

у дослідження. Пацієнт не повинен мати інфекційних захворювань. Критерії для визначення стабільності БА повинні бути описані у протоколі дослідження.

Якщо механізм дії нового протизапального ЛЗ пов'язаний із впливом на такі показники імунної системи, як рівень еозинофілів та / або рівень IgE (при atopічній астмі), то в дослідження включають пацієнтів з atopічним статусом, який повинен бути чітко визначений в протоколі дослідження. Більшість хворих на БА постійно приймають бронходилататори. При включенні таких пацієнтів у дослідження слід враховувати потребу пацієнта в інгаляційних β<sub>2</sub>-агоністах (тривалість попереднього лікування, кількість прийнятого препарату, частота використання).

Аерозольні дозовані інгалятори (АДІ) та не аерозольні дозовані інгалятори (не АДІ), інгалятори сухого порошку та небулайзери мають різний залежний від потоку профіль легеневої депозиції. Особливості роботи з цими виробами — як і зумовлені ними уподобання пацієнтів — відрізняються.

#### **Легенева депозиція**

У дослідженнях легеневої депозиції вивчають ступінь і профіль надходження в легені діючої речовини, що інгалюється.

Різні допоміжні речовини, виробки та функціональні характеристики аерозолю інгаляційних ЛЗ, що містять однакову діючу речовину, можуть виявляти істотний вплив на легеневу депозицію й призводити до клінічно значущого впливу на ефективність і безпечність препарату. Якщо препарат, який розробляється з метою отримання реєстраційного посвідчення, не демонструє еквівалентності відносно препарату порівняння на підставі даних *in vitro*, одним зі способів підтвердження еквівалентної ефективності може бути порівняння легеневої депозиції.

Дослідження легеневої депозиції повинні бути подвійно сліпими, перехресними із застосуванням клінічно значущих (-ої) доз (-и) і концентрації (-й) препарату (які можна встановити за допомогою даних *in vitro*). Ці дослідження слід проводити в цільовій популяції пацієнтів. Дослідження легеневої депозиції проводять у формі фармакокінетичних або візуалізуючих досліджень.

#### **Візуалізуючі дослідження**

Регіонарне кількісне визначення легеневої депозиції двох препаратів можна провести шляхом вимірювання радіоактивності різних сегментів легень. Можна вдаватися до двовимірних сцинтиграфічних методів. Необхідно виміряти легеневу депозицію загалом, а також частку, що надійшла в центральну, проміжну й периферичну зони легень, ротоглотку, мундштук, пусковий механізм і вихідний фільтр. Висновок про еквівалентність легеневої депозиції роблять, якщо 90 % довірчий інтервал радіоактивності в кожній зоні знаходиться в діапазоні 0,8-1,25. Необхідно переконатися, що введення радіоактивної мітки в інгаля-

ційні препарати здійснює незначний вплив на характеристики депозиції.

#### **Фармакодинамічні дослідження**

#### **Загальні аспекти дослідження терапевтичної еквівалентності [5]**

Під терапевтичною еквівалентністю розуміють еквівалентну ефективність і безпечність у разі порівняння нового інгаляційного препарату, що підлягає реєстрації, з відповідним препаратом порівняння. Підтвердження терапевтичної еквівалентності за допомогою належних КВ з використанням належним чином валідованих дизайнів досліджень, в яких порівнюється досліджуваний препарат з препаратом порівняння, стає обов'язковим, якщо еквівалентність *in vitro* відповідно до критеріїв не продемонстрована і не була належним чином підтверджена при вивченні легеневої депозиції і системної безпечності.

Зважаючи на різні способи інгаляції, необхідні для різних інгаляційних виробів, досліджуваний засіб і препарат порівняння при оцінці терапевтичної еквівалентності рекомендується, якщо це можливо, інгалювати з використанням однакової лікарської форми (наприклад, як досліджуваний ЛЗ, так і препарат порівняння слід вводити за допомогою АДІ або за допомогою порошкового інгалятора).

Якщо існує необхідність проведення КВ, а препарат порівняння зареєстрований для застосування як при БА, так і ХОЗЛ, для отримання реєстраційного посвідчення може бути потрібно проведення досліджень терапевтичної еквівалентності лише у однієї популяції пацієнтів. Такі дослідження загалом легше проводити у хворих на БА. Однак якщо терапевтична еквівалентність відносно препарату порівняння підтверджена (як в аспекті ефективності, так і в аспекті безпечності) лише за одним показником до застосування, наприклад за астмою, з метою отримання реєстраційного посвідчення за всіма показниками до застосування, схваленими для препарату порівняння, необхідно надати порівняльні дані *in vitro*, які підтверджують, що досліджуваний препарат і препарат порівняння дають зівставний розподіл за розміром частинок в усьому діапазоні значень швидкості потоку і спаду тиску, який може бути клінічно застосований до всіх пацієнтів, яким буде використовуватись досліджуваний препарат.

#### **Функція легень**

ОФВ<sub>1</sub> і співвідношення ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЄЛ відображають обструкцію дихальних шляхів і є основними спірометричними критеріями оцінки ефективності протиастиатичних препаратів. Передбронхолітичний ОФВ<sub>1</sub> вважається найбільш підходящою змінною і характеризує контроль над астмою, оскільки на нього впливають короткочасні коливання обмеження повітряного потоку. Він також може бути використаний для контролю протизапального ефекту ІКС за умови, що на ОФВ<sub>1</sub> не впливає одночасне застосування бронхолітиків. Тому потрібен

достатній період вимивання, тобто час, коли ОФВ<sub>1</sub> повернеться до вихідного рівня. Взаємозв'язок між ОФВ<sub>1</sub> та симптомами, які спостерігаються у пацієнта, поганий, але низький ОФВ<sub>1</sub> описується як незадовільний прогноз загострення астми.

Пікова об'ємна швидкість видиху (ПШВ) є змінною, що вважається більш прийнятною для домашнього моніторингу роботи легень.

Терміни вимірювання функції легень повинні бути стандартизовані і реєструватися відносно останньої дози досліджуваного препарату та супутнього прийому ліків.

Додаткові тести з метою оцінки функції легень можуть бути корисними при випробуваннях II фази.

#### **Загострення астми**

Частота загострення є клінічно важливою кінцевою точкою для оцінки лікування контролюючими препаратами у хворих на БА. Визначення загострення та ступінь вираженості загострення повинні бути зазначені в протоколі дослідження.

Тяжкі загострення БА зазвичай визначаються як вимога до застосування системних кортикостероїдів або збільшення підтримуючої дози пероральних кортикостероїдів принаймні на три дні та/або потреба в екстремому відвідуванні чи госпіталізації або смерті через астму.

Тривалість дослідження повинна бути достатньою для обліку загострень залежно від досліджуваного агента та тяжкості БА у пацієнтів.

Оцінка симптомів є прийнятною клінічною змінною. Необхідно реєструвати як денні, так і нічні симптоми. Заохочується використання щоденників, переважно електронних, для підвищення точності запису. «Безсимптомні дні» та «кількість нічних пробуджень» є відповідними змінними, які підлягають оцінці.

Застосування препаратів для полегшення симптомів. Посилене використання полегшувальних (рятувальних) препаратів є прийнятною клінічною кінцевою точкою, яка демонструє відсутність контролю БА та відображає частоту та інтенсивність симптомів.

Складені бали. Використовуються валідизовані опитувальники для вимірювання рівня «контролю астми» із застосуванням категоріальних чи числових змінних.

Зменшення контролюючої (базисної) терапії. Зменшення прийому ліків, які використовуються для базисного лікування, внаслідок додаткової терапії, є клінічно важливою кінцевою точкою.

Можна також застосовувати оцінку гіперреактивності дихальних шляхів і провокуючі тести; біомаркери для оцінки запалення дихальних шляхів (наприклад кількість еозинофілів та концентрація видихуваного оксиду азоту FeNO).

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, оцінюється за допомогою спеціальних валідованих опитувальників.

#### **Вивчення кількох дозувань препарату**

Для всіх запропонованих дозувань як досліджуваного препарату, так і препарату порівняння необ-

хідно вивчити лінійність дози *in vitro*.

Якщо між різними запропонованими дозуваннями діючої речовини продемонстрована лінійність дози *in vitro*, клінічне підтвердження терапевтичної еквівалентності може виявитися достатнім лише для одного дозування діючої речовини. Як правило, доцільно вивчити найменшу концентрацію в кількох розмірах дози для підвищення чутливості дослідження.

Якщо була продемонстрована лінійність всіх запропонованих дозувань досліджуваного препарату, але не препарату порівняння, препарати не можна визнати терапевтично еквівалентними.

Отже, необхідно або модифікувати досліджуваний препарат таким чином, щоб він відповідав препарату порівняння за нелінійністю (щоб згодом вважати їх терапевтично еквівалентними), або підтвердити терапевтичну еквівалентність декількох або всіх дозувань досліджуваного препарату відносно препарату порівняння.

Якщо передбачається розробити додаткове дозування препарату, необхідно підтвердити прийнятне співвідношення користі та ризиків для цього препарату.

Як препарат порівняння необхідно обрати зареєстрований інноваційний препарат, якщо він доступний. Вибір препарату порівняння необхідно обґрунтувати.

#### **Дослідження ефекту дозозалежності**

Дослідження, метою яких є вивчення дозозалежного ефекту, слід проводити як рандомізовані, подвійно сліпі, плацебо-контрольовані дослідження. Дизайн дослідження залежить від фармакологічних властивостей досліджуваного ЛЗ. Для  $\beta_2$ -агоністів співвідношення доза-відповідь може бути визначена при вимірюванні ОФВ<sub>1</sub> та ПШВ. Ці показники є кінцевими точками. Для протизапальних засобів співвідношення доза-відповідь повинно бути встановлено в паралельних дослідженнях у відповідних популяцій пацієнтів для кожної фіксованої дози на кожній стадії захворювання.

Для визначення механізму дії препарату можуть бути потрібні додаткові дослідження, такі як вимір бронхіальної реактивності або визначення фармакокінетичних параметрів.

#### **Основні дослідження ефективності**

Дизайн досліджень ефективності залежить від того, до якої групи належить досліджуваний ЛЗ: препарат, призначений для тривалого контролю БА чи для екстреної допомоги при гострих симптомах звуження бронхів.

Заявник повинен уточнити, при якому режимі лікування застосовується новий ЛЗ: чи це препарат першої лінії чи додаткова терапія.

Умови проведення КВ для бронхолітиків тривалої дії визначаються необхідністю постійного використання ІКС для контрольованого лікування БА. Ефективність цих препаратів має бути встановлена в результаті рандомізованих, подвійно сліпих, контро-

льованих досліджень тривалістю від 6-12 тижнів до шести місяців. Якщо досліджується протизапальний ефект та/або вплив на загострення, потрібна більша тривалість КВ.

КВ для препаратів екстреної допомоги слід проводити як контрольовані, подвійно сліпі, рандомізовані дослідження. Ефективність таких препаратів можна оцінити протягом короткого періоду (4 тижні). Більш тривалі дослідження необхідні у разі, коли потрібно довести, що ефективність досліджуваного ЛЗ підтримується без розвитку тахіфілаксії.

#### **Оцінка ефективності лікування**

Критерії оцінки ефективності досліджуваного ЛЗ повинні, якщо можливо, базуватися на даних об'єктивних вимірювань. Ефективність слід оцінювати, базуючись на результатах клінічних та інструментальних методів досліджень. Критерії оцінки ефективності та методи, що використовувалися, повинні бути детально описані в протоколі КВ.

#### **Показники функції зовнішнього дихання**

Для функціональної оцінки ефективності протизапальних препаратів застосовуються показники функції зовнішнього дихання (ФЗД), що відображають ступінь обструкції бронхів, — ОФВ<sub>1</sub> і ПШВ. Значення ОФВ<sub>1</sub> і ПШВ прийняті як спірометричні параметри оцінки ефекту препаратів, що використовуються для лікування БА.

Дослідник повинен вимірювати та фіксувати показники ОФВ<sub>1</sub> при кожному візиті пацієнта. ПШВ вимірюється за допомогою пікфлоуметра та результати фіксуються у щоденнику самоспостереження протягом усього періоду дослідження вранці і ввечері в один і той же час до прийому бронходилататорів. При використанні домашнього обладнання дуже важливою є відтворюваність цих параметрів.

Час проведення дослідження ФЗД має бути адаптований щодо останнього прийому досліджуваного ЛЗ і симптоматичного ЛЗ, які використовуються для купірування гострих симптомів звуження бронхів (не раніше ніж через 6 годин після останнього прийому бронходилататора короткої дії та 12 годин — після прийому бронходилататора пролонгованої дії) [19]. Рекомендовано дослідження ФЗД проводити між 8 і 10 годинами ранку, розкид між дослідженнями при візитах не повинен перевищувати 1 години. Враховуються також дані спірометрії будь-якого денного вимірювання.

Такі показники спірометрії, як форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) та миттєва об'ємна швидкість видиху на рівні 25 %, 50 %, 75 % ФЖЄЛ можуть використовуватися як додаткові параметри ефективності в КВ ЛЗ для лікування БА. Додаткові дані ФЗД можуть бути особливо корисні під час II фази КВ.

Динаміка показників бронхіальної гіперреактивності (збільшення концентрації провокаційного агента, під час інгаляції якого відбувається зменшення ОФВ<sub>1</sub> на 20 % і більше від вихідного значення, або провокаційна доза / концентрація (ПД20 або ПК20) при проведенні бронхопровокаційних тестів) відображає ефективність протизапальної терапії.

### **Клінічні показники**

Оцінка ефективності досліджуваного ЛЗ ґрунтується на динаміці великої кількості клінічних показників БА та кількісному зменшенні медикаментозного лікування. До клінічних показників БА можна віднести такі: кількість денних і нічних нападів БА; наявність ранкової скутості грудної клітки; скорочення дихання; наявність свистячого дихання, кашель перед сном тощо. Для оцінки ступеня вираженості клінічних симптомів можна використовувати бальну шкалу оцінки, а саме: 0 — відсутність симптомів, 1 — слабкий ступінь вираженості (симптоми легко переносяться), 2 — помірний ступінь вираженості (симптоми викликають деякий дискомфорт), 3 — значний ступінь вираженості (симптоми значно порушують звичайну активність).

Для оцінки лікування тяжкої форми БА препаратами тривалого призначення враховують кількість та ступінь тяжкості загострень БА. Показники оцінки загострення БА повинні бути описані в протоколі КВ. Дотепер не існує чіткого визначення ступеня тяжкості загострення астми, але найбільш показовою є сукупність таких параметрів: необхідність в екстреному лікуванні та об'єктивне посилення бронхообструкції. Серйозне погіршення стану може бути визначено як екстрена ситуація, яка потребує застосування оральних кортикостероїдів, незапланованого відвідування лікаря або виклику швидкої допомоги та госпіталізації. Параметри оцінки загострення астми і ступінь поліпшення, що, ймовірно, є клінічно доречним, повинні бути описані в протоколі КВ.

Метою лікування БА є досягнення її контролю, який дає змогу забезпечувати тривалу клінічну оцінку досліджуваного препарату. Контрольована астма може бути визначена як відсутність або мінімум симптомів, відсутність надзвичайних ситуацій, мінімальна потреба в  $\beta$ -агоністах короткої дії, відсутність обмежень в активності, значення змін добової пікфлоуметрії  $< 20\%$ , відсутність небажаних ефектів від препаратів, що приймаються.

### **Вибір основних змінних (кінцевих точок) оцінки ефективності**

Вибір основної змінної як показника функції дихання залежить від того, яке місце займе новий препарат в схемі лікування БА: для надання екстреної допомоги чи для тривалого лікування як базова терапія, — а також від ступеня тяжкості БА.

#### **Лікування препаратами для екстреної допомоги**

У разі застосування нових бронходилататорів короткої дії, які використовуються для надання екстреної допомоги і у яких фармакодинамічні параметри були визначені в більш ранніх дослідженнях, акцент слід зробити на визначенні показників бронхообструкції (ОФВ<sub>1</sub> та ПШВ).

#### **Лікування препаратами тривалого призначення**

У разі застосування нових препаратів тривалого застосування при лікуванні помірної персистоючої астми у рівній мірі слід приділити увагу функції зовнішнього дихання та клінічним симптомам. Позитивна динаміка показників ефективності

повинна бути продемонстрована відносно нормальних значень. Для помірної і тяжкої персистоючої астми визначення кінцевих точок є особливо важливим. Вони можуть включати частоту загострень та оцінку ступеня контролю астми.

### **Вибір другорядних змінних оцінки ефективності**

У тих випадках, коли перераховані вище кінцеві точки не є настільки специфічними, щоб їх можна було б розглядати як первинні, вони можуть бути обрані другорядними.

Крім того, визначення другорядних параметрів дає змогу отримати дані про різні аспекти стану пацієнта і забезпечити дослідника додатковою корисною інформацією. Другорядні змінні повинні бути виправдані, а їхня валідність підтверджена посиланнями на опубліковані дані. Приклади вторинних точок в дослідженнях БА включають велику кількість параметрів, таких як використання екстреного лікування, нічні напади, толерантність до лікування загострення та оцінка якості життя.

### **Оцінка безпеки**

Тривалість та інтенсивність лікування БА залежать від ступеня її тяжкості, але терапія часто починається в молодому віці і триває багато років. Ця обставина привертає особливу увагу до вивчення безпеки. Моніторинг побічних явищ / реакцій (ПЯ / ПР) потрібно проводити протягом усього дослідження з I по IV фазу. На кожному етапі дослідження необхідно планувати виконання клінічних та лабораторних спостережень для виявлення ПЯ / ПР, тобто будь-яких несприятливих подій, що виникли у період КВ, незалежно від того, чи пов'язані вони з прийомом досліджуваного ЛЗ. Деякі типи реакцій для нових ЛЗ можна передбачити та моніторувати, зважаючи на подібність їхніх хімічних і фармакологічних характеристик до характеристик вже відомих засобів.

Критерії, що визначають тяжкість ПЯ / ПР, повинні бути стандартизовані, як і заходи для встановлення можливого зв'язку між цими явищами і досліджуваним ЛЗ.

Необхідно також зазначити, що в Україні є всі можливості для суттєвого збільшення пульмонологічних КВ завдяки функціонуванню значної кількості фахових дослідницьких центрів із досвідченими кадрами та значної кількості мотивованих пацієнтів, але з впровадженням медичної реформи частина найбільш фахових і досвідчених наукових центрів — клінічних баз медичних університетів, — залишились без можливості приймати участь в міжнародних клінічних дослідженнях. На наш погляд, це питання потребує термінового вирішення і відновлення нормальної роботи мережі якісних дослідницьких центрів.

### **Висновки**

В роботі викладені основні особливості і вимоги проведення клінічних випробувань у хворих на бронхіальну астму в Україні на основі міжнародних та вітчизняних рекомендацій.

На сьогодні в Україні КВ пульмонологічного профілю складають близько 7 % від усіх досліджень, а випробовування у хворих на БА становлять близько 32 % від пульмонологічних КВ.

Складності діагностики, а також особливості випробовувань інноваційних лікарських засобів у хворих на БА обумовлює більш суворі вимоги до місць проведення клінічних випробувань і кваліфікації дослідницького персоналу.

## FEATURES AND MAIN REQUIREMENTS FOR CONDUCTING CLINICAL TRIALS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN UKRAINE

Y. I. Feschenko<sup>1</sup>, G. L. Gumeniuk<sup>1</sup>, D. V. Dobrianskyi<sup>2</sup>,  
S. S. Rasputnyak<sup>3</sup>, O. M. Rekalova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>State Enterprise «State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Abstract.** All clinical trials (CTs) are conducted in Ukraine in accordance with international ethical principles to ensure the protection of the rights, safety and well-being of subjects. CT is the only scientifically sound method for assessing the effectiveness and safety of new drugs. It is possible to increase the effectiveness of treatment of the most serious diseases in Ukraine due to the opportunity to participate in international CTs. This fully applies to one of the most important problems of clinical medicine — bronchial asthma (BA). BA is not sufficiently controlled in a significant proportion of patients, and in some patients, due to the severe course, there is a need for more intensive and effective treatment. BA is a chronic disease that requires long-term / continuous treatment, which causes a number of problems regarding the effectiveness, safety and cost of innovative treatments and motivates manufacturers to further developing both new drugs and modern delivery inhalation devices. *The aim of the study:* to present the main requirements for CTs in Ukraine, and to analyze the features of trials in patients with BA as well. *Materials and methods:* modern international requirements and legal and regulatory framework of Ukraine were used in writing the work. *Results and discussion.* Studies in patients with BA in recent years occupy a prominent place among pulmonary CTs; there are about 32 % of the total number of studies. The advisory-expert group (AEG) «Pulmonology. Tuberculosis. Drugs» received materials for a specialized examination of 105 CTs, 33 of which in patients with BA, for the period from 2015 to 2020. The number of pulmonary profile CTs significantly increased in 2019, and the number of new CTs in patients with BA significantly reduced in 2020 due to the COVID-19 pandemic. It should be noted that there was a tendency to increase the number of studies with complex design and CTs phase II in 2018-2019, which, in our opinion, indicates the recognition of Ukraine's research potential by the world community. *Conclusions.* The complexity of diagnosis and the peculiarities of testing of innovative drugs in patients with BA result in more stringent requirements for the venues of CTs and the qualification of trial staff. Ukraine has all the opportunities for a significant increase in pulmonary CTs due to the functioning of a large number of professional research centers with experienced staff and a significant number of motivated patients.

**Key words:** bronchial asthma, clinical trials, pulmonology, Advisory Expert Group, State Expert Center.

Y. I. Feschenko,  
Academician of NAMS of Ukrain, professor  
Director of SO «Yanovskii National Institute of phthisiology and pulmonology  
NAMS of Ukraine»  
M. Amosova str., 10, Kyiv, Ukraine, 03038,  
e-mail: admin@ifp.kiev.ua  
Asthma and Allergy, 2021, 1, P. 5–16.

## ОСОБЕННОСТИ И ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УКРАИНЕ

Ю. И. Фещенко<sup>1</sup>, Г. Л. Гуменюк<sup>1</sup>, Д. В. Добрянский<sup>2</sup>, С. С. Распутняк<sup>3</sup>, Е. М. Рекалова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>3</sup>Государственное предприятие «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины», Киев, Украина

**Резюме.** Все клинические исследования (КИ) проводятся в Украине в соответствии с международными этическими принципами с обеспечением защиты прав, безопасности и благополучия исследуемых. КИ является единственным научно обоснованным методом оценки эффективности и безопасности новых лекарственных средств (ЛС). Благодаря возможности участвовать в международных КИ возможно повышение эффективности лечения больных с наиболее тяжелыми заболеваниями в Украине. Это в полной мере касается и одной из наиболее важных проблем клинической медицины — бронхиальной астмы (БА). У значительной части пациентов БА контролируется недостаточно, а у части больных из-за тяжелого течения существует потребность в более интенсивном и эффективном лечении. БА — это хроническое заболевание, требующее длительного / постоянного лечения, что обуславливает целый ряд проблем по эффективности, безопасности и стоимости инновационных методов лечения и мотивирует производителей на дальнейшую разработку как новых препаратов, так и современных доставочных ингаляционных устройств. *Цель работы:* описать основные требования к проведению КИ в Украине, а также провести анализ особенностей исследований у больных БА. *Материалы и методы:* при написании работы использованы современные международные требования и нормативно-правовая база Украины. *Результаты и обсуждение.* Исследования у больных с БА в течение последних лет занимают ведущее место среди пульмонологических КИ и составляет около 32 % от общего количества исследований. Так, в консультативно-экспертную группу «Пульмонология. Фтизиатрия. Лекарственные средства» Государственного экспертного центра за период с 2015 по 2020 гг. поступили материалы для проведения специализированной экспертизы на 105 КИ, из них у больных БА — 33. В 2019 году существенно выросло количество КИ пульмонологического профиля, а в 2020 году существенно снизилось количество новых КИ у больных БА в связи с пандемией COVID-19. Необходимо отметить, что в 2018-2019 годах наблюдалась тенденция к увеличению количества исследований со сложным дизайном и КИ II фазы, что, на наш взгляд, свидетельствует о признании научно-исследовательского потенциала Украины мировым сообществом. *Выводы.* Сложности диагностики, а также особенности исследований инновационных ЛС у больных БА обуславливает более строгие требования к местам проведения КИ и квалификации исследовательского персонала. В Украине есть все возможности для существенного увеличения пульмонологических КИ благодаря функционированию достаточного количества профессиональных исследовательских центров с опытными кадрами и значительному количеству мотивированных пациентов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, клинические исследования, пульмонология, консультативно-экспертная группа, Государственный экспертный центр.

Ю. И. Фещенко  
академик НАМН Украины, профессор,  
директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»,  
ул. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03038,  
e-mail: admin@ifp.kiev.ua  
Астма и Аллергия, 2021, № 1, С. 5–16.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Добрянський ДВ, Гуменюк ГЛ, Дудка ПФ, Ільницький РІ, Тарченко ІП, Кузьменко НМ. Небулайзерна терапія: практичні аспекти. Астма та алергія. 2018;3:54–63. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-3-54-62.
2. Глобальна Стратегія по Веденню та Профілактиці Астми GINA, оновлення 2019 року. Режим доступу: <http://ginasthma.org/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention> (дата звернення 22.02.2021).
3. Керівництво EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 corr. Режим доступу: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-products_en.pdf) (дата звернення 22.02.2021).
4. Керівництво CPMP/EWP/4151/OO Rev. 1. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-clinical>

### REFERENCES

1. Dobrjanskyj DV, Gumeniuk GL, Dudka PF, Iljnyckyj RI, Tarchenko IP, Kuzjmenko NM. Nebulajzerna terapija: praktychni aspekty (Nebulizer therapy: practical aspects). Asthma and allergy. 2018;3:54–63. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-3-54-62.
2. Ghllobaljna Strateghija po Vedennju ta Profilaktyci Astmy GINA, onovlennja 2019 roku (GINA Global Asthma Management and Prevention Strategy, 2019 update). Available from: <http://ginasthma.org/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention> (last accessed 22.02.2021).
3. Guideline EMEA/ChMP/QWP/49313/2005 corr. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-products_en.pdf) (last accessed 22.02.2021).

- documentation-orally-inhaled-products-oip-including-requirements\_en.pdf (дата звернення 22.02.2021).
- Керівництво CHMP/EWP/2922/01 Rev.1. Режим доступу: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medical-products-treatment-asthma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medical-products-treatment-asthma_en.pdf) (дата звернення 22.02.2021).
  - Mostovoj ЮМ. Бронхіальна астма — реальна клінічна практика та сучасні підходи до лікування. Астма та алергія. 2019;4:70–72.
  - Mostovoj ЮМ. Невідкладна допомога при загостренні бронхіальної астми: як має діяти сімейний лікар? Астма та алергія. 2019;4:74–77.
  - Наказ МОЗ України №1169 від 26 вересня 2017 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика 42-7.0:2008». Режим доступу: <https://dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukra-ni-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya/> (дата звернення 22.02.2021).
  - Наказ МОЗ України №690 від 23 вересня 2009 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики». Режим доступу: <https://dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukra-ni-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya/> (дата звернення 22.02.2021).
  - Наказ МОЗ України №944 від 14 грудня 2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів». Режим доступу: <https://dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukra-ni-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya/> (дата звернення 22.02.2021).
  - Островський ММ. Зміни в GINA 2019: нові перспективи для пацієнта та лікаря. Астма та алергія. 2019;4:68–70.
  - Фещенко ЮІ, Гуменюк ГЛ, Добрянський ДВ, Распутняк СС, Рекалова ОМ. Методичні рекомендації «Особливості проведення клінічних випробувань у хворих на бронхіальну астму». К: ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». 2020. 144 с.
  - Фещенко ЮІ, Рекалова ОМ, Гуменюк ГЛ, Добрянський ДВ. Перспективи та можливості проведення клінічних досліджень в пульмонології. Матеріали п'ятої науково-практичної конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування, присвяченої пам'яті професора, д. мед. н. Вікторова Олексія Павловича» (м. Київ, 22-23 жовтня 2019 р.). 2019;30–31.
  - Фещенко ЮІ, та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Бронхіальна астма. К: Національна академія медичних наук України. 2019. 113 с.
  - Фещенко ЮІ. Бронхіальна астма. Хронічне обструктивне захворювання легень в світлі сучасних рекомендацій GINA (2017), SIGN 153 (2016), GOLD (2017), NICE (2010). К: ТОВ «Доктор-Медіа-Груп». 2018. 220 с.
  - Фещенко ЮІ, та ін. Нові підходи покращення лікування бронхіальної астми у світовій практиці. Астма та алергія. 2019;4:56–58.
  - Фещенко ЮІ. Можливості комбінованої терапії у покращенні контролю та ефективності лікування у хворих на бронхіальну астму. Астма та алергія. 2017;3:41–49.
  - Яшина ЛО, та ін. Клинико-функциональная эффективность комбинированного препарата мометазона фуоат / азеластин при лечении больных аллергическим ринитом. Астма та алергія. 2017;1:49–54.
  - Van der Woude HJ, Winter TN, Aalbers R. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting  $\beta$ 2agonists. Thorax. 2001;56:529–535.
  - Peter J Barnes. The proceedings of the American Thoracic Society. 2005;2:334–339.
  - Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, et al. ERS/ISAM TASK FORCE REPORT What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011;37:1308–1331. DOI: 10.1183/09031936.00166410.
  - Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intra venous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(11):1231–1236.
  - Guideline CPMP/EWP/4151/OO Rev. 1. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-clinical-documentation-orally-inhaled-products-oip-including-requirements\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-clinical-documentation-orally-inhaled-products-oip-including-requirements_en.pdf) (last accessed 22.02.2021).
  - Guideline CHMP/EWP/2922/01 Rev.1. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medical-products-treatment-asthma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medical-products-treatment-asthma_en.pdf) (last accessed 22.02.2021).
  - Mostovoj JuM. Bronkhialjna astma — realjna klinichna praktyka ta suchasni pidkhody do likuvannya (Bronchial asthma is a real clinical practice and modern approaches to treatment). Asthma and allergy. 2019;4:70–72.
  - Mostovoj JuM. Nevidkladna dopomogha pry zaghostrenni bronkhialjnoji astmy: jak maje dijaty simejnyj likar (Emergency care for exacerbation of bronchial asthma: how a family doctor should act)? Asthma and allergy. 2019;4:74–77.
  - Nakaz MOZ Ukrainy #1169 vid 26 veresnja 2017 «Likarsjki zasoby. Nalezchna klinichna praktyka 42-7.0:2008» (Order of the Ministry of Health of Ukraine №1169 of September 26, 2017 «Medicines. Good clinical practice 42-7.0: 2008»). Available from: <https://dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukra-ni-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya/> (last accessed 22.02.2021).
  - Nakaz MOZ Ukrainy #690 vid 23 veresnja 2009 «Pro zatverdzhennja Porjadku provedennja klinichnykh viprobuvanj likarsjkykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv klinichnykh viprobuvanj i Typovogho polozhennja pro komisiji z pytanj etyki» (Order of the Ministry of Health of Ukraine 90690 of September 23, 2009 «On approval of the Procedure for conducting clinical trials of drugs and examination of clinical trial materials and the Standard Regulations on ethics commissions»). Available from: <https://dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukra-ni-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya/> (last accessed 22.02.2021).
  - Nakaz MOZ Ukrainy #944 vid 14 ghrujdnja 2009 r. «Pro zatverdzhennja Porjadku provedennja doklinichnogho vyvchennja likarsjkykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv doklinichnogho vyvchennja likarsjkykh zasobiv» (Order of the Ministry of Health of Ukraine 44944 of December 14, 2009 «On approval of the Procedure for conducting preclinical study of drugs and examination of materials for preclinical study of drugs»). Available from: <https://dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukra-ni-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya/> (last accessed 22.02.2021).
  - Ostrovskij MM. Zminy v GINA 2019: novi perspektyvy dlja pacijenta ta likarja (Changes in GINA 2019: new perspectives for the patient and the doctor). Asthma and allergy. 2019;4:68–70.
  - Feshchenko YuI, Gumeniuk GL, Dobrjanskyj DV, Rasputnjak SS, Rekalova OM. Metodichni rekomendaciji «Osoblyvosti provedennja klinichnykh viprobuvanj u khvorykh na bronkhialnu astmu» (Methodical recommendations «Features of clinical trials in patients with bronchial asthma»). K: DP «Derzhavnyj ekspertnyj centr Ministerstva okhorony zdorov'ja Ukrainy». 2020. 144 s.
  - Feshchenko YuI, Rekalova OM, Gumeniuk GL, Dobrjanskyj DV. Perspektivy ta mozlyvosti provedennja klinichnykh doslidzhenj v pulmologhiji (Prospects and opportunities for clinical research in pulmonology). Materialy p'jatoji naukovo-praktychnoji konferenciji «Bezpeka ta normatyvno-pravovij suprovod likarsjkykh zasobiv: vid rozrobky do medychnogho zastosuvannja, prysvjachenoji pam'jati profesora, d. med. n. Viktorova Oleskija Pavlovycha» (m. Kyjiv, 22-23 zhovtnja 2019 r.). 2019;30–31.
  - Feshchenko YuI, ta in. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Bronkhialjna astma (Adapted evidence-based clinical guideline. Bronchial asthma). K: Nacionaljna akademija medychnykh nauk Ukrainy. 2019. 113 s.
  - Feshchenko YuI. Bronkhialjna astma. Khronichne obstruktyvne zakhvorjvannja leghenj v svitli suchasnykh rekomendacij GINA (2017), SIGN 153 (2016), GOLD (2017), NICE (2010) (Chronic obstructive pulmonary disease in the light of modern recommendations GINA (2017), SIGN 153 (2016), GOLD (2017), NICE (2010)). K: TOV «Doktor-Media-Ghrup», 2018. 220 s.
  - Feshchenko YuI, ta in. Novi pidkhody pokrashhennja likuvannya bronkhialjnoji astmy u svitovij praktyci (New approaches to improving the treatment of bronchial asthma in world practice). Asthma and allergy. 2019;4:56–58.
  - Feshchenko YuI. Mozlyvosti kombinovanoji terapiji u pokrashhenni kontrolju ta efektyvnosti likuvannya u khvorykh na bronkhialnu astmu (Possibilities of combination therapy in improving the control and effectiveness of treatment in patients with bronchial asthma). Asthma and allergy. 2017;3:41–49.
  - Iashyna LO, ta in. Klynko-funkcionalnaja efektyvnostj kombinyrovannogho preparata mometazona fuoat / azelastyn pry lecheny bolnykh allergicheskym rynyom (Clinical and functional efficacy of the combined drug mometasone fuoate / azelastine in the treatment of patients with allergic rhinitis). Asthma and allergy. 2017;1:49–54.
  - Van der Woude HJ, Winter TN, Aalbers R. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting  $\beta$ 2agonists. Thorax. 2001;56:529–535.

20. Peter J Barnes. The proceedings of the American Thoracic Society. 2005; 2:334–339.
21. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, et al. ERS/ISAM TASK FORCE REPORT What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37:1308–1331. DOI: 10.1183/09031936.00166410.
22. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intra venous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(11):1231–1236.

Надійшла до редакції: 17.01.2021 р.

Прийнято до друку: 25.02.2021 р.

**Ю. І. Феценко**

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-8933-8811>

**Г. Л. Гуменюк**

ORCID iD

<http://orcid.org/0000-0001-8160-7856>

**Д. В. Добрянський**

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0002-9513-9966>

**С. С. Распутняк**

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0002-5466-4414>

**О. М. Рекалова**

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0001-5803-2986>