

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **ВИВЧЕННЯ НЕОБХІДНОСТІ ВКЛЮЧЕННЯ ПОПУЛЯЦІЇ**
ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ В КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Виконала: здобувачка вищої освіти 2 курсу,
групи 226Ф 22(1,6з)Кл.Дос.
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Клінічні дослідження
Аліна ПРАЧУК

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
клінічної фармакології та клінічної фармації,
к.фарм.н., доцент Світлана МІСЮРОВА

Рецензент: професор кафедри клінічної
фармакології ІПКСФ, д.м.н., професор
Володимир МОРОЗ

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена проблемі відбору популяції пацієнтів з ожирінням та особливості включення їх в клінічні дослідження лікарських засобів. Також вивчено вплив збільшення індексу маси тіла на фармакодинаміку та фармакокінетику деяких груп лікарських засобів.

Структура роботи складається зі вступу, 3 розділів, висновків та додатків. Загальний обсяг роботи складає 58 стор. друкованого тексту, містить 8 таблиць, 3 рисунки, 51 джерело використаної літератури.

Ключові слова: клінічні дослідження, індекс маси тіла, пацієнти з ожирінням.

ANNOTATION

The work is devoted to the problem of selection of the population of obese patients and the peculiarities of their inclusion in clinical trials of medications. The impact of an increase in body mass index on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of some groups of drugs was also studied.

Structure of the work consists of introduction, 3 chapters, conclusions and appendices. The total volume of the work is 58 pages of printed text, containing 8 tables, 3 figures, includes 51 sources of the used literature.

Key words: clinical studies, body mass index, obese patients.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА ВІДБОРУ ПОПУЛЯЦІЇ ПАЦІЄНТІВ/ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ У КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ.....	7
1.1. Сучасний стан та тенденції проведених досліджень в Україні та світі.....	7
1.2. Огляд загальних принципів формування критеріїв включення/не включення в клінічні дослідження.....	18
1.3. Особливості дозування лікарських засобів	23
1.4. Фізіологічні зміни у пацієнтів із ожирінням.....	26
1.5. Алгоритм вибору фармакотерапії в осіб з ожирінням.....	28
Висновки до розділу 1.....	30
РОЗДІЛ 2. ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗАЛУЧЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ ДО КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	31
Висновки до розділу 2.....	40
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ НЕОБХІДНОСТІ ВКЛЮЧЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ В КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	41
3.1. Вплив збільшення індексу маси тіла на фармакокінетику деяких груп лікарських засобів	41
3.2. Аналіз впливу надмірної маси тіла на фармакокінетику антибактеріальних засобів.....	43
3.3. Розробка рекомендацій щодо необхідності включення пацієнтів з надмірною вагою у клінічні дослідження.....	53
Висновок до розділу 3.....	55
ВИСНОВКИ.....	57
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	59
ДОДАТКИ.....	65

ВСТУП

Актуальність теми. Клінічні дослідження - це вид наукової діяльності, без якого неможливо отримати нові ефективні та безпечні лікарські засоби.

Клінічне випробування – будь-яке систематичне вивчення лікарського препарату на людині (на пацієнтах чи здорових добровольцях) з метою встановлення чи підтвердження його впливу на організм, виявлення будь-якої побічної дії, вивчення його фармакокінетики (всмоктування, розподілу, біотрансформації та виведення), а також для встановлення клінічної ефективності. Клінічні випробування проводяться згідно з правилами Належної клінічної практики (GCP), Гельсінської Декларації з прав людини, Закону України “Про лікарські засоби”, Наказом МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. "Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань" , Посібники з клінічних досліджень СТ-Н МОЗУ 42-7.0: 2008 “Належна клінічна практика”, 42-7.1: 2008 “Дослідження біодоступності та біоеквівалентності”, 42-6.0: 2008 “Належна практика”.

Останнім часом роль клінічних досліджень зросла у зв'язку з впровадженням у практики охорони здоров'я принципів доказової медицини. Головним з них є прийняття відповідних клінічних рішень (розробка та прийняття відповідних клінічних протоколів) щодо лікування пацієнта не на основі особистого досвіду чи експертної думки, а на основі підтверджених даних, які можна отримати з планових контрольованих клінічних випробувань.

За останні роки у всьому світі різко зросла поширеність ожиріння, як в країнах з високим рівнем життя, так і в країнах, що розвиваються. За даними окремих авторів, це захворювання має половина жінок віком 35 – 55 років та від 15 до 20% дітей. Дані ВООЗ свідчать, що у країнах Європи близько 50% населення має надлишкову масу тіла, а 30% - явне ожиріння. За даними Державної служби статистики України на 2018 рік серед працездатного

населення надмірну масу тіла має кожний четвертий мешканець України. Нещодавно затверджено клінічну настанову та стандарти надання медичної допомоги «Ожиріння у дорослих» (Наказ МОЗ №427 від 03.03.2023).

При ожирінні змінюються фармакокінетичні параметри багатьох препаратів і потребується корекція призначеної терапії. Тому, при призначенні препаратів важливо враховувати індивідуальні особливості пацієнтів з високим ІМТ, оскільки це може вплинути на їхню фармакокінетику і, відповідно, на ефективність і безпеку лікування.

Саме тому, при розробці нових лікарських засобів необхідно включати в клінічні дослідження лікарських засобів популяцію пацієнтів з ожирінням.

Метою магістерської роботи є вивчення необхідності включення популяції пацієнтів з ожирінням в клінічні дослідження лікарських засобів.

Згідно з поставленою метою магістерської роботи необхідно було вирішити наступні **завдання**:

- проаналізувати сучасний стан та тенденції проведення клінічних досліджень в Україні та світі;
- визначити причини низького залучення пацієнтів до клінічних досліджень лікарями в Україні;
- здійснити огляд загальних принципів формулювання критеріїв включення/не включення в клінічні дослідження;
- визначити проблематику дозування деяких груп лікарських засобів в людей з надмірною вагою;
- здійснити аналіз впливу збільшення індексу маси тіла на фармакокінетику деяких груп лікарських засобів;
- розробити рекомендації щодо необхідності включення пацієнтів з надмірною вагою у клінічні дослідження.

Об'єктом дослідження є проблема відбору популяції пацієнтів/здорових добровольців у клінічні дослідження в Україні.

Предметом дослідження є популяція пацієнтів з ожирінням та особливості включення їх в клінічні дослідження лікарських засобів; вплив

збільшення індексу маси тіла на фармакодинаміку та фармакокінетику деяких груп лікарських засобів (зокрема, антибіотиків).

Методи дослідження. В роботі були використані аналітичні та статистичні методи дослідження; системний огляд наукових джерел і міжнародної та вітчизняної нормативно-регуляторної бази, стандартів серії ISO.

Практичне значення одержаних результатів має практичну значимість, оскільки результати в майбутньому можна застосувати в прийнятті рішень, стосовно підвищення рекрутингу пацієнтів у клінічних дослідженнях в Україні. Більш того, дане дослідження спонукає до переосмислення сучасних підходів до організації та проведення клінічних випробувань та обґрунтовує необхідність збільшення інформування теми клінічних досліджень серед населення та лікарів та більшого залучення сімейних лікарів у процес рекрутингу.

Апробація результатів дослідження і публікації. Основні положення роботи викладені та обговорені на II науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я» (19 січня 2024 р., м. Харків). За результатами дослідження опубліковані 1 тези: Вивчення впливу збільшення індексу маси тіла на фармакокінетику антибактеріальних препаратів / Прачук А., Місюрьова С.В. // Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я: матер. II міжнарод. наук.-практ. internet-конференції з міжнар. участю, Харків, 19 січня 2024 / ред. кол.: Т.В. Крутських, О.В. Посилкіна, О.В. Літвінова, Харків : НФаУ, 2024. – С. 360.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 58 сторінках друкованого тексту, складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, 2 розділів власних досліджень, висновків, списку використаної літератури та додатків. Робота ілюстрована 8 таблицями, 3 рисунками. Список використаних літературних джерел складає 51 найменування.

РОЗДІЛ І.

ПРОБЛЕМА ВІДБОРУ ПОПУЛЯЦІЇ ПАЦІЄНТІВ/ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ У КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1. Сучасний стан та тенденції проведення клінічних досліджень в Україні та світі

Клінічні випробування лікарських засобів у вітчизняному законодавстві виникли окремо від медичних та біологічних досліджень на людях і отримали правове регулювання в Законі України «Про лікарські засоби». Така відокремленість є наслідком суттєвої прогалини у вітчизняному законодавстві відсутності окремого законодавчого акту, що регулює відносини у сфері медико-біологічних експериментів на людині. У ст. 28 Конституції України визначено, що ніхто без його згоди не може бути відданий медичним, науковим чи іншим дослідженням. Подібні норми містять ст. 43 та 45 «Основ законодавства України про охорону здоров'я», ст. 7 та 8 Закону України «Про лікарські засоби». Тобто на найвищому законодавчому рівні гарантовано, дотримання прав пацієнтів у клінічних дослідженнях [1, 2, 3].

Клінічні випробування ліків не можна замінити дослідженнями тканин *in vitro* або лабораторними тваринами. Організм лабораторних тварин відрізняється від людини різними характеристиками (всмоктуванням, розподілом, метаболізмом і виведенням лікарської речовини), а також реакцією органів і систем на дію лікарських речовин. Крім того, деякі захворювання властиві тільки людям і їх неможливо змоделювати на лабораторних тваринах. У той же час, у дослідженнях на здорових добровольцях важко достовірно відтворити ефекти, які препарат може спричинити у хворих пацієнтів. «Якщо важливі для суспільства знання не можуть бути отримані шляхом експериментів на інших тваринах,

експерименти необхідно проводити на людях». Саме через такі вагомі об'єктивні обставини, що визначають реалії біомедичних досліджень, категорія «необхідна тварина» увійшла в правову науку [4, 5].

Клінічні дослідження - це вид наукової діяльності, без якого неможливо отримати нові ефективні та безпечні лікарські засоби. Останнім часом роль клінічних досліджень зросла у зв'язку з впровадженням у практики охорони здоров'я принципів доказової медицини. Головним з них є прийняття відповідних клінічних рішень (розробка та прийняття відповідних клінічних протоколів) щодо лікування пацієнта не на основі особистого досвіду чи експертної думки, а на основі підтверджених даних, які можна отримати з планових контрольованих клінічних випробувань. Вивчення нового препарату вимагає дотримання послідовності досліджень: від рівня клітин і тканин високоорганізованих організмів – до тварин, від тварин – до здорових добровольців, від здорових добровольців – до пацієнтів [6].

Клінічне випробування (дослідження) лікарського засобу – науково-дослідна робота, метою якої є дослідження за участю особи як суб'єкта дослідження з метою виявлення або підтвердження клінічної, фармакологічної та іншої фармакодинамічної дії одного або кількох лікарських засобів; виявлення побічних реакцій на один чи декілька досліджуваних препаратів або вивчення всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення одного чи кількох лікарських засобів з метою підтвердження їх безпеки або ефективності [6].

Значною в Україні є практика проведення клінічних досліджень; з 1996 року по теперішній час в Україні заявники клінічних випробувань отримали низку позитивних висновків про можливість проведення клінічних досліджень лікарських засобів, як вітчизняних виробників, так і іноземних виробників під час міжнародних багатоцентрових клінічних досліджень [7].

За оцінками експериментів ринку клінічних досліджень, потенціал України для проведення клінічних досліджень використовується лише на 10-15%. Важливими перевагами для розміщення проектів клінічних досліджень

в Україні є як збереження централізованої системи охорони здоров'я, так і можливість залучення пацієнтів із рідкісними захворюваннями [7].

Згідно з наведеною статистикою (табл. 1.1), найчастіше клінічні випробування препаратів проводяться в галузі психіатрії, неврології, онкології, пульмонології та ревматології [7].

Таблиця 1.1

Розподіл клінічних випробувань за напрямками медицини

Галузь медицини	2015	2016	2017	2018	2019
Психіатрія	22	26	29	27	33
Неврологія	22	26	29	27	33
Онкологія	28	30	33	46	42
Пульмологія	18	14	7	16	10
Ревматологія	16	14	23	9	15

Це пов'язано з тим, що ці захворювання частіше спричиняють інвалідність людини та погіршення якості життя, що визначає особливості етико-правового регулювання проведення відповідних досліджень [8].

Відповідно до закону захист досліджуваних забезпечується шляхом оцінки співвідношення ризик/користь, як перед кожним клінічним випробуванням, у тому числі на основі проведених попередніх досліджень, так і під час його проведення, шляхом нагляду Центру та етичних комісій при відповідних закладах охорони здоров'я [8].

Кожне клінічне випробування планується відповідно до загального плану розробки лікарських засобів та фази випробувань, що проводяться. Тому передбачає свої особливі умов правового регулювання у формі та змісті інформованої згоди. Особливості кожної з чотирьох фаз досліджень наведені у таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Особливості фаз клінічного дослідження

Фази клінічного дослідження	Особливості
I фаза клінічних випробувань	визначення безпеки та витривалості відповідних дозувань препаратів; на цьому етапі зазвичай беруть участь здорові добровольці
II фаза клінічних випробувань	перше дослідження ефективності у пацієнтів із захворюванням, для якого розробляється препарат, визначення побічних ефектів
III фаза клінічних випробувань	порівняння ефективності, моніторинг застосування препарату в умовах, в яких він буде застосовуватися після допуску домедичного застосування
IV фаза клінічних випробувань	після реєстраційна стратегія застосування ЛЗ та оцінка безпеки ЛЗ у межах показань

Щодо I фази, то це перший досвід застосування нової діючої речовини на людях. Частіше дослідження починаються з волонтерів (здорових, дорослих чоловіків). Основна мета дослідження – стратегічне рішення щодо перспективи роботи над новим препаратом і, за можливості встановлення терапевтичного дозування, рішення щодо його використання на другій фазі клінічних випробувань [9].

Фаза I також встановлює попередні дані про безпеку нового препарату та вперше описує його вплив на людей [9].

Іноді можливо провести I фазу дослідження на здорових добровольцях через високу токсичність препарату (лікування раку, СНІДу). У цьому

випадку проводяться не терапевтичні дослідження за участю пацієнтів з цією патологією в спеціалізованих установах [9].

Що стосується етапу клінічних випробувань препаратів, то це перший досвід їх клінічного застосування у пацієнтів з відповідними нозологіями, для лікування яких передбачається використовувати препарат. Суб'єкт повинен бути інформований про такі умови другої фази [9].

Фазу II необхідно розділити на II1 і II2. Фаза II1 є терапевтичними пілотними дослідженнями, оскільки отримані результати забезпечують оптимальне планування подальших досліджень. Фаза II2 – це дослідження у пацієнтів із захворюванням, яке є основою для нового препарату. Мета II2 фази – довести ефективність і безпеку препарату. Результати цих досліджень служать основою для планування досліджень III фази [9].

Що стосується III фази, то вона складається з багатоцентрових досліджень із залученням великих різноманітних груп пацієнтів (в середньому 1000–3000 осіб). Метою цієї фази є отримання додаткових даних про безпеку та ефективність різних форм препарату, характер найбільш поширених побічних реакцій тощо. Найчастіше клінічні дослідження цієї фази є подвійними сліпими, контрольованими, рандомізованими, а умови дослідження максимально наближені до звичайної реальної рутинної медичної практики. Дані, отримані в клінічних дослідженнях III фази, є основою для створення інструкції із застосування препарату та прийняття рішення про його реєстрацію [9].

Фаза IV проводиться після того, як препарат вийшов на ринок, щоб отримати більш детальну інформацію про тривале застосування в різних групах пацієнтів і про фактори ризику і, таким чином, більш повно оцінити стратегію лікування. У дослідженні бере участь велика кількість пацієнтів, що дає можливість виявити раніше невідомі та рідкісні побічні ефекти, якщо препарат буде використовуватися за новими показаннями [9].

Для гармонізації національних законодавчих положень і міжнародних правил контролю лікарських засобів у 1991 році була проведена Міжнародна

конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для використання людиною, яка зібрала компетентних експертів з Європи, США та Японії, а також й представників асоціацій фармацевтичної промисловості цих країн [9].

Одним із досягнень цієї організації у сфері клінічних випробувань стало створення загальних правил проведення клінічних випробувань лікарських засобів – Good Clinical Practice – Належна клінічна практика. Цей документ є стандартом планування, проведення, використання, моніторингу, аудиту та документування, а також обробки та звітування про результати. Це гарантія достовірності та надійності отриманих даних і представлених результатів захисту прав і здоров'я досліджуваних, а також конфіденційності інформації про них [10].

Імплементація вимог GCP у країнах ЄС закріплена в Директиві 2001/20/ЕС Європейського Парламенту та Ради «Про наближення законів, нормативних актів та адміністративних стандартів держав-членів щодо впровадження належної клінічної практики в клінічних випробуваннях лікарських засобів для лікування людей» від 04.04.2001 року [11].

Даний документ описує наступні розділи:

- Загальні принципи проведення клінічних випробувань;
- Основні вимоги до захисту досліджуваних;
- Вимоги до дослідників та ЛПЗ/місця проведення клінічного випробування;
- Основні вимоги до маркування досліджуваного лікарського засобу;
- Експертиза матеріалів щодо проведення клінічного випробування лікарського засобу;
- Оцінка етичних та морально-правових аспектів клінічного випробування;
- Проведення клінічного випробування;
- Зміни та доповнення, що вносяться під час проведення клінічного випробування;

- Завершення клінічного випробування;
- Повідомлення про побічні явища та реакції;
- Проведення клінічного аудиту клінічного випробування лікарського засобу;
- Тимчасове або повне зупинення клінічного випробування [11].

В Україні запровадження міжнародних принципів проведення клінічних випробувань розпочалося з прийняттям Закону України «Про лікарські засоби», ст. 7 і 8 якого присвячені експертизі матеріалів клінічних випробувань, їх проведенню та захисту пацієнтів (волонтерів). Також Міністерством охорони здоров'я України був затверджений Наказ № 690 від 23.09.2009 р. "Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань". Клінічні випробування також проводяться згідно з правилами Належної клінічної практики (GCP), Гельсінської Декларації з прав людини, Посібниками з клінічних досліджень СТ-Н МОЗУ 42-7.0: 2008 “Належна клінічна практика”, 42-7.1: 2008 “Дослідження біодоступності та біоеквівалентності”, 42-6.0: 2008 “Належна практика”. Клінічні випробування лікарських засобів в Україні виділено в окремий вид медико-біологічних досліджень [6].

Слід зазначити, що з березня 2015 року у разі реєстрації лікарського засобу Європейським агентством з лікарських засобів, державна реєстрація оригінального лікарського засобу здійснюється без проведення зазначеної експертизи. Ця норма усуває суттєву корупційну складову процедури реєстрації ліків та здешевлює кінцеву вартість препарату на національному ринку [12].

Участь України в багатоцентрових клінічних дослідженнях, які проводяться одночасно в багатьох країнах світу, є важливою для пацієнтів, лікарів і країни в цілому. Для пацієнтів це дає можливість отримати безкоштовне лікування новими ліками, для лікарів – ознайомлення з новими технологіями захворювань, а для країни – можливість подальшої реєстрації ліків із доведеною ефективністю та безпекою [1, 3].

Основним документом, що визначає етичні принципи біомедичних досліджень із залученням людини, є Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людини як предмета медичних досліджень». Відповідно до положень Декларації, у будь-якому дослідженні за участю людей кожен потенційний суб'єкт дослідження повинен бути належним чином проінформований про цілі, методи, очікувані вигоди та можливі ризики дослідження, а також про недоліки, які можуть бути спричинені експеримент. Учасники дослідження мають бути проінформовані про те, що вони мають необмежене право відмовити від участі в дослідженні та відкликати свою згоду на участь у будь-який час. Лікар повинен отримати таку згоду – вільну та проінформовану – від суб'єкта дослідження, бажано в письмовій формі [13].

Пацієнти можуть бути включені до наукового дослідження лише після того, як вони отримають повну інформацію про характер і перспективу проведення клінічного дослідження та дадуть добровільну згоду [14].

Дослідник не повинен змушувати пацієнтів брати участь у дослідженні або впливати на прийняття ними рішень. Пацієнт повинен прийняти рішення самостійно, ґрунтуючись на інформації, отриманій від лікаря. Пацієнт повинен мати достатньо часу, щоб прийняти рішення та обміркувати отримані від лікаря відповіді на поставлені питання, тому і інформацію для пацієнта та форму інформованої згоди потенційний учасник дослідження може взяти додому для обговорення з родичами, лікарем, юристом тощо [14].

Інформована згода – це добровільне підтвердження пацієнтом своєї згоди брати участь у певному дослідженні після того, як він ознайомився з усіма аспектами дослідження [14].

Інформована згода документується за допомогою письмової, підписаної та датованої форми інформованої згоди. Інформована згода має бути розроблена відповідно до закону клінічне випробування СР та принципів Гельсінської декларації [14].

Окремою етично-правовою проблемою клінічних випробувань ліків є використання плацебо. Плацебо – це фармацевтичний продукт, який не містить активної речовини. Для порівняльних досліджень плацебо на основі форми, кольору, смаку, запаху, способу введення тощо повністю імітує досліджуваний препарат [14].

Дані, отримані в групі плацебо, є «фоновими» через природний перебіг подій під час клінічного випробування без використання досліджуваної терапії. На цьому фоні оцінюють результати, отримані в групі активного лікування. Дослідження, які порівнюють ефекти активної терапії та плацебо, є плацебо-контрольованими дослідженнями. Важко переоцінити її роль для достовірності отриманої інформації, як і складність етико-правового регулювання [15].

Контроль психологічних аспектів участі в клінічному випробуванні має свої етичні та правові особливості. Наприклад, порядок отримання інформованої згоди та проінформованої участі у науковому дослідженні найсучаснішого препарату, підвищена увага медичного персоналу, значна кількість додаткових обстежень, необхідність частого відвідування медичного закладу тощо, впливають на реакцію організму хворого на лікування [15].

У подвійних сліпих дослідженнях, ні лікар, ні пацієнт не знають, яке лікування отримує особа, ефект участі однаковий як у групі активного лікування, так і в групі плацебо. Порівнюючи ефекти терапії в обох групах, можна отримати інформацію про дію досліджуваного препарату, «очищеного» від впливу особливих умов клінічного випробування [15].

Правильна оцінка частоти побічних ефектів є важливою. Оскільки несприятливі події визначаються як будь-які несприятливі медичні події, які виникають під час клінічного випробування, цілком зрозуміло, що певна кількість таких подій виникне спонтанно, не пов'язана з досліджуваним препаратом. Передбачається, що існуючі, так звані «фонові» явища відбуваються з однаковою частотою в обох групах, що дає можливість

ідентифікувати побічні реакції, які насправді пов'язані з досліджуваним препаратом [15].

Важливим аспектом є правильна інтерпретація отриманих даних, і правильні висновки, про ефективність та безпеку препарату. Якщо в дослідженні або в загалі немає контрольної групи або порівнюються дві діючі речовини між собою, немає методів, які дозволяють отримати достовірні висновки про вплив досліджуваного препарату на організм, оскільки теоретично будь-які зміни в стан пацієнта міг бути наслідком ефекту плацебо [15]. Для різних нозологій і у різних людей ефект від прийому плацебо істотно відрізняється. Передбачається, що в деяких клінічних ситуаціях пацієнти, які приймають плацебо, відчують суб'єктивне поліпшення, хоча об'єктивні показники цього не вказують [15].

Масове дослідження потребує окремого правового регулювання. Наприклад, необхідно порівняти внутрішньо м'язову і внутрішньовенну форми антибіотика [15]. Так, у ст. 29 Гельсінської декларації сказано: «Переваги, ризики, недоліки та ефективність нового методу необхідно оцінювати в порівнянні з найкращими доступними на даний момент профілактичними, діагностичними та терапевтичними методами. У випадках, коли немає перевірених профілактичних, діагностичних або терапевтичних методів, можна використовувати групи порівняння з плацебо або без лікування в дослідженнях. Така різка лексика викликала дебати серед фахівців з клінічних досліджень [13].

У свою чергу Всесвітня медична асоціація була змушена роз'яснити ст. 29, яка підтвердила свою позицію, що рішення про проведення плацебо-контрольованих досліджень слід приймати з особливою обережністю, і що загалом цю методологію слід використовувати лише за відсутності перевірених методів лікування. Проте проведення плацебо – контрольованих досліджень може бути морально виправданим, навіть якщо існують перевірені методи лікування за певних обставин.

Розглянемо Великобританію як приклад проведення клінічних досліджень [13]. Велика Британія посідає друге місце в Європі за кількістю проведених клінічних випробувань і продемонструвала значне покращення в цій галузі за останні роки. Тому на її прикладі хотілося б продемонструвати можливий приклад для наслідування. З 1990-х років у Великій Британії пропонується більша роль пацієнтів у клінічних дослідженнях, при цьому пацієнтів позиціонують як «споживачів» і «користувачів послуг», а не як «суб'єктів дослідження». Водночас Національний інститут досліджень охорони здоров'я Великобританії (NIHR) прагне заохотити більшу участь пацієнтів у клінічних випробуваннях, які проводить Національна служба охорони здоров'я (NHS). Широко повідомлялося про давнє занепокоєння щодо недоліків відбору пацієнтів у клінічні випробування та інші види медичних досліджень. У Cochrane огляді 45-ти випробувань зазначено, що «менше 50% [клінічних випробувань], ймовірно, досягнуть своєї мети [залучення пацієнтів] без збільшення тривалості випробування» [16].

Багато центрові дослідження, які фінансовані Оцінкою технологій охорони здоров'я (HTA) і Радою медичних досліджень (MRC) у Сполученому Королівстві, показали, що 45% не змогли досягти 80% цільового залучення пацієнтів; менше половини клініцистів-учасників успішно залучили пацієнтів. Комерційні випробування також повідомляли про подібні проблеми: 30% сайтів не змогли залучити жодного пацієнта, а 70% не досягли своїх цілей залучення. Дослідження показало, що від 50% до 80% пацієнтів, які відповідають вимогам, не беруть участь у клінічних випробуваннях, якщо їх не скерували їхні лікарі [17, 18].

Отже, клінічні дослідження, як правило, не мають чіткого зв'язку з суто науковою діяльністю, що зумовлює необхідність розглядати їх окремо від інших видів діяльності та видів досліджень, через що вони поступово дерегуються. Існує чіткий розподіл між терапевтичними дослідженнями (де суб'єкт може отримати пряме фінансування) та нетерапевтичними дослідженнями (виключно з метою отримання наукових знань). Одночасне

поєднання цих двох типів зумовлює, з одного боку, участь як пацієнтів, а не здорових добровольців, а з іншого боку, їх основною метою є вивчення особливостей і впливу ліків на організм людини в цілому, а не на конкретну особу, на підставі чого приймається рішення про можливість введення їх в обіг [17, 18].

Все вищенаведене зазначає, що необхідно розробити та прийняти Закон України «Про медико-біологічні дослідження за участю людини», який повинен регламентувати порядок проведення клінічних досліджень лікарських засобів з урахуванням стадії, фізіології пацієнта, форми та змісту інформованої згоди в контексті дотримання загальних принципів проведення біомедичних експериментів за участю людини [17, 18].

1.2. Огляд загальних принципів формування критеріїв включення/не включення в клінічні дослідження

Набір пацієнтів включає різноманітні послуги для збільшення кількості учасників клінічних випробувань. Метою набору пацієнтів є підвищення обізнаності про наявність клінічних випробувань і заохочення до участі [19].

Рекомендації E6-GCP передбачають, що дослідник повинен мати достатні ресурси, щоб продемонструвати (наприклад, на основі ретроспективних даних) потенціал для залучення необхідної кількості відповідних суб'єктів протягом узгодженого періоду набору. Сьогодні існує багато актуальних методів рекрутингу, включаючи засоби масової інформації, а саме телебачення, радіо та газети, використання соціальних мереж, направлення лікарів, прес-релізи, листівки, випадкові розсилки, дзвінки та різні методи розповсюдження за допомогою Інтернету. Важливо, щоб ці методи були обрані на початку дослідження. Крім того, не слід ігнорувати деякі загальні фактори, такі як розмір вибірки, придатність стратегії відповідно до дизайну дослідження та загальні бюджетні обмеження [20].

Електронний рекрутинг виявився корисним та сучасним інструментом у вербуванні учасників для різноманітних досліджень. Він використовує потужність Інтернету, щоб швидше й ефективніше залучати пацієнтів до клінічних випробувань, а це сфера, де традиційна реклама недосяжна. Електронний рекрутинг є засобом масової комунікації, і завдяки його здатності звужити комунікацію, бажані групи пацієнтів можна легко та чітко визначити [21].

Списки пацієнтів завжди існували в практиці лікарів і лікарень; проте епоха електронних баз даних створила необхідний механізм, за допомогою якого ці списки можна легко використовувати для пошуку потенційних учасників дослідження. Це спрощена структура, яку можна використовувати для ідентифікації потенційних учасників із бази даних на основі конкретних критеріїв включення та виключення, що можна ввести в критерії пошуку в електронних медичних записах. Відповідний персонал, наприклад NHS, може бути навчений цьому механізму та здійснювати пошук від імені відповідного лікаря. Після визначення потенційні учасники можуть бути запрошені взяти участь у наступному дослідженні [22].

Різні типи втручання у сфері охорони здоров'я історично випробовувалися в установах вторинної медичної допомоги і лише порівняно недавно були зроблені значні спроби збільшити кількість досліджень, які проводяться через первинну медичну допомогу [2, 3].

Важливо, що низка різних факторів робить залучення до рандомізованих контрольованих досліджень проблематичним. Серед цих факторів – зростаючі труднощі з отриманням регуляторних дозволів, які в основному знаходяться поза контролем дослідника. Крім того, деякі питання, особливо ті, що стосуються набору можливих учасників, можуть бути вирішені лише методом дослідження проектних конфігурацій. Залишається важливим те, що випробування можуть залучати лікарів загальної практики до вербування пацієнтів під час консультаційних процедур, відомих як послідовний або опортуністичний рекрутинг [24].

Дослідження стратегій профілактики, особливо під час залучення здорових учасників, створює різні проблеми під час залучення учасників для випробувань. Відомо, що лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями суттєво відрізняється від досліджень гострих станів. Деякі групи пацієнтів важко залучити як до досліджень, так і до медичних послуг загалом. Наприклад, молоді чоловіки, люди похилого віку з проблемами психічного здоров'я та ті, хто є більш соціально обмеженими [25].

У поточному контексті недостатнього залучення пацієнтів до клінічних випробувань, у всьому світі існує потреба в узгодженому підході до тестування методів залучення. Незважаючи на те, що опубліковані дослідження підбору персоналу висвітлюють потенційні ключові фактори, існує менше доказів того, що втручання, засновані на цих результатах, покращують підбір персоналу в довгостроковій перспективі. Існує загальна потреба в дослідницькій програмі для ретельного тестування різних методів, які активно підтримуються дослідницькою спільнотою первинної медичної допомоги [26].

Клінічні випробування фармацевтичних препаратів і медичних пристроїв, мають багато можливостей для невдачі. Невдача може виникнути через низку факторів, включаючи недостатню ефективність, проблеми з безпекою або відсутність фінансування для завершення випробування, а також інші фактори, такі як недотримання належних протоколів, недотримання вказівок FDA або проблеми з залученням та складом пацієнтів [27].

Сьогодні однією з поширених проблем рандомізованих контрольованих досліджень, як опублікованих, так і неопублікованих, є залучення пацієнтів. Зазначається, що «ентузіазм дослідників у сфері підбору персоналу часто швидко згасає з усвідомленням того, що амбітні наміри щодо підбору персоналу найчастіше залишаються помилковими. Це поширене помилкове уявлення називається першим законом Лазаньї та третім законом Мунка. Обидва закони вказують на той самий принцип: дослідники значно переоцінюють кількість наявних пацієнтів, які відповідають критеріям включення» [2, 8]. Як зауважує Sayeeda Rahman та

ін., «Останнім часом зростає занепокоєння тим, що багато країн, що розвиваються, не використовують свій величезний потенціал досліджень охорони здоров'я. Було відмічено, що більшість клінічних випробувань не досягають своїх цілей залучення пацієнтів» [29].

Цю гіпотезу підтверджує ряд інших авторів:

- Недостатнє або пізнє залучення пацієнтів до дослідження має серйозні наслідки. Доведено, що поганий або повільний набір пацієнтів має наслідки. Часто виникає необхідність продовжити тривалість дослідження, що призводить до надмірного використання ресурсів і витрат. Тривалі випробування затримують доступність потенційно корисних методів лікування для населення [30].

- Клінічні дослідження є доказовою базою нових досягнень медицини. Погана реєстрація на дослідження загрожує уповільненням прогресу в той час, коли досягнення науки створюють нові можливості для профілактики та лікування [31].

Численні дослідження показують, що недосягнення цільових показників залучення пацієнтів до клінічних випробувань є загальною проблемою в усьому світі [32]. Проведене опитування авторів рандомізованих клінічних випробувань, опубліковане між 2000 і 2001 роками в Lancet або BMJ, показало, що «майже 60% не досягли своєї мети набору, вимагали додаткового часу» [32].

Незважаючи на те, що набір пацієнтів на первинну медичну допомогу завжди розглядається як особлива проблема, даних про поточний масштаб труднощів мало. Невелике дослідження, присвячене первинній медичній допомозі, виявило показники успіху, подібні до тих, про які повідомлялося вище. «Середній запланований розмір вибірки становив 1086 пацієнтів, а запланована тривалість відбору пацієнтів становила 12 місяців. Середній досягнутий розмір вибірки становив 1002. Десять випробувань (29%) змогли залучити пацієнтів згідно з графіком, 12 (35%) вимагали на 50% більше часу, ніж планувалося, а 12 (35%) вимагали більше ніж 50% додаткового часу» [33].

Дослідження Девіда Фогеля було присвячене вивчення факторів, які могли бути пов'язані з хорошим і поганим залученням пацієнтів до багатоцентрових клінічних випробувань, фінансованих двома державними органами: Радою медичних досліджень Великобританії та Програмою оцінки технологій охорони здоров'я. У результаті «менше третини (31%) випробувань досягли своєї основної мети залучення пацієнтів, а половина (53%) були змушені продовжити період набору. Ситуація не покращилася з часом і початок було відкладено в 47 (41%) дослідженнях, а проблеми з набором були виявлені в 77 (63%) дослідженнях» [34].

Ця послідовність простежується і в дослідженнях Феллера. Він повідомляє, що «25% онкологічних випробувань не змогли залучити достатню кількість пацієнтів, а 18% випробувань були закриті через відсутність навіть половини необхідної кількості пацієнтів через 3 або більше років. Дані досліджень у Великій Британії показали, що менше однієї третини досліджень досягли 100% початкової цільової кількості пацієнтів, а 45% не змогли досягти навіть 80% цілі» [35].

Як зазначив професор Лі, «у країні є велика кількість хворих на рак, і порівняно небагато з них приймають участь у клінічних випробуваннях». Більшість дослідників на сьогоднішній день зосереджуються на думці, що проблема полягає в тому, що пацієнти не знають про клінічні випробування [36].

Цю думку підтверджують такі результати:

- опитування майже 6000 афроамериканців, хворих на рак, виявило, що 85% пацієнтів не знали або не були впевнені, що участь у клінічних дослідженнях є варіантом їхнього лікування, хоча 75% цих людей заявили, що хотіли б взяти участь [31];
- громадські фокус-групи, які проводилися NIH, показали, що багато хто не знали про клінічні випробування та участь у них здорових добровольців. Респонденти загалом висловили негативне ставлення до участі. Ці результати значно змінилися після того, як стала доступна більш детальна інформація з клінічних випробувань [31].

Таким чином, проведення клінічних досліджень має багато проблем та відбір пацієнтів є дуже важливим етапом клінічного дослідження, оскільки це може спричинити неможливість проведення дослідження в цілому. Проблеми недостатнього рекрутингу у світовій літературі приділено мало уваги, а в Україні відповідних досліджень немає взагалі.

1.3. Особливості дозування лікарських засобів

Дозою називають кількість лікарської речовини, яка виражена в одиницях маси (міліграм, грам), об'єму (мілілітр) або біологічної активності (одиниця дії), а концентрацією – ступінь розведення в біологічних середовищах організму або в розчинниках (%), об'ємне співвідношення 1: 100 або 1: 1000 або маса 10,0; об'єм 500 мл).

Кількість препарату, що вводиться в організм, є одним із важливих факторів, що визначає швидкість, характер, силу і тривалість дії препарату. Концентрація речовини в крові і міжклітинному просторі залежить від дози.

Лікарський засіб може вступати в первинну фармакологічну реакцію, при цьому імовірність взаємодії молекул лікарського засобу з рецепторами тим більша, чим вище його концентрація навколо рецепторів. Фармакологічний ефект не завжди прямо залежить від концентрації або дози. Ця залежність притаманна лише деяким речовинам, в інших випадках існує гіпер- або параболічний, а частіше – сигмоподібний (S – аналогічний) зв'язок між дозою і фармакологічним ефектом [37].

У медичній практиці розрізняють такі види терапевтичних доз: разову, добову, курсову. У свою чергу, разова доза може бути мінімальною (порогова), середньою або вищою. Крім того, в клінічній і, особливо, в експериментальній практиці велике значення мають профілактичні дози (для вітамінних препаратів) та токсичні дози: мінімально токсичні, середньо летальні DL_{50} , (викликають загибель 50% піддослідних тварин за певний

фіксований час), абсолютно летальні (якщо за цей час загинуло 99% піддослідних тварин) (див. табл. 1.3) [37].

Таблиця 1.3

Визначення мінімальної, середньої та максимальної летальної дози лікарських засобів

№	Доза	Особливості
1.	мінімальна летальна доза (LD_{10})	доза, яка викликає загибель 10% тварин, взятих у дослід
2.	середня летальна доза (LD_{50})	доза, яка викликає загибель 50% тварин, взятих у дослід
3.	максимальна летальна доза (LD_{100})	доза, яка викликає загибель усіх отруєних тварин

Доза виражається в грамах або частинах грама. Для більш точного дозування кількість речовини розраховується на 1 кг маси тіла (наприклад, 1 мг/кг, 1 мкг/кг). У деяких випадках віддають перевагу дозуванню речовини з розрахунку на площу поверхні тіла (на 1 м²) або на рік життя (у педіатричній практиці). Для лікарського засобу, що вводиться інгаляційним шляхом (наприклад, газоподібних або летких препаратів для наркозу), основне значення має концентрація речовини в суміші, що вдихається (вказується у відсотках від об'ємної частки). Деякі ліки (антибіотики, гормони тощо) зазвичай дозують в одиницях дії [37].

Разова доза (*dosis pro dosi*) – це кількість ліків на одну дозу. Добова доза (*dosis pro die*) складається з разових доз. Іноді дозу вказують на курс лікування – курсову дозу (*dosis pro cursu*). Це дуже важливо при застосуванні протимікробних засобів, зокрема хіміопрепаратів (антибіотиків). Мінімальною (пороговою) називають найменшу кількість препарату, що викликає певний (початковий) терапевтичний ефект [37].

Порогова доза (*dosis therapeutica minima*) – це кількість лікарської речовини, яка викликає специфічну дію, характерну для даного лікарського засобу [37].

Найчастіше в практичній медицині використовують середню терапевтичну дозу (*dosis therapeutica media*), при якій препарат має оптимальну фармакотерапевтичну дію. Якщо ефект недостатньо виражений, дозу збільшують до вищої терапевтичної дози (*dosis therapeutica maxima*), яка є одноразовою максимально допустимою дозою (*dosis therapeutica pro dosi maxima*). Крім того, виділяється більш висока добова доза (*dosis pro die maxima*). Для отруйних (група А) і сильнодіючих (група Б) препаратів у фармакопеї наведені вищі разові та добові дози. Ці дози не слід перевищувати (за винятком особливих випадків). У клініці більш високі дози застосовуються рідко, оскільки часто виникають токсичні ефекти. Доза, яка починає викликати токсичну дію, називається мінімально токсичною (*dosis toxica minima*). Кількість ліків, яка викликає загибель біологічного об'єкта, називається летальною або летальною дозою (*dosis letalis*) [37].

В окремих випадках, наприклад при застосуванні хіміотерапії, вказується доза препарату на курс лікування (курсова доза). Якщо є необхідність швидко створити високу концентрацію препарату в організмі (сепсис, серцево-судинна недостатність), то для швидкого досягнення необхідної концентрації використовують першу, так звану навантажувальну дозу, значно вищу за середню терапевтичну дозу препарату в крові або вогнище запалення. Препарати, здатні накопичуватися, застосовують у підтримуючих дозах, тобто в дозах, що відповідають, як правило, середньо терапевтичному значенню. У педіатричній практиці дозування препаратів здійснюється залежно від ваги або площі поверхні тіла дитини [37].

Лікарю важливо знати ще одну характеристику, а саме широту терапевтичної дії препарату. Під широтою терапевтичної дії розуміють інтервал або діапазон від мінімальної до максимальної терапевтичної дози. Природно, чим більше ця різниця, тим безпечніше препарат [37].

Залежність дії препарату від дози може бути не тільки кількісною, а й якісною. Ацетилхолін у малих дозах збуджує М-холінорецептори; у дозах у 10 разів більше – також Н-холінорецептори. Натрію гідроксибутират у малих дозах має безпечну та седативну дію, у середніх — протисудомну та снодійну, у високих дозах – анестезуючу [37].

1.4. Фізіологічні зміни у пацієнтів із ожирінням

Щоб зрозуміти модифікації розподілу, які відбуваються у пацієнтів з ожирінням, необхідно зосередитися на фізіологічних змінах, які пов'язані з ожирінням.

Ожиріння - це не тільки збільшення ваги і об'ємів. Маса тіла в цілому складається з різномірних сполук, які мають різні пропорції відповідно до тканин. Склад тканини значною мірою визначає розподіл лікарських речовин у ній. При ожирінні перерозподіл жирової тканини поширюється на шкоду всім іншим тканинам. Для здорової дорослої людини маса води в кілограмах (TBW – Total Body Water) – процент від загальної маси є сумою двох мас, які складають тіло: жирової маси (FM) і нежирної маси тіла (LBW), які відповідно становлять приблизно 15% і 85% TBW. LBW включає три частини: активну клітинну масу, яка становить приблизно 55% TBW, позаклітинну воду, яка становить 25% TBW, і мінерали, на які припадає менше 5% TBW. Активна клітинна маса в основному складається з внутрішньоклітинної води, на яку припадає майже 40% загальної води в організмі, і клітинних сполук, які особливо складаються з білків і становлять менше 15% (рис. 1.1) [55].

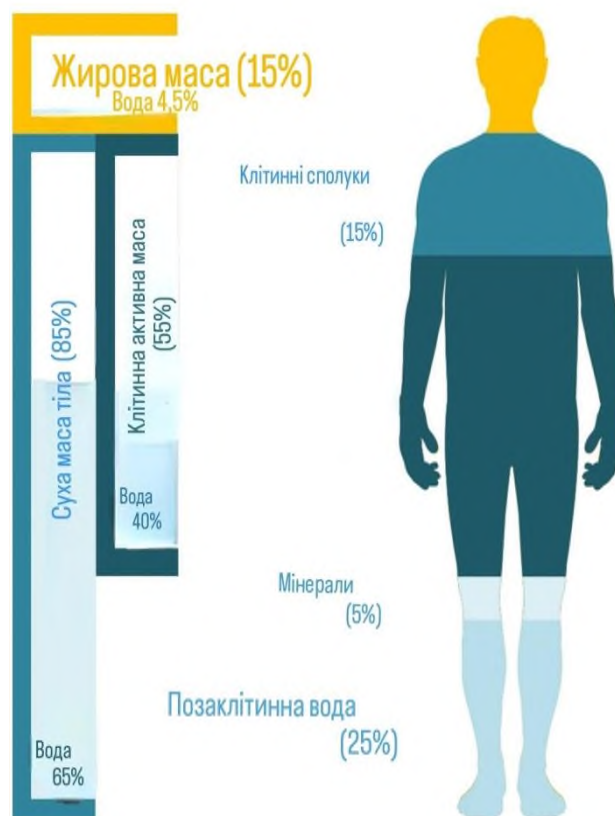


Рисунок 1.1 Водні пропорції маси тіла здорової дорослої людини

Склад і водні пропорції маси тіла здорової дорослої людини. FM становить приблизно 15% маси тіла, 4,5% маси тіла якого становить вода. LBW становить 85% маси тіла, 65% якої становить вода. Цей LBW включає позаклітинну воду для 25% маси тіла, мінерали для < 5% маси тіла та клітинну активну масу для 40% маси тіла. Ця клітинна активна маса складається з внутрішньоклітинної води до 40% маси тіла та 15% клітинних сполук, головним чином білків [55].

У людей з ожирінням об'єм і маса деяких органів, таких як мозок, селезінка і легені, не змінюються зі збільшенням маси тіла, тоді як інші, наприклад жирова тканина і печінка, значно збільшуються. Окремо взята маса тканин необов'язково змінюється пропорційно до збільшення ваги і не відповідає тій самій пропорції складу тіла порівняно з людьми з нормальною вагою. Наприклад, маса м'язової тканини збільшується менше, ніж жирової тканини після збільшення ваги у людей із ожирінням, оскільки ожиріння характеризується накопиченням жирової тканини, що призводить до вищої

TBW, ніж у нормальних людей. У глобальному масштабі LBW, який включає позаклітинний водний компартмент і всі клітини, за винятком адипоцитів (активних клітин), розвивається слабше, ніж FM, після збільшення TBW. Частка FM порівняно з LBW є ще більшою, оскільки ожиріння є важливим. Тим не менш, ІМТ із надлишковою вагою становить приблизно 20–40% надлишкової ваги. Загальний вміст води в організмі людей без ожиріння та суб'єктів із ожирінням із різним ступенем ожиріння продемонстрував обернену лінійну залежність від відсотка надлишкової маси. Крім того, на LBW впливає не лише ожиріння, але й вік, фізична активність, етнічна приналежність, які разом призводять до цієї міжіндивідуальної мінливості між пацієнтами з ожирінням [55].

1.5. Алгоритм вибору фармакотерапії в осіб з ожирінням

Існує кілька чинників, які треба розглянути при виборі належної фармакотерапії для пацієнтів із надлишковою масою тіла або ожирінням. Слід враховувати, що етіологія ожиріння є складною та гетерогенною. Необхідно розпізнавати та, за можливості, корегувати такі складові чинники, як психосоціальні, емоційні та гедоністичні. Механізм дії, побічні ефекти, безпеку й толерантність до кожного препарату треба розглядати в контексті супутніх хвороб і тих засобів, які вже приймає кожний окремий пацієнт. Із хворими слід обговорювати вартість медикаментів, шлях їх введення (пероральний або підшкірний) і кратність прийому, оскільки все це – бар'єри у прихильності до лікування. Важливо оцінити засоби, які пацієнт вже застосовує, адже вони можуть спричиняти набір ваги. У деяких випадках доцільно обговорити приймання інших медикаментів.

Представляємо алгоритм вибору фармакотерапії в осіб з ожирінням, який наведено на рисунку 1.2.

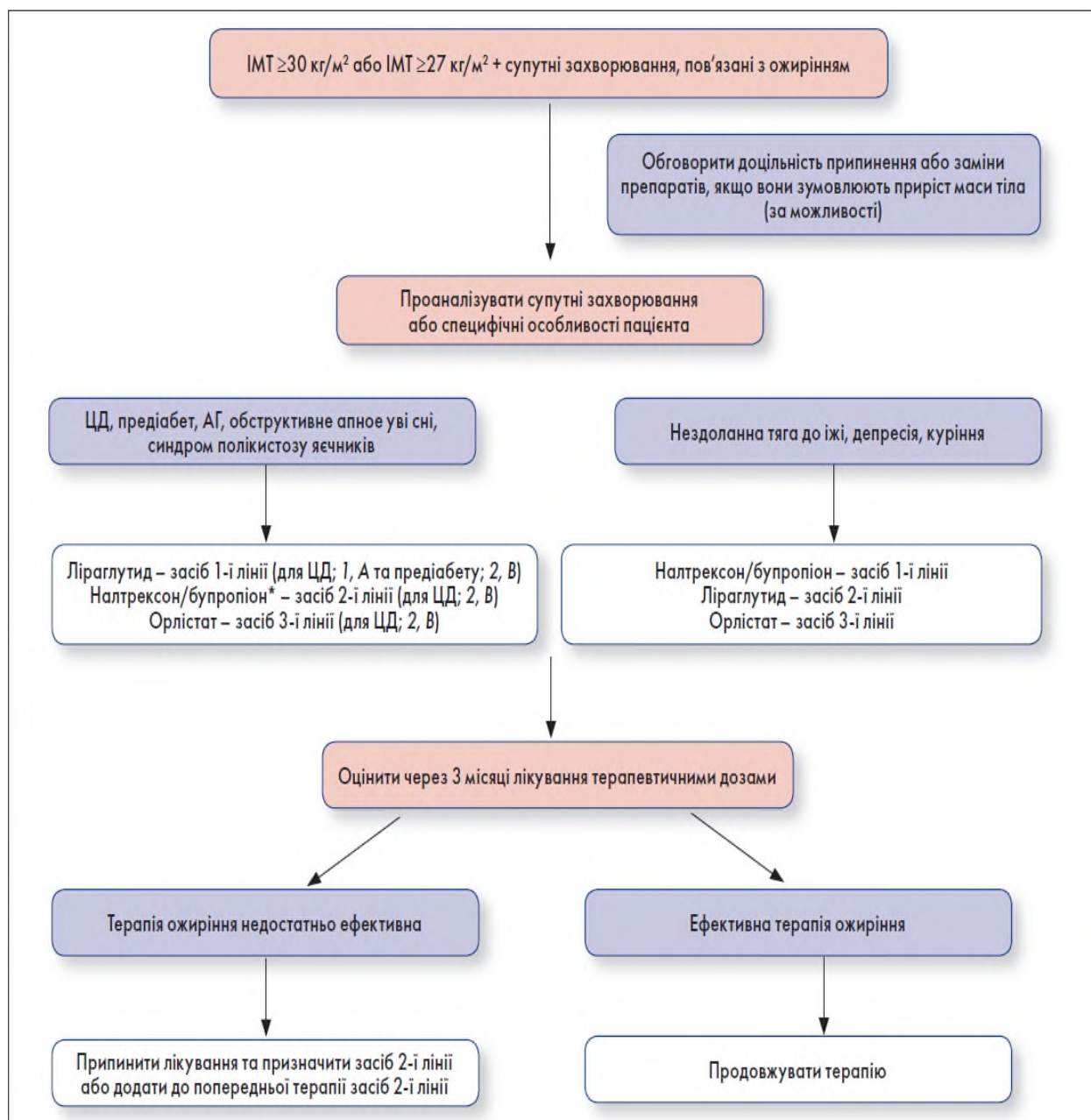


Рисунок 1.2 Алгоритм вибору фармакотерапії в осіб з ожирінням

Якщо клінічно значущої втрати маси тіла досягти за допомогою фармакотерапії не вдалося, необхідно розглянути інші чинники, котрі можуть бути причиною неефективності лікування. До них належать неадекватні дози, низька прихильність до терапії, бар'єри на шляху до змін у способі життя, а також психосоціальні й медичні фактори. Також треба усвідомлювати, що відповідь на лікування будь-яким медикаментом характеризується значною гетерогенністю. Якщо клінічно значущої ефективності терапії (впродовж

трьох місяців використання повних доз / тих, до яких пацієнт максимально толерантний) досягти не вдалося, і при цьому немає явних причин неефективності лікування, необхідно розглянути інший засіб або підхід для корекції ожиріння.

На сьогодні неможливо передбачити, який саме засіб буде найефективнішим у конкретного пацієнта. Проте наразі відбувається еволюція точної медицини, складовими якої є гормональне та генетичне профілювання. Тому в майбутньому, ймовірно, стане можливим робити такий прогноз.

Регуляторні органи рекомендують припинити медикаментозне лікування ожиріння, якщо впродовж трьох місяців приймання терапевтичної дози не вдалося втратити $\geq 5\%$ маси тіла. Однак фармакотерапію також призначають, щоб підтримати втрату ваги, якої було досягнуто завдяки попереднім змінам у способі життя або перебуванню на дуже малокалорійній дієті.

Отже, ожиріння є глобальною проблемою, яка пов'язана з патофізіологічними змінами в організмі, які суттєво змінюють розподіл ліків в організмі та зрештою впливають на їх кліренс, а отже, і на результати лікування [49, 50].

Висновки до розділу 1

1. Проведення клінічних випробувань має багато проблем; відбір пацієнтів є дуже важливим етапом клінічного дослідження, оскільки це може спричинити неможливість проведення дослідження в цілому. Проблемі недостатнього рекрутингу у світовій літературі приділено мало уваги, а в Україні відповідних досліджень немає взагалі.

2. Ожиріння – глобальна проблема сучасності, яка пов'язана з патофізіологічними змінами в організмі, які суттєво змінюють розподіл лікарських засобів в організмі та, в кінцевому підсумку, впливають на їх кліренс, а отже, і на результати лікування.

РОЗДІЛ 2

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗАЛУЧЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ ДО КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Залучення пацієнтів із ожирінням до клінічних випробувань ліків вимагає особливого підходу та уваги до ряду матеріалів і методів (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Перелік матеріалів та методів, необхідних для проведення клінічного випробування у пацієнтів із ожирінням

Протокол дослідження	Основний документ, що визначає мету дослідження, критерії включення та виключення пацієнтів, протоколи випробувань, методи оцінки ефективності та безпеки препарату
Критерії включення та виключення	Це конкретні параметри, за якими пацієнтів відбирають для участі в дослідженні. Для ожиріння це може включати індекс маси тіла (ІМТ), наявність супутніх захворювань
Інструменти вимірювання	Методи вимірювання параметрів ожиріння та їх впливу на здоров'я, наприклад вимірювання об'єму тіла, ІМТ, об'єм жиру, функціональні тести тощо.
Моніторинг дієти та активності	Може включати дієту пацієнта, фізичну активність та інші параметри способу життя під час дослідження

Безпека та ефективність	Оцінка побічних ефектів препарату у пацієнтів із ожирінням та вимірювання його ефективності у зниженні ваги або покращенні результатів для здоров'я.
Етичні міркування	Дослідження має відповідати етичним стандартам і отримати згоду учасників дослідження.
Моніторинг і звітність	Системи контролю даних, збір і аналіз результатів досліджень, підготовка звітів для контролюючих органів.

Щоб включити пацієнтів із ожирінням у клінічні випробування, важливо враховувати особливості цієї групи пацієнтів, адаптуючи протоколи та методи до їхніх потреб і можливостей. Такий підхід дозволить отримати достовірні дані щодо безпеки та ефективності препаратів для цільової аудиторії з ожирінням.

Проведене дослідження мало на меті з'ясувати причини низького залучення пацієнтів до клінічних досліджень лікарями в Україні та визначити можливі шляхи вирішення проблеми. Причина, чому була обрана саме ця методологія, полягає в тому, що незважаючи на переваги кількісних досліджень, якісні дослідження дають змогу проводити більш глибокий аналіз і розуміти результати, отримані за допомогою кількісної методології.

Отже, у цьому дослідженні якісна методологія дає змогу з'ясувати досвід респондентів щодо організації та проведення клінічних досліджень в Україні, сформулювати погляд на проблеми відбору пацієнтів та залучення лікарів, отримати рекомендації щодо можливих шляхів вирішення цієї проблеми. Навпаки, кількісний метод оцінить рівень обізнаності

респондентів щодо теми клінічних досліджень та їх готовність брати участь у клінічних дослідженнях (рис. 2.1).

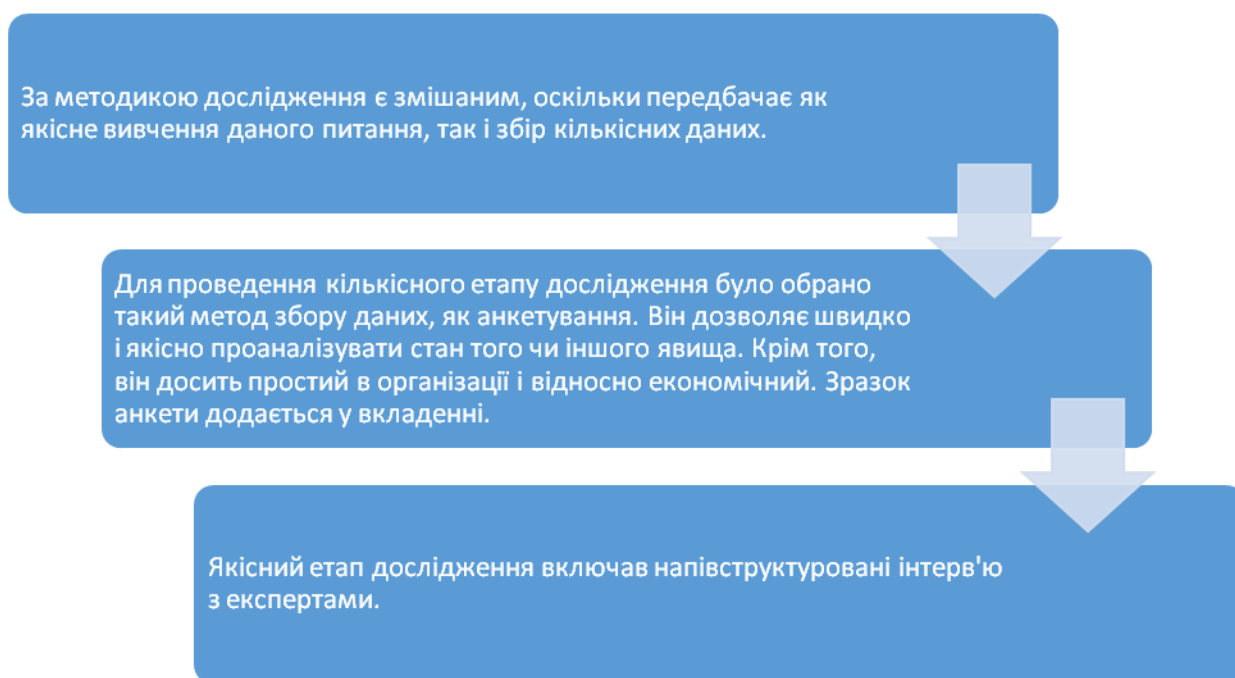


Рис. 2.1. Методологія проведення дослідження залучення пацієнтів із ожирінням до клінічних випробувань

Набір респондентів здійснювався за методом доступності та знайомих, а пошук – через соціальні мережі.

Для успішного залучення до дослідження респондент повинен відповідати таким критеріям:

Для етапу якості:

1. Повинен мати досвід роботи в одній із галузей, залучених до клінічних досліджень (державні регулюючі органи, фармацевтичні компанії та контрактні дослідницькі організації);
2. Термін роботи у сфері клінічних випробувань від 5 років;
3. Наявність власного погляду на проблему.

Вибір цих критеріїв для включення в дослідження був зумовлений необхідністю проведення опитування тих представників сфери клінічних випробувань, які мають відповідний досвід у цій галузі, розуміють процес

проведення клінічного випробування та цікавляться сучасними питання розвитку сфери клінічних досліджень та системи охорони здоров'я в цілому.

Початковий контакт із потенційними учасниками дослідження було здійснено по телефону. Під час бесіди потенційного учасника було проінформовано про характер та мету дослідження, рекомендації, отримані від попередніх учасників, та орієнтовні терміни проведення опитування. У разі необхідності надсилався додатковий перелік питань, які необхідно обговорити під час співбесіди.

Набір респондентів та їх опитування проводились до досягнення точки насичення. Для кількісного етапу:

1. Сімейні лікарі закладів охорони здоров'я України за допомогою соціальної мережі Facebook.

2. Громадяни України, які користуються соціальною мережею Facebook, старше 18 років.

Критерієм виключення була освіта в галузі охорони здоров'я.

Критерії відбору ґрунтувалися на принципах зручності та доступності, тому для розповсюдження анкет були обрані користувачі Facebook.

Результати дослідження аналізу були проведені за допомогою програмного забезпечення SPSS. Усі зібрані дані були використані для аналізу, лише відсутні значення були виключені.

Перед аналізом даних на основі огляду літератури та власних спостережень були сформовані гіпотези дослідження:

Серед громадян:

- Но: 75% громадян не знають про клінічні дослідження;
- Но: Знання про клінічні дослідження більш властиві серед респондентів з вищим рівнем освіти та доходів;
- Но: >80% громадян не отримували інформацію про клінічні дослідження від сімейного лікаря;
- Но: >50% респондентів похвальне ставлення до клінічних досліджень;

- Але: >60% респондентів налаштувати більш детальну інформацію про клінічні дослідження.

Серед сімейних лікарів

- Но: 50% сімейних лікарів не знають про клінічні дослідження;
- Но: 70% респондентів вважають лікарів недостатньо обізнаними в темі клінічних досліджень.

- Но: >60% респондентів позитивно ставляться до клінічних досліджень;

- Но: >60% респондентів готові брати участь у клінічних дослідженнях у майбутньому.

Для аналізу проблеми було використано дві вибірки: загальну популяцію громадян України та сімейних лікарів, досліджено їх обізнаність та ставлення до проведення клінічних досліджень.

Для отримання аналізу результатів були використані методи описової статистики, які передбачали короткий виклад вибірки та спостережень. Однофакторний аналіз – підсумовує частоту, з якою різні значення певної змінної спостерігаються в наборі даних. Двофакторний аналіз – дозволив нам порівнювати одні змінні з іншими, робити перехресні таблиці, будувати двомірні розподіли для виявлення залежностей між змінними. Використовувався такий спосіб подання даних, як табличне представлення.

Аналіз базувався на наступних соціально-демографічних характеристиках та характеристиках обізнаності та ставлення до клінічних досліджень.

Для громадян:

- вік;
- рівень освіти;
- середньо місячний дохід;
- наявність хронічних захворювань;
- частота візитів до сімейного лікаря;

- знання клінічних досліджень;
- джерело знань про клінічні дослідження;
- попередня участь у клінічних дослідженнях;
- ставлення до клінічних досліджень;
- можливість брати участь у клінічних дослідженнях у майбутньому;
- бажання отримати більш детальну інформацію про клінічні дослідження.

Для сімейних лікарів:

- досвід роботи;
- знання клінічних досліджень;
- джерело набутих знань про клінічні дослідження;
- оцінка рівня знань лікарів про клінічні дослідження;
- ставлення до клінічних досліджень;
- попередня участь у клінічних дослідженнях;
- можливість брати участь у клінічних дослідженнях у майбутньому.

Результати проведеного дослідження наведені у таблицях 2.2-2.5.

Таблиця 2.2

Аналіз залежності ставлення до клінічних досліджень від віку

Вік	Ставлення		Критерії узгодження Пірсона
	Позитивне/нейтральне	Насторожене/негативне	
До 35 років	34 54,0%	29 46,0%	асимп. значим. (2-стор), 510
36 і більше років	14 46,7%	16 53,3%	
Всього	48 51,6%	45 48,4%	

Таблиця 2.3

Аналіз залежності ставлення до клінічних досліджень підрівня освіти

Рівень освіти	Ставлення		Критерії узгодження Пірсона
	Позитивне/нейтральне	Насторожене/негативне	
Бакалавр або менше	14 46,7%	16 53,3%	асимп. значим. (2-стор), 510
Магістр	34 54,0%	29 46,0%	
Всього	48 51,6%	45 48,4%	

Таблиця 2.4

Аналіз залежності між наявністю хронічних захворювань та відвідуванням сімейного лікаря

Чи наявні у вас хронічні захворювання?	Частота визитів		Критерій узгодженості Пірсона
	Систематично відвідую	Рідко або не відвідую	
Так	19 40,4%	28 59,6%	асимп. значим. (2-стор.), 807
Ні	19 38,0%	31 62,0%	
Всього	38 39,2%	59 60,8%	

В даному аналізі можна прослідкувати, що 60,8% респондентів не відвідують або рідко відвідують сімейного лікаря. Із 47 респондентів, у яких наявні хронічні захворювання, 59,6% рідко відвідують сімейного лікаря. Бачимо, що немає залежності між наявністю хронічного захворювання та відвідуванням сімейного лікаря, хоча потенційно вона повинна була б бути і хронічні хворі повинні систематично відвідувати сімейного лікаря.

Таблиця 2.5

**Аналіз залежності між відвідуванням сімейного лікаря та
отриманням інформації про клінічні дослідження**

Частота візитів сімейного лікаря	Чи чули Ви коли-небудь про клінічні дослідження?		Критерій узгодженості
	Так	Ні	Пірсона
систематично відвідую	30 78,9%	8 21,1%	Асимп. значим. (2-стор.), 759
Рідко або не відвідую	45 76,30%	14 23,7%	
Всього	75 77,3%	22 22,7%	

Проведений аналіз показав, що залежності між відвідуванням сімейного лікаря та наявністю знань про клінічні дослідження немає. Ми не бачимо різниці між обізнаністю респондентів, які відвідують і тими, які не відвідують сімейного лікаря.

Таким чином, включення пацієнтів з ожирінням у дослідження може вимагати специфічних методів та підходів для забезпечення якісного проведення досліджень. Ось деякі методи, які можуть бути використані для включення цієї групи пацієнтів:

1. Розроблення чітких та об'єктивних критеріїв включення та виключення для пацієнтів з ожирінням. Це може включати параметри, такі як

індекс маси тіла (ІМТ), наявність супутніх захворювань або інші клінічні характеристики.

2. Розроблення ефективних стратегій залучення пацієнтів з ожирінням до дослідження. Це може включати співпрацю з клініками, лікарнями або спеціалізованими центрами, рекламні кампанії, спеціальні інформаційні матеріали та інше.

3. Забезпечення використання спеціалізованих методів діагностики та оцінки ожиріння для включення пацієнтів у дослідження. Це може включати вимірювання ІМТ, обсягу тіла, складу тіла, показників функціональної активності тощо.

4. Важливо забезпечити, щоб групи пацієнтів у дослідженні були збалансовані за рівнем ожиріння та іншими клінічними характеристиками для отримання об'єктивних результатів.

5. Врахування етичних аспектів, включаючи згоду пацієнтів, захист їхніх прав та конфіденційності, а також дотримання відповідних етичних стандартів у дослідженні.

6. Ведення систем моніторингу та документування даних для забезпечення якості та достовірності результатів дослідження.

Ці методи є важливими для успішного включення пацієнтів з ожирінням у клінічних дослідженнях та забезпечення достовірних та репрезентативних даних.

Висновки до розділу 2

1. Включення пацієнтів з ожирінням у дослідження вимагатиме специфічних методів та підходів для забезпечення якісного проведення досліджень.

2. Методи, які можуть бути використані для включення пацієнтів з ожирінням: розроблення чітких та об'єктивних критеріїв включення та виключення для пацієнтів з ожирінням; ефективні стратегії залучення пацієнтів з ожирінням до дослідження; забезпечення використання спеціалізованих методів діагностики та оцінки ожиріння для включення пацієнтів у дослідження, а також врахування етичних аспектів, включаючи згоду пацієнтів, захист їхніх прав і конфіденційності та дотримання відповідних етичних стандартів у дослідженні.

3. Ці методи є важливими для успішного включення пацієнтів з ожирінням у клінічні дослідження та забезпечення достовірних та репрезентативних даних для подальшого розвитку лікування та профілактики цього стану.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕОБХІДНОСТІ ВКЛЮЧЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ В КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

3.1. Вплив збільшення індексу маси тіла на фармакокінетику деяких груп лікарських засобів

Збільшення індексу маси тіла (ІМТ) може впливати на фармакокінетику (процеси всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарських засобів) різних груп лікарських засобів. Ожиріння може спричинити зміни у фізіології організму, що може вплинути на те, як організм переробляє ліки. Ось деякі загальні ефекти підвищення ІМТ на фармакокінетику певних препаратів:

1. Зміни в об'ємі розподілу: у людей із ожирінням можуть виникнути зміни в об'ємі розподілу ліків через зміни об'єму тканин і рідини в організмі. Це може призвести до зміни концентрації препарату в плазмі крові.

2. Зміни в метаболізмі: органи, відповідальні за метаболізм ліків, такі як печінка, можуть працювати по-різному у пацієнтів із ожирінням. Це може змінити швидкість метаболізму ліків і може збільшити або зменшити активність деяких фармацевтичних препаратів.

3. Зміни у виведенні: ожиріння може вплинути на швидкість, з якою ліки виводяться з організму через зміни у функції нирок або інших органів виділення.

4. Зміни в ефективності терапії ці зміни у фармакокінетиці можуть призвести до змін в ефективності медикаментозної терапії у пацієнтів із ожирінням. Деякі препарати можуть вимагати коригування дози для досягнення необхідної концентрації в організмі.

Однак слід зазначити, що вплив збільшення ІМТ на фармакокінетику конкретних препаратів може відрізнятися залежно від типу препарату, його

хімічної структури та механізму дії, а також індивідуальних особливостей пацієнта.

До 30% дорослого населення світу мають надлишкову вагу. Ожиріння призводить до збільшення об'єму розподілу ліків; крім того, жирові клітини здатні активно накопичувати ліпофільні препарати, що призводить до істотної зміни їх фармакокінетики та фармакодинаміки. Крім того, ожиріння зазвичай вимагає комплексної терапії, що підвищує ймовірність лікарської взаємодії.

Ожиріння впливає на такі фармакокінетичні параметри:

- максимальна концентрація препарату, що може вимагати збільшення дозування препарату;
- час досягнення максимальної концентрації, що не потребує коригування під час тривалої терапії;
- час виведення препарату з організму (особливо друга фаза), що може вимагати зміни режиму дозування.

На жаль, у літературі практично відсутні дані про вплив ожиріння на фармакокінетику препаратів. В жодному з досліджень систематичні дані не були представлені, хоча, є ряд досліджень, які вивчали вплив ожиріння на фармакокінетику окремих лікарських засобів.

Наприклад, доведено, що при ожирінні збільшується видимий об'єм розподілу ряду лікарських засобів. Так, об'єм розподілу діазепаму становить 292 л у пацієнтів з ожирінням і 91 л у людей з нормальною вагою. Об'єм розподілу дигоксину змінюється менші: 981 л у пацієнтів із ожирінням, 937 л у контрольній групі. Для теофіліну фактичний об'єм розподілу при розвитку ожиріння залишається майже постійним і становить 29 л у пацієнтів з ожирінням і 27 л у людей з нормальною вагою.

Цікаво відзначити, що навіть у людей без ожиріння розподіл жирової тканини та вміст вільної води залежить від статі та фізичної активності. Так, найменший вміст жиру виявлено у чоловіків-спортсменів, найвищий – у жінок, які не займаються спортом. Крім того, існують відмінності в

мінеральній масі кісток і щільності м'язів, які також пов'язані з фізичними вправами. Ці відмінності можуть призвести до відмінностей у фармакокінетиці ряду препаратів, що потребує коригування їх призначення.

Слід зазначити, що лише в останні роки з'явився інтерес до вивчення особливостей фармакокінетики лікарських засобів при ожирінні. Сподіваємося, що дослідження в цій галузі дозволять розробити рекомендації щодо коригування терапії з урахуванням тяжкості стану пацієнтів.

Фармакокінетичні параметри багатьох препаратів при ожирінні змінюються і терапія потребує корекції. Тому при призначенні препаратів важливо враховувати індивідуальні особливості пацієнтів з високим ІМТ, оскільки це може вплинути на їхню фармакокінетику і, відповідно, на ефективність і безпеку лікування. Лікарі часто враховують ці фактори, коли призначають дози та схеми лікування для пацієнтів з високим ІМТ, а також можуть контролювати фармакокінетику, щоб забезпечити належну ефективність і безпеку препарату [54].

3.2. Аналіз впливу надмірної маси тіла на фармакокінетику антибактеріальних засобів

Швидке зростання ожиріння за останні 20 років є безпрецедентним і не має обґрунтованого пояснення. Епідемія ожиріння може бути спричинена хронічним впливом залишків антибіотиків у харчових продуктах. Гіпотеза базується на двох припущеннях: по-перше, на широкому використанні антибактеріальних препаратів у харчовій промисловості; по-друге, на доведеному впливі антибіотиків на мікрофлору кишечника та фізіологію людини. Вміст низьких залишкових концентрацій антимікробних препаратів у їжі може порушувати баланс кишкової мікрофлори та призводить до дисбактеріозу, а отже, сприяти зміні фізіології організму, наслідком чого є ожиріння [37].

Приблизно кожен четвертий дорослий підпадає під класифікацію ожиріння. З 1993 року кількість людей, які страждають ожирінням, у Великій Британії зросла на 15%. Дослідники вважають, що розмір тіла та частка жиру в організмі можуть впливати на ефективність антибіотиків [3 - 9].

На думку вчених із США та Греції, використання стандартних доз антибіотиків для всіх пацієнтів є застарілим підходом до лікування. Однак, як зазначають експерти, підвищення доз для людей із надлишковою масою тіла призведе до подорожчання лікування, чому пацієнти будуть не в захваті [3 - 9].

Існує думка, що пацієнтам, можливо, доведеться призначати більш високі дози антибіотиків, що є одним із факторів тенденції ожиріння [38]. Вважається, що стандартних доз для повних дорослих може бути недостатньо для подолання інфекції; крім того, такі дози збільшують ризик стійкості бактерій до антибіотиків, а також частоту токсичності, пов'язаної з цими препаратами. Тому необхідно продовжувати проведення додаткових досліджень для визначення оптимальних ефективних доз антибіотиків для людей із ожирінням [3 - 9].

Комісія з регулювання лікарських засобів не вимагає від виробників ліків змінювати свої рекомендації щодо дозування при ожирінні. Так, стандартні розрахунки дози на основі ваги для антибіотикотерапії не враховують, що більшість протимікробних препаратів не проникає значною мірою в жирову тканину. Такий підхід призводить до підвищення концентрації в сироватці крові у пацієнтів із ожирінням. Фізіологічні зміни при ожирінні порушують роботу імунної системи та підвищують ризик розвитку різноманітних інфекцій, у тому числі після операційних, що сприяє збільшенню кількості пацієнтів, які потребують лікування у відділеннях інтенсивної терапії. Крім того, зміни у фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостях протимікробних препаратів у пацієнтів із ожирінням були задокументовані в різних дослідженнях і корегують з клінічним успіхом лікування та ризиком токсичності [40].

Вчені з медичного центру Сент-Вінсента в Джексонвіллі переглянули сучасну літературу щодо альтернативних методів дозування антибактеріальних препаратів у людей з ожирінням. Автори дали кілька рекомендацій, але загальний висновок полягає в тому, що недостатньо даних для врахування змін у фармакокінетиці препаратів при ожирінні [41].

Існуючі рекомендації щодо дозування антибактеріальних засобів у популяціях із значною часткою людей із ожирінням можуть бути неефективними. Такі пацієнти мають вищий ризик недосягнення терапевтичної ефективності та ризик передозування. В огляді представлені підходи до зміни доз антибактеріальних препаратів у пацієнтів із надлишковою масою тіла. Вчені пропонують таку стратегію прийому антибактеріальних препаратів, як використання початкової навантажувальної дози, коли доза найвища під час першої дози препарату, а потім її знижують. Основним результатом роботи став висновок про недостатність даних щодо фармакокінетики антибактеріальних препаратів у людей із надлишковою масою тіла [41].

Ожиріння викликає низку змін, включаючи збільшення об'єму розподілу, зміни ниркової екскреції та печінкового метаболізму. Деякі антибіотики мають достатню кількість даних для надання рекомендацій, тоді як для інших антибіотиків, можливо, знадобиться використовувати дози у верхній частині рекомендованого діапазону або використовувати інші модифікації дози на основі фармакокінетичних/фармакодинамічних параметрів, щоб досягти аналогічної ефективності адекватних рівнів [51].

Слід зазначити, що існують відмінності показників відповідно при застосуванні гідрофільних (бета-лакта, аміноглікозиди, глікопептиди) та ліпофільних (фторхінолони, макроліди). Перші характеризуються низьким об'ємом розподілу та низьким рівнем проникнення в клітини і тканини, а для визначення дози використовуються схеми розрахунку за формулами ідеальної та скоригованої маси тіла. Для ліпофільних препаратів – високий рівень розподілу, внутрішньоклітинного та тканинного проникнення,

варіабельність ефектів залежить від печінкового кліренсу, для визначення їх оптимальної дози рекомендується визначати загальну масу тіла [41].

Отже, об'єм розподілу антибіотиків значно змінюється у пацієнтів із ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною вагою. Це, у свою чергу, залежить від таких характеристик, як молекулярний розмір, ступінь іонізації, здатність розчинятися в ліпідах, зв'язування з білками та проникнення через клітинні мембрани. Ще одним фактором, що впливає на засвоєння антибіотиків, є внутрішньо м'язове введення пацієнтам із ожирінням, яке по суті є глибоким введенням препарату в жирову тканину. Це підтверджується дослідженнями С.Д. Хіміча, коли аналіз 40 комп'ютерних томограм у пацієнтів з нормальною масою тіла та ожирінням виявив повну невідповідність довжини голок товщині жирової клітковини. Оскільки довжина голок для внутрішньо м'язових ін'єкцій у шприцах різних виробників коливається в межах 2,7-3,8 см, введення препаратів під час цієї маніпуляції хворим з ожирінням 2-3 ступеня стає некоректним, оскільки препарат не потрапляє в м'язові тканини (сідничні м'язи і м'язи стегна у хворих з III і вище ступенем ожиріння). Отже, ефективність застосовуваних препаратів значно знижується [42].

На сучасному етапі для ефективного подолання різних видів інфекції у хворих на ожиріння необхідно правильно визначити оптимальну дозу антибіотиків [42].

Як відомо, при визначенні дози антибіотика необхідно враховувати масу тіла пацієнта. Дозу для дорослих не рекомендується брати дуже точно по інструкції, так як доросла людина може важити і 40, і 80 кг, і навіть більше 100 кг. Відповідно, препарат, прийнятий у одній і тій же дозі, досягне максимальної концентрації в зоні інфекції у пацієнта з найменшою масою тіла і мінімальної – у пацієнта з великою масою тіла. В педіатричній практиці особливе значення має підбір дози на кілограм маси тіла пацієнта.

Надмірна вага знижує ефективність ряду ліпофільних препаратів. Ожиріння часто супроводжується стеатозом печінки, який також впливає на

метаболізм деяких ліків. Ці особливості створюють відповідні труднощі в клінічній практиці, оскільки традиційний розрахунок дози у пацієнтів із ожирінням не збігається з нормальною масою тіла. Між тим, просте збільшення дози препарату є шляхом до розвитку резистентності мікроорганізмів до антибіотиків і збільшення частоти токсичних проявів. Відомо, що ожиріння є одним із факторів, що знижують ефект лікування антибіотиками [43].

Проведене С. Longo et al. (2013) дослідження, яке включало 18 014 пацієнтів, з яких 6 179 були включені в остаточний аналіз, 39% пацієнтів мали надлишкову вагу, а 21,4% - патологічне ожиріння, допомогло з'ясувати зазначену проблему. З антибактеріальних препаратів найчастіше призначалися амоксицилін (16,0%), ципрофлоксацин (9,2%), феноксиметилпеніцилін (8,8%), триметоприм/сульфаметоксазол (8,6%) та кларитроміцин (8,2%). У 823 (13,4%) пацієнтів не було зареєстровано ефекту лікування (співвідношення ризиків, NS 1,26; 95% довірчий інтервал, ДІ 1,03-1,53). Встановлено, що ожиріння є одним із важливих факторів, що призводять до зниження ефективності антибіотикотерапії і корегує зі старою стратегією «одного розміру для всіх» [44].

Але вплив антибіотиків (аміноглікозидів, цефалоспоринів, ванкомицину, даптоміцину та лінезоліду) у лікуванні хірургічної інфекції у пацієнтів із ожирінням нез'ясовано [45].

Стосовно лінезоліду були проведені цікаві дослідження. G.A. Richards та ін., M. Zoller та ін. висловили думку, що існує багато факторів, які перешкоджають досягненню оптимальних фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів, і все це призводить, перш за все, до високої летальності і низьким показникам успішності лікування. Нещодавнє дослідження М. Zoller та його колег, яке досліджує рівні накопичення лінезоліду у важкохворих пацієнтів, підкреслює цей момент: 63% пацієнтів мали недостатні рівні і лише 17% мали оптимальні концентрації препарату (від 2 до 10 мг/л) протягом 4 днів дослідження. Вихід із ситуації, що

склалася, автори бачать у постійному контролі препарату, а при неможливості - безперервній інфузії лінезоліду або збільшенні його дози.

До факторів, що впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку лінезоліду, належать ожиріння, об'єм розподілу, рівень альбуміну, втрата рідини тощо, що зрештою погіршує клінічний та бактеріологічний ефект лікування. Вільна фракція відповідає за ефективність і токсичність і залежить від кліренсу креатиніну. Феномен підвищення ниркового кліренсу пов'язаний з високою смертністю та низькою ефективністю, особливо коли кліренс креатиніну ≥ 150 мл/хв. Одним із підходів може бути безперервна інфузія, яка надійно підтримує рівні > 2 мг/л і дозволяє уникнути великих коливань пікових і найнижчих концентрацій. На підтримку цієї гіпотези Боселлі та його колеги продемонстрували, що навантажувальна доза з подальшою безперервною інфузією призвела до подвоєння мінімальної інгібуючої концентрації 4 мг/л у сироватці крові та легеневій епітеліальній рідині на 100% під час лікування важкохворих пацієнтів, які проходили вентиляцію легень. Іншим варіантом є збільшення дози лінезоліду до 1800 мг/добу, що достовірно підвищить рівень препарату до терапевтичного діапазону, але також може збільшити токсичність. У цьому дослідженні токсичні рівні спостерігалися у 7% пацієнтів без прогностичних факторів ризику. Таким чином, важливі подальші дослідження для оптимізації дози та шляху введення як лінезоліду, так і інших антибіотиків при ожирінні [46].

На нашу думку, наведені рекомендації будуть також корисними для визначення доз антибіотиків для лікування різних видів хірургічних інфекцій, оскільки ця проблема в літературі не висвітлена повною мірою. Існує ряд відмінностей і особливостей лікування інфільтративних стадій гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у людей з ожирінням. Загальні підходи до лікування гострої гнійної інфекції містять три основні принципи:

- 1) лікування необхідно проводити відповідно до фази запалення;
- 2) пріоритетним слід вважати оперативне втручання в області ураження;

- 3) терапія повинна бути комплексною і спрямованою на всі етапи патогенезу хірургічної інфекції [47].

Консервативне лікування гнійно-запальних захворювань (імобілізація, призначення протизапальних і знеболюючих препаратів, місцеве застосування антибіотиків і антисептиків) застосовується тільки на початковій стадії (фаза запального інфільтрату, серозного запалення). При відсутності позитивної динаміки запального процесу (площа запалення не зменшується, зберігається больовий синдром, температура тіла не знижується) слід схилитися до оперативного втручання. Внаслідок ожиріння відбуваються помітні зміни в імунологічному стані хворих, порушується імунна відповідь на збудника. Це спонукає до активного пошуку нових методів діагностики та лікування гнійно-некротичних процесів у осіб з ожирінням [47].

Для оптимізації лікувальної тактики Хіміч С.Д. було проведено дослідження за участю 102 хворих з ожирінням, які були розподілені на чотири групи за ступенем ожиріння: ІМТ – до 29,9 кг/м², ІМТ – 30-34,9 кг/м², ІМТ – 35-39,9 кг/м², ІМТ > 40 кг/м². Лікування хворих проводилось за традиційними схемами з додаванням нових методів і препаратів: антимікробний дренаж авторської розробки, місцеве застосування антибіотика тиротрицину, який має високу активність відносно найбільш поширеної гнійної мікрофлори. За попередніми результатами дослідження можна виділити декілька особливостей розвитку гнійно-некротичних процесів у осіб з ожирінням. Зі збільшенням ступеня ожиріння зростає бактеріальне обсіменіння шкіри, що є однією з важливих передумов розвитку гнійних захворювань м'яких тканин. У хворих із III стадією ожиріння часто реєстрували поєднання кількох фаз ранового процесу, коли в одному куті рани спостерігалася наявність грануляцій, а в другому – помірне гнійне виділення. У цьому випадку необхідно було одночасно лікувати різні фази ранового процесу різними препаратами в різних ділянках рани [48].

Зі збільшенням маси тіла біопроникність антибіотика для вогню знижується, тому традиційне внутрішньо м'язове введення препарату виявилось неефективним. Перебіг гнійно-некротичних процесів у людей з крайніми формами ожиріння часто мав замаскований характер зі стертою клінічною картиною та зменшенням больового синдрому. Більшість гнійно-некротичних процесів у хворих на ожиріння характеризуються більш широким і дифузним характером порівняно з особами з нормальною і надмірною масою тіла. Враховуючи вище зазначені особливості, стратегія тактики лікування гострих гнійних захворювань м'яких тканин у осіб з ожирінням повинна передбачати повний доступ, ревізію та дренування абсцесу. Новим напрямком є застосування пробіотиків з антибактеріальною та імуномодельною дією. Місцеве застосування антибіотиків дає змогу значно швидше очистити рану від гнійно-некротичних тканин у перші 3-4 дні лікування порівняно з традиційним застосуванням антисептиків. Слід зазначити, що для топічної діагностики уражень при важких гнійно-септичних захворюваннях у пацієнтів із ожирінням доцільно ширше використовувати комп'ютерну томографію [48].

Профілактичне застосування антибіотиків при ожирінні також має свої особливості. Сам факт ожиріння у хірургічних хворих є одним із ризиків розвитку гнійно-септичних ускладнень у післяопераційному періоді. Відомо, що після операційні інфекційні ускладнення частіше зустрічаються у людей з ожирінням порівняно з людьми з нормальною масою тіла. Антибіотикопрофілактика є стандартним підходом і важливим фактором запобігання розвитку післяопераційної хірургічної інфекції. Метою профілактики є забезпечення належної концентрації препарату під час операції від моменту розрізу до закриття рани. Вирішальне значення має час призначення антибіотиків. Рекомендується вводити препарат за 30-60 хвилин (або 120 хвилин для ванкоміцину) до розрізу шкіри (препаратами вибору є цефалоспорини II покоління). Як зазначалося вище, ожиріння є незалежним фактором ризику виникнення інфекційних ускладнень з боку

післяопераційної рани, і цей фактор ризику зберігається навіть попри антибіотикопрофілактику, особливо у пацієнтів, які перенесли колоректальну хірургію (ризик післяопераційної інфекції в 2,5-5 разів вищий у пацієнти з ожирінням). Ймовірно, це пов'язано зі змінами у фармакокінетиці антибіотиків і розподілі в тканинах (субтерапевтичні концентрації антибіотиків у тканинах корелюють із збільшенням частоти післяопераційних інфекцій). Основою профілактики у хворих на ожиріння (особливо при лікуванні «чистих ран») є: а) бездоганне дотримання правил асептики та антисептики; б) мінімальна травма тканин з ретельним гемостазом і відповідним дренажем; в) місцеве застосування сучасних антисептиків і правильна антибіотикопрофілактика [48, 49, 50].

Проведене дослідження, у яке були включені пацієнти віком від 2 до 18 років та які отримали ≥ 3 доз внутрішньовенного ванкоміцину показало, що у дітей з надмірною вагою або ожирінням спостерігалися вищі мінімальні рівні ванкоміцину, ніж у дітей з нормальною вагою [53].

Проблема антибіотикопрофілактики хворих на ожиріння відображена в роботі M.L. Swank і співавт. «Ожиріння як фактор збільшення дози антибіотиків під час розтину Цезаря». Вчені досліджували концентрацію антибіотика цефазоліну в тканинах при призначенні профілактичної дози 3 г під час кесаревого розтину жінкам із ожирінням ($IMT > 30$ кг/м²) і порівнювали отримані дані з ефектом стандартної дози 2 г. За основу брали досягнення мінімально бажаної концентрації цефазоліну 8 мкг/мл. Також було проведено когортне дослідження впливу ожиріння на концентрацію цефазоліну в тканинах після введення 3 г антибіотика під час кесаревого розтину. Отримані дані порівнювали з концентраціями при призначенні 2 і 3 г цефазоліну, які вводили парентерально за 30-60 хвилин до початку операції. Зразки жирової тканини збирали на початку та в кінці операції. Концентрацію антибіотика визначали методом вискоєфективної рідинної хроматографії [49, 50].

Збільшення дози цефазоліну покращило можливість досягнення МІК до рекомендованих значень ≥ 8 мкг/л. У жінок із ІМТ 30-40 кг/м² спостерігалася середня концентрація цефазоліну 6,5 мкг/г (4,18-7,18) після прийому 2 г препарату проти 22,4 мкг/г (20,29-34,36) після прийому 3 г препарату. У пацієнтів із ІМТ >40 кг/м² середня концентрація цефазоліну становила 4,7 мкг/г (3,11-4,97) і 9,6 мкг/г (7,62-15,82) при введенні відповідно 2 і 3 г цефазоліну. Після введення 2 г антибіотика лише 20% пацієнтів з ІМТ 30-40 кг/м² і жоден із когорти з ІМТ >40 кг/м² не досягли МІС ≥ 8 мкг/мл. При введенні 3 г цефазоліну всі жінки з когорти ІМТ 30-40 кг/м² і 71% з когорти з ІМТ >40 кг/м² [49, 50].

Отримані дані свідчать, що при призначенні підвищеної дози цефазоліну (3 г) для профілактики інфекційних ускладнень після хірургічного втручання у жінок із ожирінням спостерігалася підвищення його концентрації в жировій тканині. Тому, при призначенні профілактичної дози цефазоліну перед операцією необхідна корекція дози відповідно до ІМТ пацієнта. Подібний підхід, ймовірно, буде корисний пацієнтам з ожирінням при проведенні оперативних втручань з приводу різних хірургічних патологій [49, 50].

Отже, ожиріння є результатом фізіологічних змін в організмі, які можуть впливати на об'єм розподілу та кліренс багатьох антибіотиків. Ступінь цих порушень є різною та залежить від характеристик пацієнта (наприклад, ступінь ожиріння на основі функції органу) та хімічних властивостей антибіотика. Отже, концентрації антибіотиків, що використовуються в стандартних дозах, можуть суттєво відрізнятися у пацієнтів із ожирінням і без ожиріння [49, 50].

Як правило, виробники ліків не надають інструкцій щодо дозування ліків від ожиріння. Наявні дані та рекомендації щодо фармакокінетики, фармакодинаміки та дозування для переважної більшості антибіотиків при ожирінні обмежені, що ускладнює практикуючим лікарям надання конкретних рекомендацій щодо дозування для пацієнтів із ожирінням.

Існують додаткові рекомендації щодо дозування аміноглікозидів, цефалоспоринів, ванкоміцину та лінезоліду. Тому наявність інформації про дозування антибіотиків при ожирінні в інструкціях до препаратів є доцільним і необхідним. На нашу думку, виробникам антибактеріальних препаратів доцільно було б включити до розділу «Спосіб застосування та дози» рекомендації щодо пацієнтів із надмірною масою тіла. Наявні дослідження свідчать про необхідність збільшення дози ряду антибіотиків, що необхідно для профілактики хірургічної інфекції у пацієнтів із ожирінням. Наявні дані слід інтерпретувати з обережністю. Наприклад, невідомо, чи можна рекомендувати результати дослідження на здорових добровольцях із ожирінням пацієнтам із ожирінням і як ступінь ожиріння впливає на інтерпретацію цих результатів [49, 50].

Якщо це можливо, постійний моніторинг коригування дози антибіотиків при ожирінні слід використовувати в поєднанні з моніторингом клінічної відповіді та токсичності препарату. Необхідні подальші дослідження в цій галузі для розробки рекомендацій щодо оптимальної дози антибіотиків при ожирінні для досягнення максимальної ефективності та безпеки лікування [49, 50].

3.3. Розробка рекомендацій щодо необхідності включення пацієнтів з надмірною вагою у клінічні дослідження

Клінічні дослідження населення з ожирінням мають велике значення для розуміння причин, наслідків та оптимальних методів лікування цього стану. Оскільки ожиріння є складною проблемою з багатьма факторами, що впливають, проведення таких досліджень дозволяє отримати важливу інформацію для подальшого розвитку лікувальних підходів.

Ось деякі типи клінічних досліджень, які можуть бути проведені населенням з ожирінням:

1. Дослідження ефективності лікування. Ці дослідження спрямовані на визначення того, які методи лікування (фармакологічні препарати, дієтотерапія, фізичні вправи, хірургічні втручання тощо) є найефективнішими для зменшення ваги та покращення стану здоров'я у людей з ожирінням.

2. Дослідження впливу на здоров'я. Ці дослідження досліджують наслідки ожиріння на різні аспекти здоров'я, такі як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, хвороби опорно-рухового апарату та інші супутні захворювання.

3. Дослідження механізмів розвитку ожиріння. Ці дослідження спрямовані на розуміння фізіологічних та генетичних механізмів, що лежать в основі розвитку ожиріння, для розробки нових підходів до лікування та профілактики.

4. Дослідження впливу на якість життя. Оцінка впливу ожиріння на якість життя та психологічний стан осіб з цим станом, а також ефективність різних методів лікування на покращення цих показників.

5. Дослідження профілактичних методів. Дослідження спрямовані на виявлення ефективних методів попередження розвитку ожиріння серед ризикових груп.

Ці дослідження вимагають співпраці між науковцями, лікарями, дієтологами та іншими фахівцями для забезпечення широкого охоплення факторів, що впливають на ожиріння та розробки ефективних стратегій лікування та профілактики цього стану.

Включення пацієнтів з надмірною вагою (включаючи ожиріння) у клінічні дослідження є дуже важливим для кращого розуміння ефективності та безпеки лікарських засобів для цієї популяції.

Ось деякі рекомендації щодо включення цієї групи пацієнтів у клінічні дослідження:

1. Оскільки надмірна вага та ожиріння стають все поширенішими проблемами у світі, включення пацієнтів з цими станами в клінічні

дослідження дозволяє краще розуміти, як лікарські засоби впливають на цю значну групу людей.

2. Пацієнти з надмірною вагою часто мають специфічні фізіологічні характеристики, що можуть впливати на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських засобів. Включення цієї групи дозволяє оцінити ефективність та безпеку препарату в контексті їх особливостей.

3. Деякі лікарські засоби можуть мати відмінну ефективність чи безпеку в залежності від ваги пацієнта. Включення пацієнтів з надмірною вагою допомагає розробити більш індивідуалізовані підходи до лікування.

4. Результати клінічних досліджень можуть сприяти розробці нових терапевтичних підходів для лікування надмірної ваги та ожиріння, що може покращити здоров'я широкої громадськості.

5. Важливо враховувати етичні аспекти включення пацієнтів з надмірною вагою у дослідження, забезпечуючи їхню конфіденційність, згоду та захист прав та безпеки учасників досліджень.

6. При проведенні досліджень важливо забезпечити належну збалансованість між групами пацієнтів за рівнем надмірної ваги та іншими характеристиками для отримання об'єктивних результатів.

Таким чином, включення пацієнтів з надмірною вагою у клінічні дослідження дозволяє отримати більш повне розуміння та оцінку ефективності та безпеки лікарських засобів для цієї значущої групи пацієнтів.

Висновки до розділу 3

1. При призначенні лікарських засобів важливо враховувати індивідуальні особливості пацієнтів з високим ІМТ, оскільки це може вплинути на їх фармакокінетику та, відповідно, на ефективність та безпеку лікування. Лікарі часто враховують ці фактори, коли призначають дози та схеми лікування для пацієнтів з високим ІМТ, а також можуть контролювати фармакокінетику, щоб забезпечити належну ефективність і безпеку препарату.

2. Вплив збільшення ІМТ на фармакокінетику конкретних препаратів може відрізнятися залежно від типу препарату, його хімічної структури та механізму дії, а також індивідуальних особливостей пацієнта.

3. Зміни у фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостях протимікробних препаратів у пацієнтів із ожирінням були задокументовані в різних дослідженнях і корегують з клінічним успіхом лікування та ризиком токсичності.

4. Слід здійснювати постійний моніторинг коригування дози антибіотиків при ожирінні в поєднанні з моніторингом клінічної відповіді та токсичності препарату.

5. Включення пацієнтів з надмірною вагою у клінічні дослідження дозволить провести якісну оцінку ефективності та безпеки лікарських засобів для цієї групи пацієнтів.

6. Розробка рекомендацій щодо необхідності включення пацієнтів з надмірною вагою у клінічні дослідження дозволить забезпечити максимальну ефективність та безпеку лікування.

ВИСНОВКИ

1. Роль клінічних досліджень зростає у зв'язку з впровадженням у практики охорони здоров'я принципів доказової медицини, але при проведенні клінічних випробувань існує багато проблем, у тому числі і відбір пацієнтів, який є дуже важливим етапом клінічного дослідження, оскільки це може спричинити неможливість проведення дослідження в цілому. Проблемі недостатнього рекрутингу у світовій літературі приділено мало уваги, а в Україні відповідних досліджень немає взагалі.

2. Ожиріння – це глобальна проблема сучасності, яка пов'язана з патофізіологічними змінами в організмі, що призводить до зміни фармакокінетичних параметрів багатьох препаратів і, відповідно, на ефективність і безпеку лікування. Саме тому, при розробці нових лікарських засобів необхідно включати в клінічні дослідження лікарських засобів популяцію пацієнтів з ожирінням.

3. Включення пацієнтів із надмірною вагою в клінічні випробування дозволить провести якісну оцінку ефективності та безпеки лікарських засобів для цієї групи пацієнтів, що потребує спеціальних методів і підходів для забезпечення високої якості дослідження.

4. Для включення пацієнтів із ожирінням у клінічні випробування важливо враховувати особливості цієї групи пацієнтів та адаптувати протоколи клінічних досліджень до їхніх потреб і можливостей. Такий підхід дозволить отримати достовірні дані щодо безпеки та ефективності препаратів для цільової аудиторії з ожирінням.

5. Розробка чітких і об'єктивних критеріїв включення та виключення для пацієнтів із ожирінням повинна включати такі параметри (антропометричні вимірювання): маса тіла, ріст, обчислення індексу маси тіла (ІМТ) та вимірювання об'єму талії, а також наявність супутніх захворювань та інші клінічні характеристики.

6. При призначенні препаратів важливо враховувати індивідуальні особливості пацієнтів з високим ІМТ, оскільки це може вплинути на їх фармакокінетику і, відповідно, на ефективність і безпеку лікування. Лікарі часто враховують ці фактори, коли призначають дози та схеми лікування для пацієнтів з високим ІМТ, а також можуть контролювати фармакокінетику, щоб забезпечити належну ефективність і безпеку препарату.

7. . Ожиріння є результатом фізіологічних змін в організмі, які можуть впливати на об'єм розподілу та кліренс багатьох лікарських засобів, у тому числі і антибіотиків. Ступінь цих порушень є різною та залежить від характеристик пацієнта (наприклад, ступеню ожиріння, функціонування органів) та хімічних властивостей антибіотика.

8. Наявність інформації про дозування антибіотиків при ожирінні в інструкціях до препаратів є доцільним і необхідним. На нашу думку, виробникам антибактеріальних препаратів доцільно було б включити до розділу «Спосіб застосування та дози» рекомендації щодо пацієнтів із надмірною масою тіла.

9. Постійний моніторинг коригування дози антибіотиків при ожирінні слід використовувати в поєднанні з моніторингом клінічної відповіді та токсичності препарату. Необхідні подальші дослідження в цій галузі для розробки рекомендацій щодо оптимальної дози антибіотиків при ожирінні для досягнення максимальної ефективності та безпеки лікування

10. Розробка рекомендацій щодо необхідності включення пацієнтів з надмірною вагою у клінічні дослідження дозволить забезпечити максимальну ефективність та безпеку лікування

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Про лікарські засоби: Закон України від 04.04.1996 р. №123/96-ВР. Відомості Верховної Ради України. URL: [zakon.rada.gov.ua/ go/123/96-вр](http://zakon.rada.gov.ua/go/123/96-вр).
2. Конституція України: Закон від 28.06.1996 № 254к/96-ВР / Офіційні відомості Верховної Ради України. URL: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/ show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80)
3. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-XII. Відомості Верховної Ради України. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.
4. Hans J. Philosophical Reflections on Experiments with Human Subjects/ Jonas Hans. Experimentation with Human Subjects / ed. by P. A. Fraund. – George Braziller Inc., 1979. P. 529.
5. Кашинцева О. Ю. Правовий статус людини в біомедичному експерименті: людина чи «animalofnecessity». Право України. 2020. № 2. С. 114–120.
6. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. № 690. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>
7. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. URL: [http://www.dec.gov.ua/index.php/ ua/homes/111-golovna/469-informatsijna-dovidka-shchodo-provedennya-klinichnikh-viprobuvan-likarskikh-zasobiv-v-ukrajini](http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/homes/111-golovna/469-informatsijna-dovidka-shchodo-provedennya-klinichnikh-viprobuvan-likarskikh-zasobiv-v-ukrajini).
8. Гулевська Г. Ю., Сергєєва С. М. Біоетика та права людини: міжнародно-правовий аспект. Форум права. 2021. № 3. С. 196–200.
9. Лікарські засоби. Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів при замінах у процесі їх виробництва (ICH Q5E). URL: http://www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/biosimilars/nast_bio2.pdf.

10. Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good Clinical Practice ICH E6 (R2) ICH Consensus Guideline. ISO 14155:2011.

11. Про зближення законів, правил і адміністративних норм держав членів щодо виконання належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських препаратів для застосування у людини: Директива 2001/20/ЄС Європейського Парламенту і Ради від 04.04.2001 р. URL: https://labmgmu.ru/clrs_order/obshhie-polozheniya/reglamentiruyushhie-dokumenty/prochee/direktiva-2001-20-es-evropejskogo-parlamenta-i-soveta-ot-4-aprelya-2001-goda/

12. Постанова Кабінету Міністрів України «Про внесення змін до порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів» від 18.03.2015р. № 125. Відомості Верховної Ради України. URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/125-2015-%D0%BF/print1397806333029811>

13. Гельсінська Декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження. Відомості Верховної Ради України. URL: zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005

14. Лур'є Д. А. Правова природа інформованої згоди на участь у клінічному дослідженні. Часопис цивілістики. Одеса. 2018. Вип. 29. С. 42–48.

15. Пасько М. І. Особливості надання медичної допомоги та медичної послуги в умовах формування ринку медичних послуг. Глобальні та національні проблеми економіки. 2017. № 15. С. 117–121.

16. Wienroth M., Caffrey L., Wolfe C., McKevitt C. Patient-initiated recruitment for clinical research: Evaluation of an outpatient letter research statement. Health Expect. 2018 Apr; 21(2): 494–500. Published online 2017 Nov 22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5867329/>.

17. Rahman S. et al. Physician participation in clinical research and trials: issues and approaches. D'Souza Adv Med Educ Pract. 2021; 2: 85–93. Published online 2011 Mar 7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3661249/>.
18. Department of Health. Clinical Research Report: Pharmaceutical Industry Competitive Task Force (PICTF) 2002. URL: <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/pictf/clinicalresearch.htm>.
19. Outcome Health Introduces Clinical Trial Solution to Boost Patient Recruitment. PR News Wire URL: <https://www.prnewswire.com/newsreleases/outcome-health-introduces-clinical-trial-solution-to-boost-patientrecruitment-300395346.html>
20. Narender D., Nidhi B. Patient Recruitment and Retention Strategy in Clinical Trials: Data-driven and Evidence-based Approach. URL: http://www.hcltech.com/sites/default/files/patient_recruitment_and_retention_strategy_in_clinical_trials.pdf.
21. Smith AD, Manna DR. E-recruitment of patients for clinical trials. Int J Electron Healthc. 2015;1(4):413-426. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18048227/>.
22. Stuardi T., Cox H., Torgerson D. Database recruitment: a solution to poor recruitment in randomized trials?, Family Practice, Volume 28, Issue 3, June 2021, Pages 329–333. URL: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmqa108>.
23. Maeseneer JM, Van Driel ML, Green LA, Van Weel C. The need for research in primary care. Lancet. 2013. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(03\)14576-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)14576-X/fulltext).
24. Torgerson D, Torgerson C. Designing and Running Randomised Trials in Health and the Social Sciences, 2018, Houndmills, England: Macmillan.
25. Patel M, Doku V, Tennakoon L. Challenges in recruitment of research participants, Adv Psychiatr Treat, 2013, vol. 9, pages 229-238. URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/advances-in->

[psychiatrictreatment/article/challenges-in-recruitment-of-researchparticipants/F0F19F5A888AD6382D55797F605B6099/core-reader](https://doi.org/10.1093/fampra/cmp037).

26. Bower P. et al. Improving recruitment to health research in primary care, *Family Practice*, Volume 26, Issue 5, October 2019, Pages 391–397 URL: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmp037>.

27. Fogel D. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemp Clin Trials Commun.* 2018 Sep; 11: 156–164. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092479/>.

28. Thoma A. et al. How to optimize patient recruitment. 2020 Jun; 53(3): 205–210. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2878987/>.

29. Rahman S. et al. Physician participation in clinical research and trials: issues and approaches. *D’Souza Adv Med Educ Pract.* 2021; 2: 85–93. Published online 2011 Mar 7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3661249/>.

30. Watson JM, Torgerson DJ. Increasing recruitment to randomised trials: a review of randomised controlled trials. *BMC Med Res Methodol.* 2016 Jul 19; 6(0):34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1559709/>.

31. Linden H et al. Attitudes toward participation in breast cancer randomized clinical trials in the African American community: a focus group study URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3908682/>.

32. Puffer S, Torgerson D. Recruitment difficulties in Randomised Controlled Trials. *ControlledClinicalTrials.* 2023;24 : S214–15.

33. Bower P., Wilson S., Mathers N., Short report: How often do UK primary care trials face recruitment delays? *Family Practice*, Volume 24, Issue 6, December 2017, Pages 601–603. URL: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmm051>.

34. McDonald A. et al. What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials.* 2016; 7: 9. Published online 2006 Apr 7. URL: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc1475627>.

35. Feller S. One in Four Cancer Trials Fails to Enroll Enough Participants. 2015.URL: https://www.upi.com/Health_News/2015/12/30/One-in-four-cancer-trials-fails-to-enroll-enough-participants/2611451485504/.

36. Comis R, Miller J, Aldige C, Krebs L, Stoval E. Public attitudes toward participation in cancer clinical trials. J Clin Oncol. 2023; March; 21(5); 830-35.

URL:https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2003.02.105?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed.

37. Riley L.W. Obesity in the United States – dysbiosis from exposure to low-dose antibiotics? L.W. Riley, E. Raphael, E. Faerstein. Frontiers in Public Health, Epidemiology. 2013; 1(69): 1-8.

38. Richards G.A. Therapeutic drug monitoring: linezolid too? G.A. Richards, A.J. Brink. Critical Care. 2014, 18: 525.

39. Polso A.K. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. A.K. Polso, J.L. Lassiter, J.L. Nagel. J Clin. Pharm. Ther. 2014; 39(6): 584-608.

40. Tucker C.E. Antibiotic dosing in obesity: the search for optimum dosing strategies. C.E. Tucker, A.M. Lockwood, N.H. Nguyen. Clin. Obes. 2014; 4(6): 287-95.

41. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. M. Zoller, B. Maier, C. Hornuss et al. Crit. Care. 2014; 18: 148.

42. Хіміч С.Д. Клініко-морфологічні передумови гнійно-запальних ускладнень при гострому апендициті осіб з ожирінням. Галиц. лікар. вісн. 2022. 9. № 3. С. 276-277.

43. Broad-spectrum b-lactams in obese non-critically ill patients / M. Hites, F.S. Taccone, F. Wolff et al. Nutrition&Diabetes. 2014; 4: 1-7.

44. The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study. C. Longo, G. Bartlett, B. Macgibbon et al. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2023; 22(9): 970-6.
45. Drug Dosing in Extremes of Body Weight in critically ill patients. K. Addie, A. Bell, M. Gall et al. *UKCPA: 1st Edition (v1.0)*. 2023. 47 p.
46. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. M. Zoller, B. Maier, C. Hornuss [et al. *Crit. Care*. 2014; 18: 148.
47. Лікування гострих гнійних захворювань м'яких тканин у людей з ожирінням та цукровим діабетом / С.Д. Хіміч, О.І. Калінський, І.В. Поліщукіін. // *Медицина трансп. України*. 2022. № 2. С. 20-25.
48. Хіміч С.Д. Місцева та парентеральна антибіотикотерапія при лікуванні гнійно-некротичних уражень м'яких тканин у людей з ожирінням: традиційні підходи та їх недоліки. *Укр. мед. вісті*, 2014. Т. 11 (80-83). С. 293.
49. Інтраопераційна профілактика післяопераційних ранових ускладнень у хворих з вентральними грижами та супутнім ожирінням. Б.П. Лисенко, Р.Б. Лисенко, О.С. Осіпов і ін. *Хірургія України*. 2021. № 4 (40). С. 28-30.
50. Лавренко Д.О. Профілактика після операційних ускладнень у хворих з вентральними грижами, поєднаними з ожирінням / *Світ медицини та біології*. 2019. № 3(52). - С. 16-19.
51. National Library of Medicine / National Center for Biotechnology Information: website <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332223010727?via%3Dihub>

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А



*Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра управління та забезпечення якості у
фармації*

**МАТЕРІАЛИ**

**II науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю
«АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЯКОСТІ, МЕНЕДЖМЕНТУ І
ЕКОНОМІКИ У ФАРМАЦІЇ І ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я»
(19 січня 2024 р.)**

**MATERIALS**

**of II scientific and practical internet-conference
with international participation
«ACTUAL PROBLEMS OF QUALITY, MANAGEMENT,
AND ECONOMY IN PHARMACY AND HEALTH CARE»
(19 January 2024)**

Харків

2024

УДК 330.101:615.1

Редакційна колегія:

Головний редактор:

проф. Крутських Т.В.

Члени редакційної колегії:

проф. Посилкіна О.В., проф. Літвінова О.В.

Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій: реєстраційне свідоцтво № 589 від 11.12.2023 р.

Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я: матер. II міжнарод. наук.-практ. internet-конференції з міжнар. участю, Харків, 19 січня 2024 / ред. кол.: Т.В. Крутських, О.В. Посилкіна, О.В. Літвінова, Харків : НФаУ, 2024. – 515 с.

Actual problems of quality, management, and economy in pharmacy and health care: materials of II scientific and practical internet-conference with international participation. January 19, 2024 / ed. board. : T.V. Krutskikh, O.V. Posilkina, O.V. Litvinova, Kharkiv : NUPh, 2024. – 515 p.

Збірник містить матеріали II науково-практичної конференції, які присвячені обговоренню наукових та практичних проблем управління якістю і менеджменту в фармації і охороні здоров'я; визначенню напрямів удосконалення господарської й інноваційної діяльності підприємств (організацій, закладів) у ринковій економіці, підготовки сучасних кадрів із залученням вчених, фахівців-практиків, викладачів навчальних закладів та дослідників, докторантів, аспірантів, підприємців з України та зарубіжжя.

***Матеріали подаються мовою оригіналу
За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори***

Тимошук Г. В. Національний фармацевтичний університет, м. Харків Рефлексія як фактор формування професійної компетентності	343
Секція 9 Актуальні проблеми та перспективи розвитку фармакоекономічних і клінічних досліджень	346
Вишницька І.В., Алі Слеман Саєб Абдулрахман Одеський національний медичний університет, м. Одеса Аналіз нормативно-правового регулювання надання медичної і фармацевтичної допомоги хворим на хронічний панкреатит	346
Вишницька І.В., Яроменко А.С., Унгурян Г.В. Одеський національний медичний університет, м. Одеса Аналіз асортименту лікарських засобів вітамінів групи В	348
Герасимова О. О., Гордієнко Т. С. Національний фармацевтичний університет, м. Харків Фармакоекономічні аспекти фармакотерапії порушень з боку шлунково-кишкового тракту стимуляторами перистальтики	350
Лукашик В.В.¹, Левицька О.Р.² ¹ АТ "Галичфарм", м. Львів ² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів Дослідження призначень лікарських засобів хворим у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії	351
Немченко А.С., Коба Т.М., Веремейчик В.В. Національний фармацевтичний університет, м. Харків Аналіз сучасних медичних технологій діагностики і лікування цукрового діабету з використанням засобів безперервного моніторингу рівня цукру	354
Немченко А.С., Назаркіна В.М., Дем'яненко А.В. Національний фармацевтичний університет, м. Харків Постковідний синдром як мультидисциплінарна медико-соціальна проблема: розробка програми реабілітації	357
Прачук А., Місюрьова С.В. Національний фармацевтичний університет, м. Харків Вивчення впливу збільшення індексу маси тіла на фармакокінетику антибактеріальних препаратів	360
Пушенко С.Д., Трофімова Т.С., Ярославська С.М. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Фармацевтичні особливості застосування фентанілу при загальній анестезії у дітей	361
Щокіна К.Г. Національний фармацевтичний університет, м. Харків Дослідження протизапальних властивостей настойки трави настурції великої	363

Продовження ДОДАТКУ А

Прачук А., Місюрьова С.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Вивчення впливу збільшення індексу маси тіла на фармакокінетику
антибактеріальних препаратів**

alya.prachuk@gmail.com

Вступ. Ожиріння є глобальною проблемою, яка пов'язана з патофізіологічними змінами в організмі, що суттєво змінюють розподіл ліків (включаючи антибіотики) в організмі та зрештою впливають на їх кліренс, а отже, і на результати лікування. Приблизно кожен четвертий дорослий підпадає під класифікацію ожиріння. З 1993 року кількість людей, які страждають ожирінням, у Великої Британії зросла на 15%. Вважається, що розмір тіла та частка жиру в організмі можуть впливати на ефективність антибіотиків.

Метою дослідження стало вивчення впливу збільшення індексу маси тіла на фармакінетику антибіотика цефазоліну.

Отримані результати. Збільшення дози цефазоліну покращило можливість досягнення МІК до рекомендованих значень ≥ 8 мкг/л. У жінок із ІМТ 30-40 кг/м² спостерігалася середня концентрація цефазоліну 22,4 мкг/г після прийому 3 г препарату проти 6,5 мкг/г після прийому 2 г препарату. У пацієнтів із ІМТ >40 кг/м² середня концентрація цефазоліну становила 9,6 мкг/г і 4,7 мкг/г при введенні відповідно 3 і 2 г цефазоліну. Після введення 2 г антибіотика лише 20% пацієнтів з ІМТ 30-40 кг/м² і жоден із когорти з ІМТ >40 кг/м² не досягли МІС ≥ 8 мкг/мл. При введенні 3 г цефазоліну всі жінки з когорти ІМТ 30-40 кг/м² і 71% когорти з ІМТ >40 кг/м².

Висновки. При призначенні підвищеної дози цефазоліну (3 г) у жінок із ожирінням спостерігалася підвищення його концентрації в жировій тканині. Тому, при призначенні дози цефазоліну необхідна корекція дози відповідно до ІМТ пацієнта. Подібний підхід, ймовірно, буде корисний пацієнтам з ожирінням при проведенні оперативних втручань з приводу різних хірургічних патологій.

ДОДАТОК Б

**Національний фармацевтичний університет**

Кафедра управління та забезпечення якості у фармації

II Науково-практична internet-конференція з міжнародною участю
“Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки
у фармації і охороні здоров'я”

СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА № 164

Прачук Аліна

брав(ла) участь у роботі круглого столу “Інтеграція якості, лідерства та ефективності у
менеджменті охорони здоров'я та фармації” за програмою обсягом

6 годин / 0,2 кредита ЄКТС

19 січня 2024 року, м. Харків

Досягнуті результати навчання:

використання у професійній діяльності знань щодо сучасних підходів менеджменту якості та управління
соціально-економічними процесами в закладах охорони здоров'я та фармацевтичних організаціях, а також
формування розвитку лідерських навичок у керівників

В.о. Ректора Національного
фармацевтичного університету



Алла КОТВИЦЬКА

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
Завідувач кафедри
клінічної фармакології та
клінічної фармації

Ігор КІРЕЄВ
“ 12 ” вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧКИ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Аліни ПРАЧУК

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Вивчення необхідності включення популяції пацієнтів з ожирінням в клінічні дослідження лікарських засобів»
керівник кваліфікаційної роботи: Світлана МІСЮРЬОВА, к.фарм.н., доцент

затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2023 року № 242

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: клінічні дослідження, пацієнти з ожирінням, індекс маси тіла, вплив збільшення індексу маси тіла на фармакодинаміку та фармакокінетику лікарських засобів.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): аналіз сучасного стану та тенденції проведення клінічних досліджень в Україні та світі; огляд загальних принципів формулювання критеріїв включення/не включення в клінічні дослідження; відбір пацієнтів з надлишковою масою тіла у клінічні дослідження; проблематика дозування деяких груп лікарських засобів в людей з надмірною вагою; аналіз впливу збільшення індексу маси тіла на фармакокінетику деяких груп лікарських засобів; розробка рекомендацій щодо необхідності включення пацієнтів з надмірною вагою у клінічні дослідження.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць - 8, рисунки – 3.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1	Світлана МІСЮРЬОВА, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	12.09.2023	12.09.2023
Розділ 2	Світлана МІСЮРЬОВА, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	12.09.2023	12.09.2023
Розділ 3	Світлана МІСЮРЬОВА, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	12.09.2023	12.09.2023

7. Дата видачі завдання: «12» вересня 2023 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Аналіз літературних джерел з проблематики відбору популяції пацієнтів/здорових добровольців у клінічні дослідження	Вересень 2023 р.	виконано
2.	Дослідження особливостей залучення пацієнтів з ожирінням до клінічних випробувань лікарських засобів	Вересень – жовтень 2023 р.	виконано
3.	Дослідження необхідності включення пацієнтів з ожирінням в клінічні дослідження лікарських засобів	Жовтень 2023 р.	виконано
4.	Розробка рекомендацій щодо необхідності включення пацієнтів з надмірною вагою у клінічні дослідження	Листопад 2023 р.	виконано
5.	Обробка отриманих результатів	Листопад - грудень 2023 р.	виконано
6.	Оформлення магістерської роботи	Грудень 2023 р.	виконано

Здобувачка вищої освіти

_____ Аліна ПРАЧУК

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Світлана МІСЮРЬОВА


ВИТЯГ З НАКАЗУ № 242
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми здобуття освіти факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2024 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
1.	Прачук Аліна Віталіївна	Вивчення необхідності включення популяції пацієнтів з ожирінням в клінічні дослідження лікарських засобів	Study of the need to include the population of patients with obesity in clinical trials of medicinal products	доц. Місюрьова С. В.	проф. Мороз В. А.

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

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій  О.І. Набока

ВИСНОВОК

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

№ 125222 від « 30 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Прачук Аліни Віталіївни, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Вивчення необхідності включення популяції пацієнтів з ожирінням в клінічні дослідження лікарських засобів / Study of the need to include the population of patients with obesity in clinical trials of medicinal products», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копії).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

10%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Аліни ПРАЧУК

**на тему: «Вивчення необхідності включення популяції пацієнтів з
ожирінням в клінічні дослідження лікарських засобів»**

Актуальність теми. Клінічні дослідження - це вид наукової діяльності, без якого неможливо отримати нові ефективні та безпечні лікарські засоби. Останнім часом роль клінічних досліджень зросла у зв'язку з впровадженням у практики охорони здоров'я принципів доказової медицини. Головним з них є прийняття відповідних клінічних рішень (розробка та прийняття відповідних клінічних протоколів) щодо лікування пацієнта не на основі особистого досвіду чи експертної думки, а на основі підтверджених даних, які можна отримати з планових контрольованих клінічних випробувань.

За останні роки у всьому світі різко зросла поширеність ожиріння, як в країнах з високим рівнем життя, так і в країнах, що розвиваються. При ожирінні змінюються фармакокінетичні параметри багатьох препаратів і потребується корекція призначеної терапії. Тому, при призначенні препаратів важливо враховувати індивідуальні особливості пацієнтів з високим ІМТ, оскільки це може вплинути на їхню фармакокінетику і, відповідно, на ефективність і безпеку лікування.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати в майбутньому можна застосувати в прийнятті рішень, стосовно підвищення рекрутингу пацієнтів у клінічних дослідженнях в Україні. Більш того, дане дослідження спонукає до переосмислення сучасних підходів до організації та проведення клінічних випробувань та обґрунтовує необхідність

збільшення інформування теми клінічних досліджень серед населення та лікарів та більшого залучення сімейних лікарів у процес рекрутингу.

Оцінка роботи. У процесі виконання кваліфікаційної роботи здобувачка Аліна ПРАЧУК проявила себе здібним та сумлінним працівником, освоїла методи роботи з науковою літературою, поглибила свої теоретичні знання та здібності. Вона також набула навичок збору, систематизації, аналізу та узагальнення інформації.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота здобувачки вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Клінічні дослідження Аліни ПРАЧУК на тему: «Вивчення необхідності включення в клінічні дослідження лікарських засобів» відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт ступеня вищої освіти магістр та рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Науковий керівник _____ Світлана МІСЮРЬОВА
«05» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація**

Аліни ПРАЧУК

**на тему: «Вивчення необхідності включення популяції пацієнтів з
ожирінням в клінічні дослідження лікарських засобів»**

Актуальність теми. Кваліфікаційна робота здобувачки Аліни ПРАЧУК присвячена вирішенню актуальної проблеми – вивченню необхідності включення популяції пацієнтів з ожирінням в клінічні дослідження лікарських засобів, а також розробці рекомендацій щодо необхідності включення пацієнтів з надмірною вагою у клінічні дослідження.

Теоретичний рівень роботи. Робота написана відповідно до вимог «Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті», має структуровані розділи, послідовний і логічний зміст. Висновки сформульовані відповідно до поставлених завдань, базуються на результатах дослідження; список використаних джерел представлений сучасною літературою, в тому числі іноземною мовою.

Пропозиції автора з теми дослідження. Автор пропонує включати пацієнтів із надмірною вагою в клінічні випробування, що дозволить провести якісну оцінку ефективності та безпеки лікарських засобів для цієї групи пацієнтів, але потребує спеціальних методів і підходів для забезпечення високої якості дослідження та адаптації протоколів клінічних досліджень. Такий підхід дозволить отримати достовірні дані щодо безпеки та ефективності препаратів для цільової аудиторії з ожирінням.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати, отримані під час виконання кваліфікаційної роботи, є важливим кроком у поліпшенні процесу клінічних досліджень, зокрема - включення

пацієнтів із надмірною вагою в клінічні випробування дозволить провести якісну оцінку ефективності та безпеки лікарських засобів для цієї групи пацієнтів. Розроблені чіткі і об'єктивні критерії включення та виключення для пацієнтів із ожирінням. Доведена доцільність та необхідність наявності інформації про дозування антибактеріальних препаратів у пацієнтів із надмірною масою тіла в інструкціях, в розділі «Спосіб застосування та дози». Розроблені рекомендації щодо необхідності включення пацієнтів з надмірною вагою у клінічні дослідження дозволять забезпечити максимальну ефективність та безпеку лікування.

Недоліки роботи. В роботі виявлено деякі стилістичні та орфографічні помилки, однак вони не мають впливу на зміст, значимість та загальне позитивне сприйняття роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота являє собою закінчену, послідовну та логічно побудовану наукову працю. В цілому, за актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою та практичною цінністю кваліфікаційна робота Аліни ПРАЧУК на тему: «Вивчення необхідності включення в клінічні дослідження лікарських засобів» відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути надана до захисту до Екзаменаційної комісії, а автор заслуговує на присвоєння ступеня вищої освіти магістр.

Рецензент _____ професор Володимир МОРОЗ
«08» грудня 2023 р.

МОЗ України
Національний фармацевтичний університет

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №23

Засідання кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації

м. Харків «14» грудня 2023 р.
СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії
випускної кваліфікаційної роботи на тему: **«Вивчення необхідності включення
популяції пацієнтів з ожирінням в клінічні дослідження лікарських засобів» / «Study
of the need to include the population of patients with obesity in clinical trials of medicinal
products»**
здобувачки вищої освіти 2 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація,
освітня програма – Клінічні дослідження, заочна форма здобуття освіти, НФаУ 2024 року
випуску

Пращук Аліни Віталіївни

прізвище, ім'я та по батькові

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної
фармакології та клінічної фармації, к.фарм.н.,
доцент Місюрьова С.В.

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри клінічної
фармакології ІПКСФ, д.мед.н., професор Мороз В.А.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

Зав. кафедри, проф. І.В. Кіреєв; доц. Н.П. Безугла; доц. С.В. Місюрьова;
доц. І.А. Отрішко; доц. К.М. Ткаченко; доц. О.О. Тарасенко;
доц. О.С. Попов; ас. Т.С. Жулай; ас. К.В. Ветрова.

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

Пращук Аліни Віталіївни

прізвище, ім'я та по батькові

на тему: «Вивчення необхідності включення популяції пацієнтів з ожирінням в
клінічні дослідження лікарських засобів» / «Study of the need to include the population
of patients with obesity in clinical trials of medicinal products»

Завідувач кафедри



Ігор КІРЕЄВ

(підпис)

Секретар



Катерина ТКАЧЕНКО

(підпис)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувачка вищої освіти Аліна ПРАЧУК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Клінічні дослідження на тему: «Вивчення необхідності включення популяції пацієнтів з ожирінням в клінічні дослідження лікарських засобів»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ /Ольга НАБОКА/

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Аліна ПРАЧУК виконала кваліфікаційну роботу відповідно до чинних вимог. Здобувачкою вищої освіти у кваліфікаційній роботі було розкрито обрану тему у достатньому обсязі. Кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Світлана МІСЮРЬОВА

«05» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Аліна ПРАЧУК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
клінічної фармакології та клінічної фармації

Ігор КІРЕЄВ

«14» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 14 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Оксана МІЩЕНКО/