Ф А 2.2.1-32-367

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико- фармацевтичних технологій
кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему **«СТАНДАРТИЗАЦІЯ ОЦІНКИ КЛІНІЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ ВІДХИЛЕНЬ ПОКАЗНИКІВ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ЗДОРОВОГО ДОБРОВОЛЬЦЯ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи 226Ф 21(1,6з)-Кл.Дос,
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Клінічні дослідження
Роман ЛУКАЩУК
Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, к.мед.н., доцент
Ольга ТАРАСЕНКО
Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії, д.мед.н., професор
Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі проведено аналіз результатів лабораторних досліджень виконаних у рамках 170 скринінгових візитів добровольців до дослідницького центру. За результатами аналізу встановлена частота відхилень від референтних значень лабораторних параметрів у добровольців, що відповідали діагнозу «здоровий» за результатами лабораторного обстеження. Розроблена шкала з оцінки клінічної значущості відхилень від референтних значень показників лабораторних досліджень.

Робота викладена на 46 сторінках тексту, містить 7 таблиць, 1 рисунок, 59 джерел літератури.

Ключові слова: здоровий доброволець; лабораторне обстеження, оцінка клінічної значущості відхилень

ANNITATION

The paper analyzes the results of laboratory studies performed within the framework of 170 screening visits of volunteers to the research center. Based on the results of the analysis, the frequency of deviations from the reference values of laboratory parameters was established in volunteers who corresponded to the diagnosis of "healthy" according to the results of a laboratory examination. A scale has been developed to assess the clinical significance of deviations from the reference values of laboratory tests.

The work is presented on 46 pages of text, contains 7 tables, 1 figura, 59 sources of literature.

Key words: a healthy volunteer; laboratory examination, assessment of the clinical significance of abnormalities

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП..... 5

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ..... 9

1.1. Здорові добровольці, як учасники ранніх фаз клінічних досліджень 9

1.2. Здоровий доброволець: визначення поняття, вимоги..... 14

1.3. Сучасні теорія та практика референтних інтервалів..... 16

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…… 24

РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ 26

3.1. Аналіз нормативних документів, що регламентують вимоги до переліку та трактування результатів лабораторних тестів здорових добровольців……. 26

3.2. Дослідження частоти клінічно незначущих відхилень від референтних інтервалів серед показників загального аналізу крові у здорових добровольців…… 28

РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ (АНАЛІТИЧНИХ) РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ……... 36

ВИСНОВКИ.…… 46

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ……. 47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БЕ	–	біоеквівалентність
КД	–	клінічне дослідження
РІ	–	референтний інтервал
РЗ	–	референтне значення
GCP	–	належна клінічна практика
	–	
	–	
	–	

ВСТУП

Актуальність теми. Згідно з настановами Належної клінічної практики дослідник несе відповідальність за те, щоб у клінічне дослідження (КД) були залучені лише відповідні суб'єкти [1]. Відповідність зазвичай визначається на основі критеріїв включення та не включення, які викладені у протоколі КД. За допомогою таких критеріїв окреслюється цільова популяція суб'єктів дослідження з урахуванням завдань дослідження. У КД за участю пацієнтів цільова популяція визначається системою класифікації захворювань із зазначенням дозволених або заборонених попередніх та/або поточних методів лікування. На відміну від пацієнтів, не існує діючого набору характеристик, який би однозначно описував «здорового добровольця». За загальноприйнятою практикою діагноз «здорового добровольця» ґрунтується на відсутності будь-яких скарг та захворювань, клінічно значущих відхилень за результатами фізикального огляду та лабораторно-інструментального обстеження [32]. Обсяг обстеження учасників визначається окремо для кожного КД з урахуванням фармакологічних характеристик досліджуваного лікарського засобу (фармакодинаміка, фармакокінетика, профіль безпеки) та характеру дослідження.

У пошуку відповіді на питання, чи є результат обстеження добровольця нормальним, дослідник проводить його порівняння з, так званими, референтними інтервалами (РІ), які визначаються шляхом тестування здорового населення та розрахунку 95% довірчого інтервалу, специфічного для цієї популяції [1, 3, 4]. Учасники вважаються «здоровими добровольцями», якщо їхні результати обстеження перебувають у рамках РІ. РІ використовуються для виключення учасників із субклінічними захворюваннями, адже для них збільшується ризик розвитку небажаних явищ та їх участь може спотворити інтерпретацію результатів КД.

У більшості випадків протоколом КД встановлюються певні діапазони для вибраних параметрів у критеріях включення та не включення відповідно до профілю безпеки досліджуваного лікарського засобу. Очевидно, що попе-

редньо визначені діапазони можуть мати суттєвий вплив на встановлення діагнозу «здоровий доброволець» та безпеку суб'єктів. Дуже суворі діапазони призведуть до надмірного виключення суб'єктів, які в іншому випадку будуть відповідати вимогам, та невиправданої затримки набору учасників КД. Навпаки, занадто гнучкі діапазони створюють потенційні ризики для безпеки суб'єктів КД.

Поряд з цим, багатьма протоколами КД дослідникам дозволяється включати суб'єктів у КД із незначними відхиленнями показників лабораторно-інструментального обстеження, за умов, що вони були оцінені як клінічно незначущі. Зазвичай незначні відхилення від референтних значень показників лабораторно-інструментального обстеження можуть реєструватись у «здорового добровольця», що не є проявом захворювання та/або підвищенням ризику виникнення побічних явищ [36, 35, 53, 50, 56]. Насправді, чим більше змінних оцінюються під час скринінгу, тим більше існує ймовірність того, що принаймні одна з них буде виходити за межі референтного діапазону [54]. Існує безліч факторів, які можуть впливати на результат дослідження, відхилення якого від РІ не обов'язково буде сигналізувати про проблеми в організмі [2, 4]. Іноді деякі аномальні результати того чи іншого дослідження можуть прийти в норму самі собою, особливо якщо до цього ці показники перебували на межі РІ та пов'язані із фізіологічними/добовими коливаннями [1, 4].

На сьогодні оцінку клінічної значущості відхилень показників обстеження учасника КД дослідник виконує спираючись на власний клінічний досвід, так як не існує ні національних, ні закордонних офіційних вказівок або документів щодо того, які аномалії є прийнятними для здорового добровольця. В такому разі визначення на власний розсуд порогових значень параметрів для включення у дослідження може чинити негативний вплив на визначення стану здоров'я досліджуваного та зменшувати темп набору учасників КД. У зв'язку з цим наша робота була присвячена стандартизації оцінки дослідниками відхилень показників обстеження у здорових добровольців.

Метою дослідження стала стандартизація оцінки клінічної значущості відхилень показників лабораторного обстеження здорового добровольця.

Для досягнення мети вирішувались наступні **завдання**:

- провести огляд нормативних документів щодо вимог до оцінки результатів лабораторних досліджень при відборі здорових добровольців у практиці проведення КД;
- провести аналіз частоти відхилень від референтних значень лабораторних параметрів у добровольців КД з вивчення біоеквівалентності, що відповідали діагнозу «здоровий» за результатами лабораторного обстеження;
- розробити шкалу з визначення клінічної значущості відхилень показників загального та біохімічного аналізів крові.

Об'єкт дослідження: оцінка клінічної значущості відхилень показників лабораторних досліджень при відборі здорових добровольців у клінічному дослідженні.

Предмет дослідження: стандартизація оцінки клінічної значущості відхилень показників лабораторного обстеження здорового добровольця.

Методи дослідження: при виконанні дослідницької роботи використовувались наступні методи дослідження: теоретичний (аналіз літературних джерел); логічний (аналіз результатів опрацювання результатів лабораторного обстеження здорових добровольців); методи математичної статистики обробки результатів.

Практичне значення роботи: в дослідженні вперше проведений огляд нормативних документів щодо вимог до оцінки результатів лабораторних досліджень при відборі здорових добровольців у практиці проведення КД. Встановлена частота відхилень від референтних значень лабораторних параметрів у добровольців КД з вивчення біоеквівалентності, що відповідали діагнозу «здоровий» за результатами лабораторного обстеження. За результатами роботи була шкала з оцінки клінічної значущості відхилень від референтних значень показників лабораторних досліджень, яка може бути використана в тому числі для розробки клінічними центрами власних стандартних опе-

раційних процедур, присвячених оцінці критеріїв здоров'я добровольців на етапі скринінгу.

Обсяг та структура кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків, переліку використаних літературних джерел. Робота викладена на 46 сторінках тексту, містить 7 таблиць, 1 рисунок, 59 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Здорові добровольці, як учасники ранніх фаз клінічних досліджень

Друга половина минулого століття ознаменувалася стрімким розвитком індустрії клінічних досліджень (КД) лікарських засобів і відповідного дослідницького інтересу до набору учасників цих випробувань. Цьому сприяли, з одного боку, наукові розробки вчених, що привели до появи безлічі нових лікарських речовин, ефективність та безпеку яких необхідно було вивчити [42]. З іншого боку, удосконалювалися вимоги до проведення досліджень за участю людини, що сприяло появі у 1940-х та 1950-х роках КД, які включали усі сучасні елементи, такі як контрольні групи, рандомізація та засліплення [45]. З третьої, відбулась еволюція вимог щодо реєстрації ЛЗ. Процедура реєстрації ЛЗ стала вимагати не лише доказів безпеки нових ліків, а й вагомих підтверджень ефективності, заснованих на адекватно спланованих та добре контрольованих дослідженнях [42, 58]. З четвертої, - були розроблені суворі правила етичного проведення КД та захисту учасників дослідження [45].

Все це у 1970-х і 1980-х роках стало потужним поштовхом для пошуку методів і способів ректрутингу та розробки певної методології і дієвих інструментів. У 1990-х роках актуальність таких досліджень підтримувалась потребою в учасниках для випробувань вакцини проти ВІЛ. У наступні роки дослідження продовжували розвиватися у даному напрямку у відповідь на попит, що постійно зростав, і проблематичну діяльність з набору учасників КД.

Рекомендації щодо набору учасників до теперішнього часу добре розроблені і створені за результатами сотні первинних досліджень і великої кількості оглядів. Вони включають дослідження з багатьох країн, охоплюють клінічні випробування багатьох лікарських засобів, різноманітні демографіч-

ні та етнічні групи учасників. Крім того, сучасні рекомендації освітлюють багато етичних та інших важливих тем, пов'язаних з набором учасників. Методи дослідження, що використовуються, варіюються від простих до складних і включають, серед іншого, якісні, кількісні та змішані дослідження.

Згідно з даними сайту Clinicaltrials.gov у 2021 р. налічувалось 362 558 активних КВ, у яких брали участь 55 565 осіб [44]. За результатами аналізу 122 багатоцентрових рандомізованих досліджень, проведеного фахівцями Національного інституту досліджень в галузі охорони здоров'я (NIHR) та Медичної дослідницької ради (MRC) Великобританії (програма STEPS), тільки в рамках 38 (31 %) досліджень вдалося реалізувати плани з набору пацієнтів у встановлених обсягах та термінах [48]. Більша частина досліджень – 84 (69 %) з поставленими завданнями не впорались: 29 (24 %) набрали пацієнтів обсягом понад 80 %, але менше 100 % від запланованого, а 55 (45 %) – обсягом менше 80 % від запланованого. Навіть після того, як терміни набору пацієнтів були переглянуті в 42 дослідженнях, поставлені цілі були досягнуті тільки в 19 (45 %) проектах, а в 23 (55 %) реалізувати переглянуті плани так і не судилося. Таким чином, і досі існує проблема набору учасників КД, що сприяє збільшенню тривалості випробувань, необхідності в додаткових дослідницьких центрах, зменшенню розмірів вибірки, та є основною причиною передчасного припинення КД [23, 27].

Поточна модель клінічної розробки лікарських засобів заснована на розподілі КД на чотири фази. У цих рамках I фаза традиційно є ранньою стадією клінічної розробки ліків і проводиться для оцінки переносимості, визначення можливої терапевтичної дози, оцінки фармакокінетики та отримання попередніх даних про фармакодинаміку. Фаза I починається з першого застосування нової лікарської речовини у людини [41]. Ґрунтуючись на відмінностях в дизайні експерименту, зазвичай можна виділити різні типи випробувань I фази:

1. Дослідження з одноразовою висхідною дозою, в яких невеликим групам суб'єктів вводять одноразову дозу досліджуваного лікарського засобу

(ДЛЗ), спостерігають за ними і обстежують на наявність побічних ефектів у заданий період часу. Якщо суб'єкти не мають будь-яких побічних ефектів та/або отримані дані відповідають прогнозованим безпечним значенням, доза ДЛЗ збільшується, і на наступному етапі новій групі суб'єктів призначається більш висока доза [21]. Це підвищення триває до тих пір, поки не будуть досягнуті заздалегідь визначені показники безпеки або не виникнуть непереносні побічні ефекти, що вказує на момент, коли ліки, мабуть, досягли максимальної дози [3].

2. Множинні дослідження зростаючих доз, які проводяться для кращого розуміння фармакокінетики та фармакодинаміки після багаторазового введення ДЛЗ у певних дозах.

3. Короткі випробування, призначені для вивчення змін в абсорбції нових ліків після перорального прийому в присутності їжі.

Зростання вартості розробки нових ліків у поєднанні з етичними міркуваннями безпеки перших випробувань на людях сприяли впровадженню нових процедур з метою оптимізації, раціоналізації та підвищення захищеності учасників на ранній стадії КД. Нова процедура отримала назву «фаза 0» та була введена на ранній стадії клінічної розробки ліків, щоб отримати уявлення про клінічну придатність нових сполук до початку звичайних КД I фази [25, 52].

Ще один вид КД за участю здорових добровольців стосується фармакокінетичних досліджень з біоеквівалентності (БЕ). Для оцінки БЕ між двома лікарськими препаратами, що містять один і той же активний інгредієнт, такими як інноваційний та генеричний препарат, який знаходиться в стадії клінічної розробки, найбільш прийнятним експериментальним підходом вважаються перехресні фармакокінетичні дослідження на здорових добровольцях [30]. Фармакотерапевтична дія препарату залежить від багатьох факторів. Одні з них стосуються безпосередньо лікарського препарату, інші пов'язані з індивідуальними особливостями організму людини (наявність супутньої патології, рівня метаболічних процесів у печінці тощо). У зв'язку з цим при до-

слідженні БЕ необхідно дуже ретельно підходити до підбору його учасників. Згідно з рекомендаціями контингент випробуваних для вивчення БЕ повинен відповідати наступним вимогам [5, 10, 30]:

– бути максимально однорідним. До дослідження включають осіб віком від 18 до 55 років. Маса їх тіла має бути в межах вікової норми для даної статі;

– не мати якихось захворювань. У дослідження повинні включатися переважно здорові добровольці. У деяких випадках, наприклад, наявність у досліджуваного препарату серйозних відомих побічних ефектів, що може завдати здоров'ю добровольців серйозної шкоди, в коректніше включати пацієнтів;

- складатися з чоловіків і жінок. Для жінок оцінку ризику потрібно визначати індивідуально і вони мають бути попереджені про можливий ризик для плода у разі вагітності. У деяких дослідженнях участь жінок можлива лише за документально доведеної хірургічної стерильності;

– відповідати точним критеріям включення до дослідження. Також повинні бути визначені і критерії виключення. Придатність добровольців до участі у дослідженні має бути підтверджена за допомогою стандартних лабораторних тестів, даних анамнезу та фізичного обстеження. До і в процесі дослідження можна проводити спеціальні медичні обстеження, необхідність яких обумовлена особливостями фармакологічних властивостей препарату, що вивчається;

- переважно бути некурящими. В іншому випадку вони повинні бути ідентифіковані як такі.

До клінічних випробувань, де суб’єктом дослідження є у більшості випадків здорова людина пред’являють ті ж вимоги, що й до інших клінічних випробувань. Зокрема, остання версія Гельсінської декларації (2017 р.) [59], розроблена Всесвітньою медичною асоціацією (ВМА), містить набір етичних принципів для медичного співтовариства щодо експериментів на людях і вважається наріжним етичним документом клінічних досліджень. Належна

клінічна практика (GCP) [59] – це міжнародне керівництво, яке визначає етичні та наукові стандарти якості для планування, проведення, реєстрації та звітності з усіх досліджень, у яких беруть участь люди, як пацієнти, так і здорові добровольці. Дотримання стандартів, встановлених GCP, забезпечує суспільну впевненість у тому, що права, безпека та благополуччя суб'єктів, включених у КД, захищені відповідно до принципів, встановлених у вищезгаданій Гельсінкській декларації, і що дані, отримані в ході КД надійні. Крім того, метою GCP є забезпечення загального стандарту для всіх країн, що полегшує взаємне визнання клінічних даних відповідними регуляторними органами.

Рекомендації, які необхідно дотримуватися при проведенні КД I фази та біоеквівалентності на здорових добровольцях, включають:

1. Доклінічні дослідження безпеки [25]. У цьому посібнику описується, які доклінічні тести, аналізи чи експерименти на тварин повинні бути виконані до початку експериментів на людях.

2. Стратегії виявлення та зниження ризиків для людей на перших фазах КД [26]. Це керівництво призначено для допомоги у переході від доклінічних досліджень до ранніх фаз КД.

3. Фармакокінетичні дослідження у людини [24]. Цей документ визначає методи проведення фармакокінетичного аналізу у людей.

4. Додаток до посібника з дослідження біодоступності та біоеквівалентності: оцінка біоеквівалентності ліків та лікарських препаратів з високою варіабельністю [30]. У цьому посібнику вказані вимоги до досліджень біодоступності та біоеквівалентності з особливою увагою до дизайну, проведення, оцінки та звітності.

Необхідність проведення КД не викликає сумніву, але при їх плануванні та реалізації необхідно вирішити дві важливі завдання: одержання обґрунтованих доказів ефективності медичного втручання та відсутність ризику для учасників КД. Потенційний ризик, який може принести дослідження, для здорового добровольця може бути пов'язаний як з окремими діями, що здій-

снюються в ході проведення дослідження, так і з методами оцінки достовірності результатів.

1.2. Здоровий доброволець: визначення поняття, вимоги

Одним із найсуперечливих питань за останні роки у вітчизняній практиці клінічних досліджень на здорових добровольцях є ухвалені нині критерії здоров'я.

Здоров'я – це головна цінність життя, воно займає найвищий щабель у ієрархії потреб людини. Здоров'я – один із найважливіших компонентів людського щастя та одна з провідних умов успішного соціального та економічного розвитку. Реалізація інтелектуального, морально-духовного, фізичного та репродуктивного потенціалу можлива лише у здоровому суспільстві. Існують різні визначення понять «здоров'я» та «здоровий доброволець». Ще на початку 40-х років XX століття поняттю «здоров'я» дали таке визначення: «Здоровою може вважатися людина, яка відрізняється гармонійним розвитком і добре адаптована до навколишнього її фізичного та соціального середовища. Здоров'я не означає просто відсутність хвороб: це щось позитивне, це життєрадісне та охоче виконання обов'язків, які життя покладає на людину» [12]. ВООЗ визначає «здоров'я» як «стан повного фізичного, психічного та соціального добробуту, а не лише відсутність хвороб чи фізичних дефектів» [13].

Однак ці визначення не дають відповіді на питання, як можна встановити «здоров'я» до та під час клінічного дослідження у здорових суб'єктів. Визначити здорового добровольця непросто, оскільки під цим станом можуть матися на увазі різні критерії, що лежать в основі поняття хорошого самопочуття. Королівський коледж лікарів визначає «здорового добровольця» як «людину, яка не страждає на будь-яке серйозне захворювання, результати обстеження якого мають бути в межах референтного інтервалу значень і чий психічний стан такий, що він здатний зрозуміти та дати дійсну згоду на участь у дослідженні» [49, 51]. Керівництво EMEA також пропонує загальне визначення здорового добровольця для КД, спрямованих на оцінку фармако-

кінетики: «здорові дорослі добровольці в чітко визначених і контрольованих умовах» [30]. На цій підставі зазвичай проводиться відбір здорових добровольців шляхом набору осіб без порушення функції органів, таких як серце, печінка та нирки. Однак такі загальні визначення здорового добровольця, запропоновані поточними рекомендаціями, допускають широкі можливості щодо встановлення відповідності критеріям включення потенційного учасника КД. Наприклад, чи може здоровий суб'єкт з протезом колінного суглоба або страждаючий паховий грижею вважатися придатним для I фази КД з антигіпертензивним препаратом у якості ДЛЗ? Або, чи можуть жінки, які приймають протизаплідні ЛЗ, мати право на участь у КД ранніх фаз? Ці прості приклади підтверджують ідею про те, що дослідники можуть використовувати різні підходи до визначення здорових суб'єктів і що потрібен критичний перегляд цих підходів.

Набір добровольців найчастіше є трудомістким і нелегким завданням у КД [20]. Проблеми з набором учасників для КД призводять до збільшення часу дослідження та затримки виведення нового препарату на ринок [33]. Низька швидкість набору (нижче запланованої) може збільшити вартість дослідження та призвести до недобору учасників, який у свою чергу може зробити результати дослідження недійсними через недостатню потужність дослідження. Таким чином, для дослідника і спонсора вкрай важливим є ризик-орієнтований підхід у вирішенні питання про набір учасників КД.

До обов'язків дослідника входить підтвердження факту відповідності потенційного учасника дослідження критеріям «здорового добровольця». Критерії, якими встановлюється даний факт, зазвичай, залежить від типу дослідження. У більшості досліджень I фази та БЕ стандартними вимогами до здорових добровольців є наступні [10, 53]:

- жінки та чоловіки, віком від 18 до 55 (максимально) років;
- індекс маси тіла знаходиться в межах норми від 18,5 кг/м^2 до 30 кг/м^2;
- відсутність шкідливих звичок (паління, алкоголізм і т.д.);
- відсутність обтяженого алергологічного анамнезу;

- відсутність вагітності та лактації;
- відсутність значущого захворювання органів і систем, у тому числі органів метаболізму та виведення;
- відсутність інфекційних захворювань (ВІЛ, сифіліс, гепатити В і С);
- значення стандартних параметрів лабораторно-інструментального обстеження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, ЕКГ) не виходять за межі референтного інтервалу/значень або їх відхилення не є клінічно значущими.

Одним з найбільш спірних питань у визначенні здорового добровольця за останні роки у вітчизняній практиці клінічних досліджень є принципи та підходи до оцінки клінічної значущості відхилень результатів лабораторних досліджень. Подібний підхід вже багато років викликає питання у спільноти дослідників, тому що не існує будь-яких чітких меж, вихід за які має бути оцінений як клінічно значущий. Крім того, загальновідомо, що референтні інтервали є статистичними даними 95 % особин популяції. При цьому у 5 % здорових осіб виявляють відхиляються від середньостатистичних величин лабораторні показники, що дає підставу вважати, що не всі параметри, що виходять за область нормальних значень, є патологічними.

Згідно з концепцією «практично здорової людини», виявлені відхилення від норми, характерні для донозологічних станів, не впливають істотно на самопочуття і працездатність людини, але одночасно є одним з основних і поширених факторів ризику розвитку різних форм захворювань і значно підвищують ризики розвитку несприятливих реакцій застосування ДЛЗ [14].

1.3. Сучасні теорія та практика референтних інтервалів

У пошуку відповіді питання, чи є результат лабораторного дослідження, отриманий у пацієнта, нормальним, лікар проводить його порівняння з іншими величинами. Довгий час для порівняння використовувалися так звані норми, або нормальні значення, отримані емпіричним шляхом, що сформувалися в результаті усталеної практики. При цьому дати чітке визначення тер-

міну норма не вдавалося. 1969 р. на зміну розпливчастому поняттю норми R. Gräsbeck і N. Saris запропонували терміни «референтне значення» (РЗ) та «референтний інтервал» (РІ), що трансформувались у наступні 10 років у теорію референтних значень [55].

Найбільш повно термінологія та методичні вказівки, рекомендовані консенсусом експертів, наведено в документі Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI) [22]. РІ – це медичний термін, що вживається під час проведення та оцінки лабораторних/інструментальних досліджень, та визначається як середнє значення певного показника, отримане в результаті масових обстежень здорового населення. Для всіх лабораторних та інструментальних показників розроблені РІ, у межах яких повинні перебувати отримані результати обстеження. РІ є статистичним показником та відображає біологічні властивості референтної популяції, на якій було визначено, – міжіндивідуальну біологічну варіацію. Важливо пам'ятати, що за своїм визначенням РІ призначений бути дзеркалом популяції і не може бути критерієм судження про здоров'я або патологію.

Залежно від способу отримання даних РЗ виділяють прямий і непрямий методи визначення РІ. У першому випадку для вирішення цього завдання проводиться цілеспрямований рекрутинг референтних індивідуумів, тоді як при непрямому підході джерелом РЗ служить масив даних, що вже накопичений у медичній або лабораторній інформаційній системі.

У чинному посібнику CLSI рекомендується прямий метод визначення РІ [22]. Згідно посібнику [22] перелік основних кроків при прямому методі включає:

- на основі даних літератури проаналізувати можливі фактори біологічної та аналітичної варіації для досліджуваного аналіту;
- визначити з урахуванням цих даних критерії включення/виключення та відобразити це в анкеті для учасників дослідження;

- встановити для даного аналіту необхідну кількість референтних індивідуумів залежно від передбачуваного статистичного методу розрахунку меж РІ, у тому числі для кожної з підгруп у разі можливого поділу РІ за підгрупами;
- підписати у учасників інформовану згоду на участь у дослідженні;
- зібрати та обробити заповнені анкети;
- перевірити відібраних потенційних референтних індивідуумів за даними анкети щодо відповідності визначеним критеріям включення/виключення;
- у разі очікуваного поділу РІ на підгрупи сформувати підгрупи референтних індивідуумів на основі даних анкети;
- підготувати відібраних учасників до взяття біоматеріалу відповідно до процедури;
- зібрати та обробити зразки;
- визначити РІ: проаналізуйте зразки з використанням добре перевірених та контрольованих методів;
- побудувати гістрограму РІ та оцініти розподіл даних;
- ідентифікувати можливі помилки та/або значення, що випадають;
- проаналізувати РІ: вибрати статистичний метод та розрахувати референтні межі та довірчі інтервали;
- задокументувати всі кроки та процедури.

Описаний вище алгоритм прямого методу відноситься до так званого підходу a priori, коли виняток за заданими критеріями виконується до взяття біоматеріалу. У випадку a posteriori критерії виключення застосовуються після збору зразків, і в такій ситуації доведеться рекрутувати свідомо більше потенційних референтних індивідуумів, щоб зрештою мати достатню їх кількість в референтній вибірці з точки зору статистики.

Загальноприйнятими критерії виключення для багатоцентрових досліджень є наступні: наявність діабету, хронічних захворювань печінки або нирок, стаціонарне лікування за останні 4 тижні, донорство крові за останні 3 міс, відоме носійство гепатиту В, С або ВІЛ, вагітні, які годують або наро-

джували менше 1 року тому, участь в іншому дослідному проекті, що містить експериментальний препарат, за останні 12 тижнів [38].

Слід зазначити, що критерії включення/виключення є одним із найбільш дискусійних моментів у дослідженнях з визначення РІ. Насамперед, не існує єдиного поняття умовно здорової людини. З практичної точки зору дуже жорсткі обмеження призведуть до низької реалізації завдання рекрутингу необхідної кількості референтних індивідуумів, а також істотно підвищать вартість попереднього обстеження та відбору. При визначенні критеріїв включення/виключення важливо пам'ятати про основне призначення РІ – бути відображенням досліджуваної популяції. Необхідно наводити чіткий опис відібраної референтної популяції для ясного розуміння обмежень застосування РІ, отриманих у дослідженні.

Разом з тим останнім часом відзначається зростаючий інтерес до непрямого методу, який тепер називають «дата майнінг». Він використовується, коли складно рекрутувати необхідну кількість референтних індивідуумів для проведення дослідження прямим методом, зокрема щодо РІ для дітей, літніх осіб, вагітних. До переваг непрямого методу відносяться відсутність великих витрат на рекрутинг референтних індивідуумів, взяття та тестування біоматеріалу; використання РЗ, що безпосередньо відносяться до популяції, що обслуговується; отримання РЗ у пре- та аналітичних умовах, що відповідають реальній рутинній практиці лабораторії. При непрямому методі перевага надається використанню даних амбулаторно обстежуваних пацієнтів. У разі госпіталізованих пацієнтів необхідна ідентифікація захворювань за кодуванням за винятком певних підгруп залежно від досліджуваного аналіту. З метою зниження ймовірності наявності патологічного результату використовуються лише РЗ пацієнтів з єдиним результатом або у серії вимірів вибирається останній результат.

РІ при непрямому методі розраховуються за допомогою спеціальних математичних інструментів, зокрема з використанням аналізу Blattacharya та його модифікацій [22], методу Hoffman [37], F. Arzideh та співавт. [16], які

менш чутливі до присутності патологічних результатів, порівняно з класичними параметричним або непараметричним методами.

При визначенні РІ передбачається як візуальна оцінка розподілу РЗ, так і використання набору статистичних інструментів. Аналіз скатерограми РЗ дозволяє припустити наявність викидів – значень аналіту, які істотно відрізняються від загального масиву РЗ. Для ухвалення рішення про їх виключення часто використовують правило Dixon/Reed: якщо відношення різниці значень між випадаючим значенням і сусіднім до нього РЗ до різниці між крайніми значеннями всього отриманого діапазону РЗ ≥0,3, це значення підлягає виключенню з референтної вибірки. Якщо присутні 2-3 викиди з одного боку розподілу, то це правило застосовується до найменшого значення, що випадає. Якщо воно підлягає виключенню, то інші також виключаються. Якщо ні, тоді дослідник або залишає ці випадають значення, або застосовує процедуру блоку Barnett і Lewis [22].

Існує кілька методів для розрахунку меж РІ: параметричний, непараметричний, робастний. Перший передбачає нормальний (або «гауссовий») розподіл РЗ, і межі РІ розраховуються як середнє РЗ±1,96 SD. Однак у випадку біологічних аналітів такий розподіл зустрічається нечасто. Для розрахунку меж РІ непараметричним методом форма розподілу РЗ не має значення. Для визначення РІ непараметричним методом РЗ ранжуються від меншого до більшого. У разі вибірки в 120 РЗ в якості 2,5 перцентиля вибирається РЗ на третій позиції і РЗ на 118-му місце для 97,5 перцентиля [22].

Якщо розподіл ненормальний, то можна спробувати трансформувати дані, використовуючи найбільш підходящий метод трансформації, наприклад логарифмічний, і потім перевірити отримані РЗ на нормальність розподілу. Слід зазначити, що у рамках глобального багатоцентрового дослідження РЗ по РІ вдалося провести успішну трансформацію переважної більшості досліджених аналітів [38]. Було показано, що два способи давали близькі значення, але у разі параметричного методу спостерігали вужчі довірчі інтервали (ДІ) для меж РІ порівняно з непараметричним.

Межі РІ повинні бути представлені з 90 % ДІ, що описують діапазон значень справжньої межі РІ з 90 % ймовірністю. Чим вже ДІ, тим надійніше РІ. Вважається прийнятним, якщо ДІ не перевищує 0,2 ширини РІ [34]. Найбільше на ДІ впливає розмір вибірки. У зв'язку з цим, згідно з рекомендаціями IFCC, для розрахунку РІ непараметричним методом потрібно щонайменше 120 РЗ [22]. Для визначення меж РІ параметричним методом необхідно більше 200 РЗ, тому що в районі 150 РЗ і нижче нестабільний параметричний метод [38]. Широко поширеним способом розрахунку ДІ є bootstrap-метод. У ньому ймовірність розподілу меж РІ оцінюється в ході 100 ітерацій розрахунку РІ для псевдовибірок та більше, які формуються на основі наявної бази РЗ спеціальним генератором повторних вибірок.

Короткий опис статистичних підходів для досліджень РІ представлено в огляді Y. Ozarda [47], включаючи перелік інструментів для прийняття рішення про виділення РІ для підгруп. Досвід глобального багатоцентрового дослідження IFCC з РЗ свідчить про доцільність проведення окремо статистичного аналізу для чоловіків і жінок при з'ясуванні необхідності встановити РІ для різних підгруп. Особливу увагу необхідно приділяти аналізу можливого розбиття на вікові підгрупи у аналітів, залежних від індексу маси тіла. Ці два джерела варіації можуть посилювати вплив один одного на розподіл РЗ, симулювати або маскувати ефект на РЗ залежно від аналіту та вікової динаміки індексу маси тіла у популяції. Слід зазначити, що з розрахунку РІ для різних підгруп потрібно дотримання рекомендованої мінімальної кількості референтних індивідуумів кожної з підгруп.

В останні роки проведено кілька багатоцентрових досліджень щодо встановлення РІ з великими вибірками референтних індивідуумів у північних країнах, Азії, Австралії, Канаді, 12 країнах, що увійшли до глобального проекту комітету IFCC [38, 46, 47]. З метою практичного використання отриманих результатів комітет IFCC C-RIDL закликає лабораторії до активного проведення процедури перенесення та верифікації РІ, встановлених у ході досліджень. Термін «валідація» застосовується щодо процедури об'єктивного під-

твердження застосування аналітичної системи для зазначеної мети та відповідності аналітичних характеристик системи, що впроваджується в роботу лабораторії, заявленим вимогам у заздалегідь встановлених межах. Вона передбачає тестування більшої кількості зразків та збору даних. Процедура валідації передбачає, що лабораторія має встановити РІ прямим методом. Крім способів верифікації, рекомендованих у стандарті CLSI, існують інші підходи, зокрема data mining — використання локальних інформаційних баз даних, що дозволяє відібрати сотні і тисячі результатів лабораторних досліджень умовно здорових індивідуумів. У цьому випадку застосовується оцінка міри центральної тенденції розподілу даних (медіани або моди), яка є більш стійкою до присутності патологічних результатів, ніж межі РІ. Для оцінки аналітичного чи популяційного зміщення порівнюються медіана даних, вилучених з інформаційної системи, з медіаною вибірки РЗ, використаних для встановлення РІ.

Автори роботи [57] не рекомендують використовувати data mining, якщо немає чіткої різниці між розподілами РЗ здорових та нездорових осіб або існує значне усунення між методами, що призводить до помилкового завищення чи заниження частки прапорів. Альтернативний стандарту CLSI підхід — моніторинг медіанних значень та частоти результатів за межами РІ може успішно застосовуватися не тільки для первинної верифікації, але і при проведенні періодичних підтверджень коректності РІ, що використовуються. Під час проведення верифікації корисно додатково розрахувати РІ непрямим методом з урахуванням даних інформаційної системи. Надалі періодично проводити аналогічні розрахунки і порівнювати одержуваний РІ з спочатку розрахованим непрямим методом РІ для підтвердження стабільності РІ, що використовується, і відсутності аналітичного або популяційного зміщення.

Таким чином, сьогодні лабораторії мають сучасний арсенал засобів для встановлення адекватних РІ. Доступні протоколи та результати багатоцентрових досліджень для великого переліку аналітів та безлічі платформ, розроблені процедури перенесення та верифікації РІ. Зростає значущість техноло-

гій data mining, що створюють нові можливості для встановлення та верифікації РІ для різних популяцій та складних для рекрутингу груп — дітей, літніх, вагітних. У міру накопичення даних молекулярно-біологічних досліджень можуть виникати нові завдання, зокрема, розробки РІ для підгруп з різним генотипом.

За результатами опрацювання літературних джерел з питань участі в КД І фази та БЕ здорових добровольців актуальність даної проблеми не викликає сумнівів та потребує подальшого вивчення. Не зважаючи на те, що нормативна документація та протоколи досліджень містять вимоги, які висуваються до здорового добровольця, відсутні рекомендації по визначенню клінічної значущості відхилень показників обстеження учасників дослідження. Оцінку відхилень від референтних значень показників лабораторно-інструментального обстеження добровольців пропонується проводити на власний розсуд дослідника. Подібний підхід викликає певні питання, тому що не існує будь-яких чітких меж відхилень, вихід за які має бути оцінений як клінічно значущий результат. Тому, створення алгоритмів оцінки відхилень від нормальних значень результатів лабораторно-інструментального обстеження добровольців дозволить стандартизувати процедуру та зменшити ризики незадовільного набору та небезпеки для учасників КД.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Методологічно робота була проведена у три етапи. У рамках першого етапу було виконано аналітичний огляд вітчизняних нормативних документів щодо вимог до оцінки результатів лабораторних досліджень при відборі добровольців у практиці проведення КД ранніх фаз. Додатково з цією ж метою було вивчено ряд зарубіжних посібників з проведення досліджень I фази та БЕ.

На другому етапі був проведений аналіз частоти відхилень від РІ лабораторних параметрів у добровольців, які відповідали діагнозу «здоровий» за результатами клінічного та лабораторно-інструментального досліджень. У дослідженні були оброблені дані лабораторного обстеження добровольців, які брали участь у дослідженнях I фази та БЕ у Клініко-діагностичному центрі НФаУ. Ретроспективно було проаналізовано дані результатів лабораторних досліджень — загального та біохімічного аналізів крові – виконаних у рамках 170 скринінгових візитів добровольців до дослідницького центру. У якості лабораторії виступала Клініко-діагностична лабораторія Клініко-діагностичного центру НФаУ, яка має усі необхідні дозвільні документи та сертифікати якості, а також досвід регулярної участі в клінічних дослідженнях за участю здорових добровольців.

Обробці піддавалися наступні знеособлені та закодовані дані:

• демографічні характеристики: стать та вік;

• антропометричні параметри: зростання, вага та індекс маси тіла (ІМТ);

• результати загального аналізу крові: гемоглобін, еритроцити, тромбоцити, лейкоцити, лейкоцитарна формула, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ);

• результати біохімічного аналізу крові: загальний білок, глюкоза, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), лужна фос-

фатаза (ЛФ), загальний білірубін, креатинін;

• результати аналізу сечі: відносна густина, pH, білок, глюкоза, кров, кетонові тіла, білірубін, нітрити; з мікроскопією осаду (лейкоцити, еритроцити, бактерії, гриби, слиз, епітелій, циліндри та кристали).

Результати за кількісними параметрами представлялися як середнє значення ($X_{ср}$) і стандартне відхилення (SD), за якісними – як частота негативних або позитивних результатів тесту.

Частотний аналіз відхилень від РІ показників лабораторних досліджень проводили на підставі затвердженого згідно зі стандартною практикою КД переліку референтних значень, наданого лабораторією.

На третьому етапі роботи нами було розроблено та запропоновано для використання власну шкалу оцінки клінічної значущості відхилень основних лабораторних параметрів у контексті верифікації діагнозу «здоровий» при відборі добровольців для участі в КД І фази та БЕ.

РОЗДІЛ 3
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Аналіз нормативних документів, що регламентують вимоги до переліку та трактування результатів лабораторних тестів здорових добровольців

На першому етапі роботи було проаналізовано доступні в даний час у вітчизняній практиці КД ранніх фаз нормативні документи, що регламентують процедури відбору здорових добровольців для дослідження в частині вимог до переліку та трактування результатів лабораторних тестів.

Єдиним національним документом, який описує порядок включення добровольців у дослідження, а саме, процедури верифікації діагнозу «здоровий», є Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» [10]. Вперше, дана настанова була видана в 2005 році і далі періодично переглядалися під егідою Міністерства охорони здоров'я України у 2014, 2018 та 2020 роках. При цьому у всіх версіях документу перелік критеріїв включення/виключення суб'єктів практично не змінювався. Так, у Настанові ДСТУ-Н-42-7.1:2005 «Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» прописано, що «… Суб'єкти дослідження можуть належати до будь-якої статі… Як правило, вік суб'єктів дослідження має становити від 18 до 55 років, а маса тіла повинна перебувати в нормальному діапазоні відповідно до прийнятих нормальних значень для індексу маси тіла (Body Mass Index). Слід провести скринінг щодо придатності за даними клінічних лабораторних тестів, ретельної перевірки історій хвороби та всебічного медичного обстеження. Бажано, щоб суб'єкти дослідження не палили і не мали алкогольної залежності чи залежності від ліків. Якщо в дослідження включені суб'єкти, які палять помірно (менше 10 сигарет на день), їх слід відповідним чином ідентифікувати як таких…» [6]. Відповідно, за результатами даного обстеження дослідник робить висновок, на підставі якого доброволець допу-

скається або не допускається до дослідження.

У 2014 р. відбулись невеликі зміни у формулюванні критеріїв включення/виключення, які стосувались заборони паління: «…Критерії включення/виключення суб'єктів мають бути чітко зазначені у протоколі дослідження. Суб'єкти дослідження мають бути у віці 18 років та старші і переважно мати індекс маси тіла від 18,5 до 30 кг/м^2. Скринінг суб'єктів дослідження щодо можливості їх участі у дослідженні слід проводити за даними клінічних лабораторних тестів, історії хвороб та медичного обстеження… Суб'єкти дослідження можуть бути будь-якої статі; однак у кожному конкретному випадку слід враховувати ризик для жінок репродуктивного віку. Бажано, щоб суб'єкти дослідження не палили і не мали в анамнезі алкогольної залежності або залежності від лікарських засобів. У деяких випадках з міркувань безпеки або з фармакокінетичних причин слід передбачати фенотипування та/або генотипування суб'єктів дослідження» [8, 9, 10].

Таким чином, з вищевикладеного виходить, що у національних нормативних документах немає вказівок, як необхідно інтерпретувати незначні відхилення лабораторних показників на підставі оцінки дослідником їхньої клінічної значущості.

Слід зазначити, що у зарубіжних керівництвах, присвячених КД за участю здорових добровольців, подібні вимоги також відсутні. Авторами були проаналізовані стандарти проведення досліджень БЕ Європейського медичного агентства [30], Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США [28] та Всесвітньої організації охорони здоров'я [29], а також керівництво по 1-ій фазі Британської асоціації фармацевтичної промисловості [31]. Дані нормативні акти не містять вимог (або навіть рекомендацій) щодо оцінки критеріїв здоров'я добровольців на підставі результатів лабораторних тестів або даних клінічного огляду та інструментальних досліджень. Підхід західних дослідників, який полягає в тому, що питання про верифікацію статусу «здоров» у практиці закордонних КД віддається на відкуп дослідникам і найчастіше регулюється стандартними процедурами

клінічних центрів, є цілком логічним і доцільним.

3.2. Дослідження частоти клінічно незначущих відхилень від референтних інтервалів серед показників загального аналізу крові у здорових добровольців

У рамках другого етапу роботи насамперед була описана популяція здорових добровольців і виділено портрет середньостатистичного добровольця з погляду демографічних і антропометричних характеристик. У дослідження були включені здорові дорослі у віці від 18 до 55 років, що пройшли скринінг у період з 2014 по 2021 рік для клінічних випробувань у Клініко-діагностичному центрі НФаУ.

У загальній популяції волонтерів (n = 170) трохи переважала чоловіча стать – 57,6 %. Отриманий розподіл за ґендерною ознакою не є випадковим, оскільки у деяких дослідженнях за вимогами протоколу досліджуваними були тільки чоловіки. Це було пов’язане зі специфікою ДЛЗ, застосування якого у жінок репродуктивного віку було не етичним. В інших КД відповідно до вимог протоколів необхідно було дотримуватись приблизно рівного співвідношення чоловіків та жінок.

Середній вік у загальній популяції становив 32,7±8,5 років (n = 170), серед чоловіків – 31,8±4,7 років (n = 98), серед жінок – 36,1±5,9 років (n = 72). При аналізі розподілу за віковими групами (18 – 25 років, 25 – 35 років, 35 – 55 років) найбільша кількість добровольців виявилася у віці від 25 до 35 років — 48,2 % (n = 82). Цікаво, що частка добровольців, що належать до молодшої вікової групи, виявилася практично рівною частці волонтерів у віці 35-55 років, вони склали 25,3 % (n = 43) та 26,5 % (n = 45), відповідно.

У чоловічій популяції добровольців середній зріст дорівнював 1,79 ± 0,07 м, вага – 77,62 ± 10,29 кг, ІМТ – 24,31 ± 2,83 кг/м^2. Серед жінок антропометричні параметри були такими: зріст – 1,66 ± 0,07 м, вага – 62,35 ± 9,69 кг, ІМТ – 22,49 ± 3,10 кг/м^2. Примітно, що згідно з отриманими даними з ІМТ серед добровольців було виділено 22 жінки та 31 чоловіка із перевищенням

значення 25,0 кг/м^2. Класично значення ІМТ вище 25 кг/м^2 трактуються як наявність надлишкової маси тіла. Однак, насправді це можна пояснити надмірністю м'язової маси. Виходячи з цього, можна рекомендувати уникати встановлення такого критерію невключення до дослідження, як ІМТ більше 25 кг/м^2, що іноді можна спостерігати у протоколах досліджень за участю здорових добровольців.

Розподіл добровольців за антропометричними показниками наведено у таблиці 3.1 та на рисунку 3.1.

Таблиця 3.1

Антропометричні характеристики обстежених добровольців

Показник	Загальна популяція, n = 170	
	Чоловіки, n = 98	Жінки, n = 72
Вік	31,8±4,7	36,1±5,9
Зріст	1,79 ± 0,07	1,66 ± 0,07
Вага	77,62 ± 10,29	62,35 ± 9,69
ІМТ	24,31 ± 2,83	22,49 ± 3,10

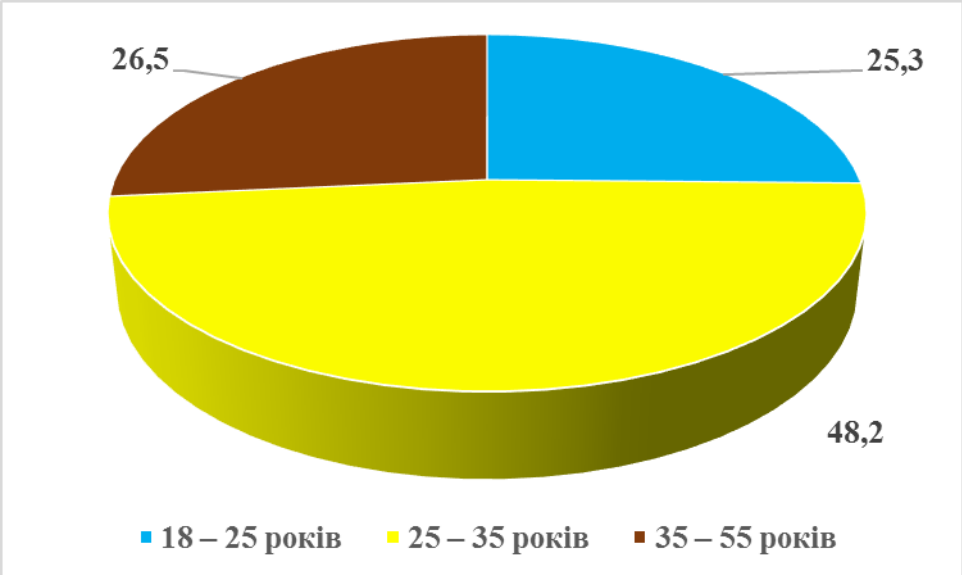

Рис. 3.1 Розподіл добровольців за віковими групами.

Далі популяцію добровольців було охарактеризовано з погляду резуль-

татів лабораторних досліджень, які виконувались у рамках процедур скринінгу учасників КД. При розгляді результатів загального аналізу крові, які подано у табл. 3.2, можна відзначити очікувані нижчі середні значення таких параметрів, як гемоглобін, еритроцити і більш висока середня ШОЕ у добровольців жіночої статі.

Таблиця 3.2

Значення показників загального аналізу крові обстежених добровольців

Показник	Загальна популяція, n = 170	Чоловіки, n = 98	Жінки, n = 72
Гемоглобін, г/л	136 ± 1,54	145 ± 1,38	127 ± 1,15
Еритроцити, х 10^{12}/л	4,73 ± 0,50	5,08 ± 0,71	4,41 ± 0,35
Тромбоцити, х 10^{9}/л	260,37 ± 57,08	254,71 ± 55,17	265,68 ± 52,66
Лейкоцити, х 10^{9}/л	6,40 ± 1,69	6,28 ± 1,54	6,52 ± 1,81
Паличкоядерні, %	1,47 ± 0,74	1,73 ± 0,70	1,43 ±0,82
Сегментоядерні, %	57,93 ± 7,41	57,73 ± 10,20	57,47 ± 6,88
Еозинофіли, %	2,62 ± 1,88	2,66 ± 1,87	2,59 ± 1,71
Базофіли, %	0,64 ± 0,66	0,55 ± 0,48	0,72 ± 1,72
Лімфоцити, %	30,04 ± 8,40	30,87 ± 7,88	29,26 ± 7,78
Моноцити, %	8,17 ± 2,29	8,47 ± 2,09	7,90 ± 2,24
ШОЕ, мм/год	4,81 ± 3,64	3,56 ± 2,44	5,95 ± 5,87

При аналізі частоти клінічно незначущих відхилень від РІ серед показників загального аналізу крові у досліджуваній популяції здорових добровольців відзначається висока частка відхилень по гемоглобіну у жінок – 26,4 % (табл. 3.3). При цьому найменша частка відхилень (менше 10 %) спостерігалось за такими параметрами, як лейкоцити, тромбоцити та ШОЕ – 7,6; 6,5 та 1,8 % відповідно у загальній популяції. Аналіз частоти відхилень від РІ показників лейкоцитарної формули (табл. 3.3) виявив, що найбільший відсоток відхилень у всій популяції спостерігається за лімфоцитами та еозинофілами – 31,2 та 28,2 % відповідно. Інші параметри лейкоформули також мали досить

високу частоту клінічно незначущих відхилень від встановлених нормальних значень – щонайменше 10 %.

Таблиця 3.3

Частота відхилень від референтних значень показників загального аналізу крові у популяції здорових добровольців

Показник	Загальна популяція, n = 170		Чоловіки, n = 98		Жінки, n = 72	
	Кількість відхилень	% відхилень	Кількість відхилень	% відхилень	Кількість відхилень	% відхилень
Гемоглобін, г/л	34	20	15	15,3	19	26,4
Еритроцити, х 10^{12}/л	26	15,2	17	17,3	9	12,5
Тромбоцити, х 10^{9}/л	11	6,5	7	7,1	4	5,6
Лейкоцити, х 10^{9}/л	13	7,6	6	6,1	7	9,7
Нейтрофіли, %	25	14,7	13	13,3	12	16,7
Еозинофіли, %	48	28,2	23	23,4	25	34,7
Базофіли, %	26	15,3	18	18,4	8	11,1
Лімфоцити, %	53	31,2	24	24,5	29	40,3
Моноцити, %	29	17,1	16	16,3	13	18,1
ШОЕ, мм/год	3	1,8	1	1,01	2	2,8

У таблиці 3.4 представлені проаналізовані у нашому дослідженні біо-

хімічні параметри крові добровольців.

Таблиця 3.4

Значення показників біохімічного аналізу крові обстежених добровольців

Показник	Загальна популяція, n = 170	Чоловіки, n = 98	Жінки, n = 72
АлАТ, Од/л	17,95 ± 9,36	21,31 ± 10,03	14,81 ± 7,40
АсАТ, Од/л	21,73 ± 7,46	24,31 ± 7,84	19,98 ± 6,38
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,37 ± 7,80	13,81 ± 8,03	11,02 ± 5,72
Креатинін, мкмоль/л	82,23 ± 16,99	90,54 ± 13,26	73,47 ± 11,53
Глюкоза, ммоль/л	5,11 ± 0,52	5,14 ± 0,49	4,98 ± 0,57
Білок загальний, г/л	72,06 ± 6,32	72,21 ± 6,08	71,90 ± 4,44
Сечовина, ммоль/л	4,53 ± 2,30	4,89 ± 2,40	4,15 ± 0,95

Варто зазначити, що вітчизняна Настанова з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів не надає стандартного переліку біохімічних показників, який повинен застосуватись у всіх КД такого типу. З іншого боку, у деяких протоколах було потрібне вивчення дещо більшої кількості параметрів, ніж відображено в нашому дослідженні. У ряді випадків це зумовлено особливостями фармакологічної дії ДЛЗ і зрозумілим бажанням розробників забезпечити максимально повний контроль за безпекою застосування нового препарату. Однак найчастіше включення ряду параметрів до переліку обов’язкових до виконання лабораторних досліджень у конкретному протоколі КД відбувається без належного обґрунтування. Даний факт у поєднанні з відмовою від інтерпретації незначних відхилень від референтних значень на підставі оцінки дослідником їхньої клінічної значущості, суттєво ускладнює проведення дослідження, у тому числі підвищуючи фінансові витрати на скринінговий етап.

Нами були проаналізовані 7 показників біохімічного аналізу крові: загальний білок, білірубін, креатинін, сечовина, АсАТ, АлАТ, глюкоза, які вимірювались у всіх піддослідних. У результатах біохімічного аналізу крові (табл. 3.4) спостерігаються вищі середні значення ферментів, сечової кислоти та креатиніну в чоловічій популяції.

У роботі також розглянуто частоту клінічно незначущих відхилень від РІ за показниками біохімічного аналізу крові (табл. 3.5). На відміну від загального аналізу крові за біохімічними параметрами частка відхилень від референтних значень практично не перевищувала 10 % в загальній популяції.

Таблиця 3.5

Частота відхилень від референтних значень показників біохімічного аналізу крові у популяції здорових добровольців

Показник	Загальна популяція, n = 170		Чоловіки, n = 98		Жінки, n = 72	
	Кількість відхилень	% відхилень	Кількість відхилень	% відхилень	Кількість відхилень	% відхилень
АлАТ, Од/л	14	8,2	8	8,1	6	8,3
АсАТ, Од/л	10	5,9	6	6,1	4	5,2
Загальний білірубін, мкмоль/л	17	10	13	13,3	4	5,2
Креатинін, мкмоль/л	19	11,2	14	14,3	5	6,9
Глюкоза, ммоль/л	15	8,8	8	8,2	7	9,7
Білок загальний, г/л	3	1,8	1	1,0	2	2,8
Сечовина, ммоль/л	14	8,2	11	10,2	3	4,2

Однак, слід виділити показники загального білірубіну та креатиніну,

частота відхилень від нормальних значень яких дорівнювала 10 та 11,2 %. Найбільша частота відхилень спостерігалась в чоловічій популяції (див. табл. 3.5). При цьому у жінок частка відхилень щодо цих показників була нижчою. Цей факт може бути обумовлений навіть мінімальною фізичною активністю здорових добровольців чоловічої статі, наявність якої цілком природно у цій популяції.

Серед результатів аналізу сечі слід зазначити середнє значення pH сечі, яке становило у загальній популяції добровольців 5,59 ± 0,74 (n = 170). Питома вага була зафіксована на рівні 1,020 ± 0,010. Відмінностей між чоловіками та жінками за даними показниками не спостерігалося. Під час аналізу частоти відхилень від РІ даних параметрів (табл. 3.6) слід зазначити, що значну частку відхилень мав показник pH – 36,5 %.

Таблиця 3.6

Частота відхилень від референтних значень показників аналізу сечі у популяції здорових добровольців

Показник	Загальна популяція, n = 170		Чоловіки, n = 98		Жінки, n = 72	
	Кількість відхилень	% відхилень	Кількість відхилень	% відхилень	Кількість відхилень	% відхилень
Питома вага	0	0,0	0	0,0	0	0,0
pH	62	36,5	31	31,6	29	40,3
Білок	7	4,1	2	2,1	5	6,9
Глюкоза	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Кров	8	4,7	2	2,1	6	8,3
Кетонові тіла	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Білірубін	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Нітрити	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Лейкоцити	6	3,5	3	3,1	3	4,2

Виходячи з наведених вище даних за середнім значенням параметра, в основному спостерігалося зсунення pH сечі у бік кислого середовища. За іншими якісними параметрами відхилення зареєстровані у поодиноких випадках. Видається доцільним звести до інформаційно достатнього обсягу набір аналізованих показників загального аналізу сечі. Оптимальний перелік: відносна щільність, pH сечі, білок, глюкоза, кров, білірубін, кетонові тіла.

Під час розгляду результатів дослідження «мікроскопія осаду сечі» необхідно виділити дуже високий відсоток клінічно незначимих відхилень за показником епітелій — 32,4 % (n = 55) у всій популяції добровольців. Також спостерігається висока частка відхилень за показником слиз — 35,9 % (n = 61). За рештою параметрів мікроскопії осаду сечі відхилень від норм практично не було. Слід зазначити, що дослідження мікроскопії проводилося не у всіх аналізованих КД, або згідно з протоколом, виконувалося лише у разі виявлення відхилень за низкою показників загального аналізу сечі. Такий підхід є більш раціональним.

Резюмуючи отримані результати з лабораторних досліджень у популяції здорових добровольців можна дійти невтішного висновку, що у розробників протоколів КД ранніх фаз відсутній єдиний підхід до складання розділу протоколу, що містить вимоги до виконання лабораторних досліджень, їх переліку і методів оцінки. Логічним наслідком наведених даних щодо частоти відхилень від PI є прогнозований відсів (screen failure rate) добровольців на етапі скринінгу в КД в межах 40-50 %, а також необхідність проведення численних повторних аналізів (ретестів), кількість яких найчастіше обмежена протоколом дослідження. Відсутність такої практики в клінічному центрі, як правило, ставить під сумнів коректність лабораторних вимірювань, що проводяться.

РОЗДІЛ 4
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ (АНАЛІТИЧНИХ) РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Практична інтерпретація результатів лабораторних досліджень завжди є непростим завданням. Референтний інтервал лабораторної методики включає діапазон значень, що містить 95 % всіх вимірювань цієї методики, виконаної відносно здорової популяції. У 5 % здорових людей лабораторні показники виходитимуть за межі норми. У свою чергу, значення, що входять до РІ, не можуть гарантувати відсутність захворювання. РІ служать лише орієнтиром, з яким дослідник порівнює результати аналізів на скринінгу і на основі цього робить висновок про стан добровольця, приймає рішення щодо участі його у КД.

З метою забезпечення уніфікації вимог до включення добровольців до КД ранніх фаз та біоеквівалентності необхідно:

− уточнення нижньої межі клінічної значущості відхилень показників загального та біохімічного аналізу крові;

− уточнення верхньої межі клінічної значущості відхилень показників загального та біохімічного аналізу крові;

− створення алгоритму дій дослідника при визначенні клінічної значущості відхилень від нормальних значень показників лабораторного обстеження здорового добровольця при оцінці критеріїв включення / не включення.

Причинами варіації показників гемограми можуть бути транзиторні та стійкі процеси, що відбуваються в організмі людини, помилки, що виникають на преаналітичному та аналітичному лабораторних етапах.

Згідно отриманих результатів частота клінічно незначущих відхилень від РІ серед показників загального аналізу крові у досліджуваній популяції здорових добровольців є досить високою. Найбільшу частоту відхилень мали

гемоглобін, еритроцити, еозинофіли та лімфоцити.

Стосовно рівня гемоглобіну висока частка відхилень по даному показнику на скринінговому візиті була виявлена у жінок. Анемія є найбільш поширеною гематологічною патологією, особливо у жінок, тому нижня межа РІ для концентрації гемоглобіну має велике значення у діагностиці цього стану. В даний час більшість гематологів при діагностиці анемії орієнтуються на дані ВООЗ, отримані в 1968: гемоглобін у чоловіків менше 130 г/л, у жінок – менше 120 г/л [19]. Ці значення багатьма авторами піддаються критиці як отримані під час використання застарілих методів дослідження. У численних статтях і довідниках нижня межа РІ для концентрації гемоглобіну у жінок вказана менше 120 г/л, а деяких джерелах навіть менше 110 г/л.

Аналіз даних, отриманих при проведенні великих національних обстежень американської популяції (NHANES III, Scripps-Kaiser) для діагностики анемії, враховуючи поширеність цього захворювання у жінок, як нижня межа РІ для концентрації гемоглобіну запропоновано використовувати 5 %. Навіть враховуючи суворі критерії відбору дослідження NHANES III для виключення анемії, ця межа у обстежених білих жінок становить 119 г/л (кордон 2,5 % становить 116 г/л) [18]. Виходячи з цього, жінкам, у яких зареєстровано зниження концентрації гемоглобіну нижче 5 % межі РІ, тобто менше 115 г/л, доцільно рекомендувати проведення додаткових досліджень (повний спектр біохімічних маркерів обміну заліза, дослідження параметрів ретикулоцитів) для верифікації можливого діагнозу залізодефіцитної або іншого типу анемії.

Підвищення концентрації гемоглобіну може бути наслідком істинної поліцитемії або наслідком втрати плазми. У 2016 р. посилилися діагностичні критерії ВООЗ щодо справжньої поліцитемії. Пороговий рівень гемоглобіну був знижений для чоловіків зі 185 до 165 г/л, для жінок з 165 до 160 г/л [43]. Таким чином, збільшення рівня гемоглобіну у рамках 10 % не буде вважатись патологічним станом у добровольців.

Узагальненими можливими непатологічними причинами зменшення рівня еритроцитів від РІ за даними літератури є:

- положення тіла добровольця (при заборі периферичної крові лежачи рівень еритроцитів на 5,7 % нижче, ніж у вертикальному положенні);
- фізичні навантаження;
- емоційна напруга;
- регулярне донорство [39].

Навпаки, збільшенню рівня еритроцитів сприяють проживання у гірській місцевості, куріння, гемоконцентрація внаслідок втрати рідини (потовиділення, діуретична терапія), стрес [17].

Для правильного клінічного тлумачення параметрів еритроцитів потрібна комплексна оцінка всіх показників у поєднанні з іншими лабораторними даними. З появою аналізаторів крові, що реєструють безліч параметрів, інтерпретація результатів аналізу дещо полегшилась. Такими параметрами є середній обсяг еритроциту (MCV – mean corpuscular volume), середній вміст гемоглобіну (MCH – mean corpuscular hemoglobin) та середня концентрація гемоглобіну (MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration). У разі справжньої поліцитемії буде спільне підвищення рівня гемоглобіну, який буде перевищувати 160 г/л у жінок та 165 г/л у чоловіків. А патологічне зниження кількості еритроцитів у крові буде поєднуватись зі зменшенням рівня гемоглобіну, меншими розмірами клітин [2]. Таким чином, збільшення або зменшення кількості еритроцитів у рамках 10 % не буде проявом патологічних змін та не повинно вважатись патологічним станом у добровольців.

Тромбоцити — це без’ядерні фрагменти цитоплазми мегакаріоцитів – клітин червоного кісткового мозку. Основна роль тромбоцитів в організмі - участь у первинному гемостазі, вони мають адгезивно-агрегаційну та ангіотрофічну функцію, забезпечують ретракцію кров’яного згустку. Фізіологічні зміни кількості тромбоцитів упродовж доби становлять близько 10 %. У жінок під час менструацій кількість тромбоцитів може зменшитись на 25-50 % [2].

Внаслідок неправильного взяття крові (погане розмішування, взяття крові у скляний посуд) може відбутися агрегація тромбоцитів та значне зме-

ншення їх кількості. «Ручні» методи визначення кількості тромбоцитів мають помилку від 10 до 25 %. Автоматизовані методи підрахунку тромбоцитів в залежності від апаратури дають помилку 1-5 % [2, 15].

Несправжня тромбоцитопенія спостерігається при агрегації клітин за участю тромбоцитарних аглютинінів. Агрегація тромбоцитів може розвиватись in vitro під час взяття крові у пробірки, оброблені гепарином та спотворювати справжній рівень тромбоцитів у крові. Зазвичай для відбору роб крові для лабораторного обстеження використовуються пробірки, які оброблені солями ЕДТА (К2- або К3-) у якості антикоагулянта для запобігання агрегації клітин. Але за наявності аутоантитіл до тромбоцитів ЕДТА індукує їх агрегацію, що також проявляється тромбоцитопенією [15, 2].

Можливими непатологічними причинами збільшення рівня тромбоцитів від РІ за даними літератури є: хибний тромбоцитоз, фізична перенапруга, прийом їжі, емоційний (постадреналіновий) тромбоцитоз [2].

Враховуючи вищесказане, вважається доцільним не вважати клінічно значущими відхиленнями кількості тромбоцитів до 30 % від РІ.

Лейкоцити — білі клітини крові, кількість яких у середньому в 1000 разів менша, ніж еритроцитів. Всі вони мають ядро і є високоспеціалізованими клітинами. За морфологічними та тинкторіальними ознаками лейкоцити ділять на зернисті (гранулоцити) — нейтрофільні, еозинофільні та базофільні, і незернисті (агранулоцити) — лімфоцити та моноцити.

Дослідження числа лейкоцитів у крові є одним з найпоширеніших тестів. Збільшення кількості лейкоцитів більше норми — лейкоцитоз може бути викликаний збільшенням кількості одного або декількох видів лейкоцитів, нормально присутніх в крові, або наявністю клітин, що не зустрічаються в крові здорових людей. Лейкопенія визначається як сукупна кількість лейкоцитів, що не перевищує $3{,}0\times10^9$ /л, і викликається падінням кількості нейтрофілів, лімфоцитів або одночасно всіх видів лейкоцитів. Кількість лейкоцитів піддається спонтанним коливанням протягом доби, підвищуючись у другій половині дня. Прийом їжі супроводжується короткочасним лейкоцитозом.

Значне збільшення кількості лейкоцитів у циркулюючій крові виникає після фізичного навантаження (до 25×10^9 /л) з нормалізацією через кілька годин, під час вагітності, при емоційних напругах і т.д. Лейкоцитоз (лейкопенія) рідко характеризується пропорційною зміною кількості лейкоцитів всіх видів, при цьому збільшення або зменшення кількості окремих лейкоцитів в крові може бути відносним або абсолютним залежно від загального вмісту лейкоцитів — нормального, підвищеного або зниженого. Наприклад, збільшення відсоткового вмісту лімфоцитів (60 %) при зниженій загальній кількості лейкоцитів (2×10^9 /л) означає відносний лімфоцитоз, оскільки абсолютна кількість лімфоцитів при цьому ($1{,}2\times10^9$ /л) — у межах норми. З іншого боку, зменшення відносних показників окремих форм лейкоцитів при підвищеній загальній їх кількості ще не свідчить про справжнє зменшення числа цих клітин, оскільки їх абсолютний вміст може виявитися нормальним або навіть підвищеним.

Помилкове завищення кількості лейкоцитів при підрахунку аналізатором можливе за наявності в крові:

- ядерних червоних клітин або еритроцитів, стійких до лізису;
- агрегатів тромбоцитів (порушення технології взяття крові, недостатня кількість антикоагулянту, застосування гепарину як антикоагулянту, поява в крові тромбоцитарних аглютинінів та ін.);
- кріоглобулінів та кріофібриногену.

Помилкова лейкопенія спостерігається при тривалому зберіганні крові (>24 год) або інтенсивному перемішуванні.

Враховуючи вищесказане, вважається доцільним не вважати клінічно значущими відхиленнями кількості лейкоцитів до 20 % від PI.

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — це частина загального аналізу крові. Показник залежить від стану мембрани еритроцитів та присутності у крові різних білків. ШОЕ може не тільки вказувати на запальний процес в організмі, а й змінюватися з природних причин.

У дорослої людини ШОЕ може коливатися в досить широких межах:

1-10 мм/год у чоловіків та 2-15 мм/год у жінок, що пов’язано з гендерними та іншими відмінностями хімічного складу крові та рівня її в’язкості. Під час вагітності (починаючи з 5-го тижня) і в післяпологовий період значення ШОЕ збільшуються до 20-25 мм/год, а у людей похилого віку можуть досягати 30 мм/год і вище.

У ряді випадків зростання ШОЕ понад норму пов’язане з наявністю шкідливих звичок (куріння, пристрасті до алкоголю), характером харчування (низькокалорійною дієтою або, навпаки, переїданням), індивідуальними особливостями організму. Скажімо, За деякими даними, майже у 5 % населення планети від народження прискорена реакція осідання еритроцитів, проте якихось явних патологічних причин для цього немає. Таким чином, прискорення ШОЕ на 30 % може не вважатись клінічно значущим відхиленням.

Аланінамінотрансфераза (АлАТ) та аспарагінамінотрасфераза (АсАТ) — ферменти, які у найбільшій кількості синтезуються в печінці і в меншому — у нирках, підшлунковій залозі, міокарді та в скелетних м’язах. При ушкодженні перелічених органів у крові спостерігається підвищення рівня цих ферментів. У здоровому організмі ферменти міститься у плазмі у незначній кількості. Вважається, що рівень АлАТ та АсАТ у сироватці крові підвищений, якщо він перевищує значення норми в десятки і навіть сотні разів. Так, показники збільшуються більш ніж 20 разів при розвитку гострої форми гепатитів А, В і С. Приблизно в шість разів підвищується концентрація АлАТ та АсАТ при алкогольному гепатиті. Якщо виникає таке захворювання, як жирова дистрофія печінки, то рівень ферментів може перевищувати норму в кілька разів.

Стосовно здорових добровольців, то інтенсивне фізичне навантаження може підвищувати активність АлАТ та АсАТ в організмі, що не свідчить про наявність патології печінки.

Зниження концентрації АлАТ та АсАТ у крові говорить про можливий розрив печінки, виникнення таких тяжких захворювань, як цироз та некроз. Інша ймовірна причина зниження криється в нестачі вітаміну B_6 в організмі

та в прийомі деяких препаратів, що містять аспірин, інтерферон, фенотіазин.

Загальний білірубін є сумою проміжних продуктів обміну гемоглобіну, що знаходяться в сироватці крові. Зниження рівня білірубіну у сироватці крові особливого клініко-діагностичного значення не має, тому будь-яке відхилення від нижньої межі норми не повинно вважатись клінічно значущим.

При вживанні великої кількості алкоголю, кофеїну, прийому деяких лікарських речовин (гормональних препаратів, антибіотиків, барбітуратів) рівень прямого білірубіну може значно підвищуватись. Окремо слід зазначити функціональні гіпербілірубінемії – групу спадкових (генетично обумовлених) не гемолітичних гіпербілірубінемій. При цих станах збільшення рівня білірубіну обумовлені порушенням процесів його метаболізму та подальшого виділення з жовчю.

Враховуючи, що збільшення рівня загального білірубіну в крові найчастіше свідчить про патологічні стани, то припустимим є перебільшення верхньої межі норми тільки на 30 %.

Загальний білок – це один із головних показників біохімічного аналізу крові. Зменшення кількості загального білка може бути спричинене різними патологічними процесами. Зниження загального білка, або гіперпротеїнемія, може зустрічатися і при фізіологічних станах, наприклад, при вагітності, при посиленому фізичному навантаженні, різних дієтах, у похилому віці.

Надмірна кількість загального білка також часто не є фізіологічним станом. Гіперпротеїнемія у здорової людини може зустрічається при втраті великої кількості рідини (дегідратації), медичних маніпуляціях (тривале накладення джгута при взятті крові з вени на дослідження).

Як гіпо-, так і гіперпротеїнемія може впливати на фармакокінетику ДЛЗ, тому відхилення у 30 % від РІ не призведе до негативних наслідків.

Сечовина є кінцевим продуктом обміну всіх білків організму. Сечовина утворюється в печінці у процесі, який пов’язаний із знешкодженням аміаку. Виводиться з організму у вигляді фільтрації нирками. Зниження рівня концентрації сечовини у крові як такого діагностичного значення немає. Такий

стан може розвинутись, наприклад, після введення глюкози, при зниженому обміні білків, підвищеному діурезі, при отруєнні, голодуванні, печінковій недостатності. Підвищення концентрації сечовини у сироватці крові найчастіше з'являється при захворюванні сечовидільної системи.

Кількість креатиніну в крові залежить від його синтезу та виведення з організму. Креатинін стабільно утворюється та майже весь він виділяється нирками, тому його кількість у крові є відмінним показником їхнього функціонування. Концентрація креатиніну, що утворився, залежить від загальної маси тіла і, в тому числі, загальної м'язової маси. Таким чином, рівні креатиніну у чоловіків будуть вищими порівняно з жінками та дітьми. Вміст креатиніну в сироватці крові у здорових людей — величина досить постійна і мало залежить від їжі та інших не ниркових факторів. Однак слід враховувати, що креатинін назад нирками не всмоктується, як, наприклад, сечовина і, отже, може повністю відображати функціональність нирок.

Також підвищення рівня креатиніну може бути пов'язане з деякими фізіологічними станами: знижена кількість спожитої рідини, що може призвести до зневоднення («згущення крові»), надмірні фізичні навантаження, м'ясні дієти або просто надмірне споживання м'яса та м'ясних продуктів.

Зниження рівня креатиніну крові особливого клініко-діагностичного значення для оцінки роботи нирок не має, проте може зустрічатися при дієтах, голодуванні, великому вживанні рідини (гіпергідратації – штучному розведенні крові), недостатній фізичній активності, яка може призвести до атрофії м'язів.

На третьому етапі роботи ми запропонували власну шкалу оцінки клінічної значущості відхилень від РІ показників лабораторних досліджень (табл. 4.1). До складу лабораторних показників увійшли ті, які найбільш часто зустрічались у протоколах КД за участю здорових добровольців. Насамперед рекомендація стосується набору параметрів біохімічного та загального аналізів крові. Зрозуміло, цей перелік може бути розширений з урахуванням особливостей фармакологічної дії препаратів, що вивчаються.

Таблиця 4.1

ШКАЛА З ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ ВІДХИЛЕНЬ ВІД НОРМАЛЬНИХ ЗНАЧЕНЬ ПОКАЗНИКІВ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ЗДОРОВОГО ДОБРОВОЛЬЦЯ

Показник	Припустиме відхилення
Загальний аналіз крові	
Гемоглобін, г/л	< 10 % НМН або > 10 % ВМН
Еритроцити, х 10^{12}/л	< 10 % НМН або > 10 % ВМН
Тромбоцити, х 10^{9}/л	< 30 % НМН або > 30 % ВМН
Лейкоцити, х 10^{9}/л	< 20 % НМН або > 20 % ВМН
Нейтрофіли, %	< 10 % НМН або > 10 % ВМН
Еозинофіли, %	будь яке зниження або > 30 % ВМН
Базофіли, %	> 20 % ВМН
Лімфоцити, %	< 30 % НМН або > 30 % ВМН
Моноцити, %	> 20 % ВМН
ШОЕ, мм/год	будь яке зниження або > 30 % ВМН
Біохімічний аналіз крові	
АлАТ, Од/л	< 20 % НМН або > 30 % ВМН
АсАТ, Од/л	< 20 % НМН або > 30 % ВМН
Загальний білірубін, мкмоль/л	будь яке зниження або > 30 % ВМН
Креатинін, мкмоль/л	< 20 % НМН або > 20 % ВМН
Глюкоза, ммоль/л	< 30 % НМН
Білок загальний, г/л	< 30 % НМН
Сечовина, ммоль/л	будь яке зниження або > 30 % ВМН

Примітка. * - ВМН – верхня межа норми, НМН – нижня межа норми.

Для кожного лабораторного показника пропонується допустиме відхилення від РІ, в межах якого дослідник самостійно приймає рішення щодо

клінічної значущості виявленого відхилення. В основу визначення величини пропонованих допустимих відхилень було покладено аналіз літературних даний. При цьому згідно з стандартною практикою при прийнятті рішення про клінічну значимість тих чи інших відхилень від PI дослідникy необхідно враховувати кількість відхилень та їх взаємопов’язаність у конкретного добровольця, наявність будь-яких клінічних проявів, необхідність додаткового обстеження чи лікування.

Пропонована шкала може бути використана в тому числі для розробки клінічними центрами власних стандартних операційних процедур, присвячених оцінці критеріїв здоров’я добровольців на етапі скринінгу.

ВИСНОВКИ

1. Проведено огляд нормативних документів щодо вимог до оцінки результатів лабораторних досліджень при відборі здорових добровольців у практиці проведення КД.
2. Проведено аналіз літературних джерел з питань інтерпретації отриманих результатів аналізів як ознаки «нездоров'я» добровольця та підстави для його неучасті в КД.
3. За результатами аналізу частоти відхилень від референтних значень лабораторних параметрів у добровольців КД відзначається висока частка відхилень по гемоглобіну у жінок – 26,4 % При цьому найменша частка відхилень (менше 10 %) спостерігалось за такими параметрами, як лейкоцити, тромбоцити та ШОЕ – 7,6; 6,5 та 1,8 % відповідно у загальній популяції. Аналіз частоти відхилень від РІ показників лейкоцитарної формули виявив, що найбільший відсоток відхилень у всій популяції спостерігається за лімфоцитами та еозинофілами – 31,2 та 28,2 % відповідно.
4. З проаналізованих 7-ми показників біохімічного аналізу крові спостерігаються вищі середні значення ферментів, сечової кислоти та креатиніну в чоловічій популяції. На відміну від загального аналізу крові за біохімічними параметрами частка відхилень від референтних значень практично не перевищувала 10 % в загальній популяції. Найбільша частота відхилень зафіксована для показників білірубіну та креатиніну, частота відхилень від нормальних значень яких дорівнювала 10 та 11,2 %.
5. Розроблена шкала з оцінки клінічної значущості відхилень від референтних значень показників лабораторних досліджень.
6. Запропонована шкала може бути використана в тому числі для розробки клінічними центрами власних стандартних операційних процедур, присвячених оцінці критеріїв здоров'я добровольців на етапі скринінгу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вибрані лекції з лабораторної медицини. Частина 1. Гематологічні дослідження / Л. Є. Лаповець, Г. Б. Лебедь, О. О. Ястремська, Б. Д. Луцик, Л. Є. Порохнавець, В. М. Акімова, М. П. Залецький - Львів: Видавництво Тараса Сороки, 2011. – 338 с.

2. Клінічна біохімія / за заг. редакцією Г. Г. Луньової. – К.: Атіка, 2013. – 1156 с.

3. Лекції з гематології / П. М. Перехрестенко, Л. М. Ісакова, Н. М. Третяк, Д. А. Лисенко, С. В. Бондарчук. – К.: Нора-прінт, 2005. – 128 с.

4. Луцик Б. Д., Лаповець Л. Є., Лебедь Г. Б., Акімова В.М. Клінічна лабораторна діагностика / за ред. Б. Д. Луцика. Київ: Медицина, 2011. 288 с.

5. Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» зі змінами. – http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09.

6. Настанова ДСТУ-Н-42-7.1:2005 «Дослідження біодоступності та біоеквівален-тності». – https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0191282-05/ed20050425#Text.

7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» у редакції Наказу МОЗ України № 1169 від 26.09.2017. – http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/nastanovi.

8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». – https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0396282-14/ed20140613#Text.

9. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». – https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/attitude/1.pdf.

10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». – https://www.dec.gov.ua/wp-

content/uploads/2020/11/nastanova-bioekvivalentnosti-nakaz-06.11.2020-%E2%84%96-2538.pdf.

11. Нейко Є. М., Боцюрко В. І., Мізюк М. І. Норми основних клінічних, лабораторних та інструментальних показників у медицині. – Вінниця: Нова книга, 2002. – 112 с.

12. Посібник із клінічної лабораторної діагностики. Частина 1-2 / під ред А. Базарновой. – Київ: Вища школа, 1991. – 352 с.

13. Сайт ВООЗ https://www.who.int/ru/about/frequently-asked-questions.

14. Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Шкребнёва И. И., Клюев Д. А. Значение референтных интервалов лабораторных показателей при проведении клинических исследований ранних фаз с участием здоровых добровольцев *Качественная клиническая практика*. 2018. № 2. С. 64-72. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10046.

15. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов: пер. с англ. / К. Хиггинс; под ред. В.Л. Эмануэльо. – 5-е изд. – М. : БИНОМ, 2011. – 161 с.

16. Arzideh F., Wosniok W., Gurr E., Hinsch W. A plea for intra-laboratory reference limits. Part 2. A bimodal retrospective concept for determining reference limits from intra-laboratory databases demonstrated by catalytic activity concentrations of enzymes. *CCLM*. 2007. Vol. 45(8). P. 1033-1042. https://doi.org/10.1515/cclm.2007.250.

17. Basten, G. Introducton to Clinical Biochemistry: Interpreting Blood Results / G. Basten. 2nd edition. Ventus Publishing ApS, 2010. – 57 p.

18. Beutler E., Waalen J. *Blood.* 2006. Vol. 107. P. 1747-1750.

19. Blanc B., Finch C. A., Hallberg L. et al. Nutritional anaemias. *Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech. Rep. Ser*. 1968. Vol. 405. P. 1-40.

20. Bramstedt K. A. Recruiting healthy volunteers for research participation via internet advertising. *Clin Med Res*. 2017. Vol. 5. P. 91-97.

21. Buoen C., Bjerrum O. J., Thomsen M. S. How first-time-in-human studies are being performed: a survey of phase I dose-escalation trials in healthy

volunteers published between 1995 and 2004. J *Clin Pharmacol*. 2005. Vol. 45. P. 1123-1136.

22. CLSI Document C28-A3c. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline — third edition. Wayne, Pa., USA: CLSI; 2010.

23. Desai M. Recruitment and retention of participants in clinical studies: critical issues and challenges *Perspect. Clin. Res*. 2020. Vol. 11. P. 51-53. doi: 10.4103/picr.PICR_6_20.

24. EMEA Pharmacokinetic studies in man. 3CC3A. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/pharmacokinetic-studies-man_en.pdf.

25. EMEA Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. ICH topic M3, CPMP/ ICH/286/95. http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/ 028695en.pdf.

26. EMEA Strategies to identify and mitigate risks for first-inhuman clinical trials with investigational medicinal products. CHMP/SWP/28367/07. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational_en.pdf

27. Fogel D. B. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: a review. *Contemp. Clin. Trials Commun*. 2018. Vol. 11. P. 156-164. doi: 10.1016/j.conctc.2018.08.001.

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

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

30. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98/Rev.1/Corr** EMEA, 2010 – Access mode: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

31. Guidelines for phase 1 clinical trials, 2012 edition, ABPI. The Association of the British Pharmaceutical Industry website. https://www.abpi.org.uk/publications/guidelines-for-phase-i-clinical-trials-2018-edition/.

32. Guidelines for Phase I clinical trials 2018 edition . The Association of the British Pharmaceutical Industry website. https://www.abpi.org.uk/publications/guidelines-for-phase-i-clinical-trials-2018-edition/.

33. Harris P. A., Lane L., Biaggioni I. Clinical research subject recruitment: the Volunteer for Vanderbilt Research Program www. volunteer.mc.vanderbilt.edu. *J Am Med Inform Assoc.* 2005. Vol. 12. P. 608-613.

34. Henny J., Vassault A., Boursier G., Vukasovic I. Recommendation for the review of biological reference intervals in medical laboratories. *CCLM.* 2016. Vol. 54(12). P. 1893-1900. https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0793.

35. Hingorani P., Karnad D.R., Natekar M., Kothari S., Narula D. Baseline and new-onset morphologic ECG abnormalities in healthy volunteers in phase I studies receiving placebo: changes over a 6-week follow-up period. *J Clin Pharmacol*. 2014. Vol. 54(7). P. 776-784.

36. Hingorani P., Natekar M., Deshmukh S. Morphological abnormalities in baseline ECGs in healthy normal volunteers participating in phase I studies. *Indian J Med Res.* 2012. Vol. 135. P. 322-330.

37. Hoffmann R. Statistics in the Practice of Medicine. *JAMA*.1963. Vol. 185(11). P. 864-873. https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060110068020.

38. Ichihara K., Ozarda Y., Barth J., Klee G., Qiu L. A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals. *Clin Chim Acta*. 2017. Vol.467. P. 70-82. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.016.

39. Ike S. Comparison of haematological parameters determined by the Sysmex KX - 2IN automated haematology analyzer and the manual counts *BMC Clinical Pathology*. 2010. Vol. 10 (3). P. 1-5.

40. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH-GCP website. https://ichgcp.net/.

41. Kenter M. J., Cohen A.F. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet.* 2017. Vol. 368. P. 1387-1391.

42. Meldrum M. L. A brief history OF the randomized controlled trial. Hematol. Oncol. *Clin. N. Am*. 2010. Vol. 14. P. 745-760. doi: 10.1016/S0889-8588(05)70309-9.

43. Misawa K., Yasuda H., Araki M. The 2016 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera renders an accurate diagnosis to a broader range of patients including masked polycythemia vera: Comparison with the 2008 WHO diagnostic criteria. *Am J Hematol*. 2017. Vol. 92(7). P. 128-130. https://doi.org/10.1002/ajh.24752.

44. National Library of Medicine at the Nih clinicaltrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/

45. Nellhaus E. M., Davies T. H. Evolution of clinical trials throughout history. *Marshall J. Med*. 2017. Vol. 3. P. 121-126. doi: 10.18590/mjm.2017.vol3.iss1.9.

46. Ozarda Y., Higgins V., Adeli K. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories: practical challenges and recommendations. *CCLM*. 2018. Vol. 57(1). P. 30-37. https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0059.

47. Ozarda Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochemia Medica*. 2016. Vol. 26(1). P. 5-16. https://doi.org/10.11613/bm.2016.001.

48. Quasdorf T., Clack L., Laporte Uribe F. Theoretical approaches to process evaluations of complex interventions in health care: a systematic scoping review protocol. *Syst Rev.* 2021. Vol. 10. P. 268-271. https://doi.org/10.1186/s13643-021-01825-z

49. Research on healthy volunteers. A report of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond*. 1986. Vol. 20(4). P. 243-257.

50. Rowland R., O'Hara G. A., Hamill M. et al. Determining the validity of hospital laboratory reference intervals for healthy young adults participating in early clinical trials of candidate vaccines. *Hum Vaccines Immunother*. 2013. Vol. 9(8). P. 1741-1751.

51. Royal College of Physicians Research on healthy volunteers. *J R Coll Physicians*. 1986. Vol. 20. P. 243-257.

52. Schellens J.H. Phase 0 (zero) clinical trials: more than zero benefit? *Eur J Cancer*. 2009. Vol. 45. P. 728-729.

53. Sibille M., Deigat N., Durieu I. et al. Laboratory data in healthy volunteers: reference values, reference changes, screening and laboratory adverse event limits in Phase I clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999. Vol. 55(1). P. 13-19.

54. Sibille M., Vital Durand D. Laboratory screening method for selection of healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990. Vol. 39(5). P. 475-479.

55. Siest G., Henny J., Gräsbeck R., Wilding P., Petitclerc C., Queraltó J., Petersen P. The theory of reference values: an unfinished symphony. *CCLM.* 2013. Vol.;1(1). P. 47-64. https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0682.

56. Stinson J. C. , Pears J. S. , Williams A. J. , Campbell R. W. Use of 24 h ambulatory ECG recordings in the assessment of new chemical entities in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1995. Vol. 39(6). P. 651-656.

57. Tate J, Yen T, Jones G. Transference and Validation of Reference Intervals. *Clin Chem.* 2015. 61(8). P. 1012-1015. https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.243055.

58. White Junod S. A Quick Guid. To Clin. Trials. First, BioPlan Associates, Inc.; 2008. FDA and clinical drug trials: a short history; pp. 25–55.

59. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects / Гельсінська Декларація Всесвітньої Медичної Асоціації. Етичні принципи медичних досліджень за участю людини. https://web.archive.org/web/20110830192613/http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html

Ф А 2.2.1-32-366

Національний фармацевтичний університет

Факультет _____медико- фармацевтичних технологій_____
Кафедра_____клінічної фармакології та клінічної фармації_____
Ступінь вищої освіти__магістр_____
Спеціальність _____226 Фармація, промислова фармація_____
Освітня програма_____Клінічні дослідження_____

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. завідувачки
кафедри клінічної
фармакології та
клінічної фармації

_____

Тетяна САХАРОВА
«02» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Романа ЛУКАЩУКА

1. Тема кваліфікаційної роботи «Стандартизація оцінки клінічної значущості відхилень показників лабораторного обстеження здорового добровольця» керівник кваліфікаційної роботи Ольга ТАРАСЕНКО, к.мед.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 239.

2. Строк подання здобувачем вищої освіти випускної кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: здоровий доброволець; лабораторне обстеження, оцінка клінічної значущості відхилень.

4. Зміст розрахунково–пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): провести огляд нормативних документів щодо вимог до оцінки результатів лабораторних досліджень при відборі здорових добровольців у практиці проведення КД; провести аналіз частоти відхилень від референтних значень лабораторних параметрів у добровольців КД з вивчення біоеквівалентності, що відповідали діагнозу «здоровий» за результатами лабораторного обстеження; розробити шкалу з визначення клінічної значущості відхилень показників загального та біохімічного аналізів крові.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 7, рисунок – 1.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Розділ 1	Ольга ТАРАСЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ	02.09.2022	02.09.2022
Розділ 2	Ольга ТАРАСЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ	02.09.2022	02.09.2022
Розділ 3	Ольга ТАРАСЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ	02.09.2022	02.09.2022
Розділ 4	Ольга ТАРАСЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ	02.09.2022	02.09.2022

7. Дата видачі завдання: «02» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Провести огляд нормативних документів щодо вимог до оцінки результатів лабораторних досліджень при відборі здорових добровольців у практиці проведення КД	Вересень 2022 р.	**виконано**
2	Провести аналіз частоти відхилень від референтних значень лабораторних параметрів у добровольців КД з вивчення біоеквівалентності, що відповідали діагнозу «здоровий» за результатами лабораторного обстеження	Вересень-листопад 2022 р.	**виконано**
4	Розробка шкали з визначення клінічної значущості відхилень показників загального та біохімічного аналізів крові	Листопад 2022 р.	**виконано**
5	Остаточне оформлення роботи та подання її до захисту	Грудень 2022 р.	**виконано**

Здобувач вищої освіти _____ Роман ЛУКАЩУК

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Ольга ТАРАСЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
16.	Лукащук Роман Юрійович	Стандартизація оцінки клінічної значущості відхилень показників лабораторного обстеження здорового добровольця	Standardization of the assessment of clinical significance deviations in the laboratory examination of healthy volunteer	доц. Тарасенко О.О.	проф. Деримедвідь Л.В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: провідний фахівець *К. С. Конотоп*

Ф А 2.8-47-110

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувача вищої освіти

№ 110556 від «23» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Лукащука Романа Юрійовича, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Стандартизація оцінки клінічної значущості відхилень показників лабораторного обстеження здорового добровольця / Standardization of the assessment of clinical significance deviations in the laboratory examination of healthy volunteer», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

Голова комісії,
професор **Інна ВЛАДИМИРОВА**

1%

16%

Ф А 2.2.1-32-353

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Романа ЛУКАЩУКА

на тему: «Стандартизація оцінки клінічної значущості відхилень показників лабораторного обстеження здорового добровольця»

Актуальність теми. У пошуку відповіді на питання, чи є результат обстеження добровольця нормальним, дослідник проводить його порівняння з, так званими, референтними інтервалами. Учасники вважаються «здоровими добровольцями», якщо їхні результати обстеження перебувають у рамках референтного інтервалу. На сьогодні оцінку клінічної значущості відхилень показників обстеження учасника КД дослідник виконує спираючись на власний клінічний досвід, так як не існує ні національних, ні закордонних офіційних вказівок або документів щодо того, які аномалії є прийнятними для здорового добровольця. В такому разі визначення на власний розсуд порогових значень параметрів для включення у дослідження може чинити негативний вплив на визначення стану здоров'я досліджуваного та зменшувати темп набору учасників КД.

Враховуючи вищезазначене, робота була присвячена проблемі оцінки клінічної значущості відхилень показників лабораторних досліджень при відборі здорових добровольців у клінічному дослідженні.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Висновки та рекомендації, що сформульовані у кваліфікаційній роботі, відповідають поставленим задачам дослідження. Отримані висновки та розроблена шкала з оцінки клінічної значущості відхилень від референтних значень показників лабораторних досліджень може бути використана клінічними центрами для розробки власних стандартних операційних процедур, присвячених оцінці критеріїв здоров'я добровольців на етапі скринінгу.

Оцінка роботи. За актуальністю, структурою, сучасними методологічними підходами, науковим рівнем, об'ємом проведених досліджень кваліфікаційна робота Романа ЛУКАЩУКА відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Ольга ТАРАСЕНКО

«06» грудня 2022 р.

Ф А 2.2.1-32-356

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Романа ЛУКАЩУКА

на тему: «Стандартизація оцінки клінічної значущості відхилень показників лабораторного обстеження здорового добровольця»

Актуальність теми. Одним із найспірніших питань за останні роки у вітчизняній практиці клінічних досліджень на здорових добровольцях є прийняті в даний час критерії здоров'я, у тому числі на підставі суворої відповідності результатів лабораторних досліджень референтним інтервалам. Подібний підхід вже багато років викликає питання у спільноти дослідників, оскільки загальновідомо, що референтний інтервал є статистичними даними 95% популяції, при цьому у 5% здорових осіб виявляють ненормальні лабораторні показники, тому не всі значення, що виходять за область нормальних значень, є патологічними. Магістрантом Романом ЛУКАЩУКОМ були проаналізовані доступні в даний час у вітчизняній практиці клінічних досліджень ранніх фаз нормативні документи, що регламентують процедури відбору здорових добровольців для дослідження щодо вимог до переліку та трактування результатів лабораторних тестів. Додатково з цією ж метою було вивчено ряд зарубіжних посібників з проведення досліджень 1-ої фази та досліджень біоеквівалентності. Наведено частоту відхилень від референтних значень лабораторних параметрів у добровольців клінічного дослідження. Визначено принципи, якими повинен керуватися дослідник при визначенні клінічної значущості відхилень показників загального та біохімічного аналізів крові. Вищезазначені питання опрацьовані магістрантом кафедри Романом ЛУКАЩУКОМ у кваліфікаційній роботі.

Теоретичний рівень роботи. В представленій на рецензію роботі автором опрацьовано великий обсяг наукових джерел з відповідної тематики. Вперше встановлено частоту відхилень від референтних значень лабораторних параметрів у добровольців клінічного дослідження з вивчення біоеквівалентності, що відповідали діагнозу «здоровий» за результатами лабораторного обстеження На підставі результатів аналізу автором запропонована шкала з оцінки клінічної значущості відхилень від референтних значень показників лабораторних досліджень. Висновки, зроблені автором, та положення кваліфікаційної роботи ґрунтуються на достатній кількості спостережень.

Пропозиції автора з теми дослідження. Автором на основі отриманих результатів запропонована з оцінки клінічної значущості відхилень від референтних значень показників лабораторних досліджень, яка може бути використана в тому числі для розробки клінічними центрами власних стандартних операційних процедур, при-свячених оцінці критеріїв здоров'я добровольців на етапі скринінгу.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. За результатами проведеного дослідження магістрантом вперше встановлена частота відхилень від референтних значень лабораторних параметрів у добровольців КД з вивчення біоеквівалентності, що відповідали діагнозу «здоровий» за результатами лабораторного обстеження. За результатами роботи були розроблені рекомендації для дослідників з визначення клінічної значущості відхилень показників загального та біохімічного аналізів крові.

Недоліки роботи. В роботі присутні стилістичні та орфографічні помилки, є зауваження до оформлення окремих літературних посилань, що не впливає на значущість і загальний позитивний відгук.

Загальний висновок і оцінка роботи. Представлена робота Романа ЛУКАЩУКА за актуальністю, глибиною та об'ємом проведених досліджень повністю відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт, заслуговує позитивної оцінки та може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету, а автор заслуговує на присвоєння другого (магістерського) рівня вищої освіти.

Рецензент _____ проф. Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

«15» грудня 2022 р.

МОЗ України
Національний фармацевтичний університет

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №6

Засідання кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації

Національний фармацевтичний університет

м. Харків «20» грудня 2022 р.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії випускної кваліфікаційної роботи на тему: **«Стандартизація оцінки клінічної значущості відхилень показників лабораторного обстеження здорового добровольця» / «Standardization of the assessment of clinical significance deviations in the laboratory examination of healthy volunteer»**
здобувача вищої освіти 2 курсу, спеціальності – 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми – Клінічні дослідження, заочної форми навчання, НФаУ 2023 року випуску

Лукащука Романа Юрійовича
прізвище, ім'я та по батькові

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, к.мед.н., доцент Тарасенко О.О.

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії, д.мед.н., професор Деримедвідь Л.В.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:
В.о. зав. кафедри, професор Т.С. Сахарова; професор В.А. Мороз; доцент С.К. Шебеко; доцент О.О. Андрєєва; доцент Н.П. Безугла; доцент В.В. Пропіснова; доцент С.В. Місюрьова; доцент І.А. Отрішко; доцент О.О. Тарасенко; асистент К.М. Ткаченко; асистент С.М. Зімін; асистент Т.С. Жулай; асистент Н.В. Давішня; асистент Т.Ю. Колодєзна; асистент К.В. Вєтрова; асистент Ю.В. Тимченко

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти

Лукащука Романа Юрійовича
прізвище, ім'я та по батькові

На тему: **«Стандартизація оцінки клінічної значущості відхилень показників лабораторного обстеження здорового добровольця» / «Standardization of the assessment of clinical significance deviations in the laboratory examination of healthy volunteer»**

В.о. завідувача кафедри _____ Тетяна САХАРОВА
(підпис)

Секретар _____ Катерина ТКАЧЕНКО
(підпис)

Ф А2.2.1-32-042

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Роман ЛУКАЩУК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньою програмою Клінічні дослідження
на тему: «Стандартизація оцінки клінічної значущості відхилень показників лабораторного обстеження здорового добровольця»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Роман ЛУКАЩУК виконав весь обсяг робіт у повному обсязі. Робота може бути рекомендована до подачі в ЕК НФаУ для подальшого захисту кваліфікаційної роботи.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ольга ТАРАСЕНКО

«06» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Роман ЛУКАЩУК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

В. о. завідувачки кафедри
клінічної фармакології та клінічної фармації

_____ Тетяна САХАРОВА

«20» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії
« ___ » _____ 2023 р.
з оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор медичних наук, професор
_____ /Наталія БЕЗДІТКО/