

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О. Г. Мелихов

**Клинические
исследования**



3-е издание, дополненное

Издательство «АТМОСФЕРА»
Москва
2013

ББК 56.612-4

М47

УДК 616-073.75+616.316

Мелихов О.Г.

М47 Клинические исследования. 3-е изд., доп. — М.:

Издательство «Атмосфера», 2013. — 200 с.

ISBN 978-5-902123-24-8

В монографии достаточно полно и вместе с тем популярно изложены основные теоретические и практические аспекты клинических исследований. Клиническое исследование – это изучение безопасности и эффективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, побочных эффектов и других особенностей действия на организм. Задача всех имеющих отношение к этому процессу специалистов – минимизировать риск, которому подвергаются участвующие в исследованиях пациенты, и получить безупречные научные данные о свойствах нового лекарственного средства.

Рассмотрены история, фазы и виды клинических исследований, вопросы планирования, проведения и контроля качества. Особое внимание уделено этическим вопросам.

Третье издание (первое издание выпущено в 2003 г., второе – в 2007 г.) дополнено сведениями о нормативных документах Российской Федерации и международных организаций, вышедших в свет в период с 2008 по 2012 г.

Для специалистов в области клинических исследований, врачей-исследователей и всех тех, кто интересуется процессом разработки новых лекарственных средств.

ISBN 978-5-902123-24-8

© О.Г. Мелихов, 2013 г.

© ООО «Издательство «Атмосфера»,
художественное оформление, 2013 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Глава 1. История клинических исследований	7
Глава 2. Фазы и виды клинических исследований	13
Глава 3. Планирование клинических исследований	25
Глава 4. Этические аспекты клинических исследований. Этические комитеты	41
Глава 5. Информированное согласие	49
Глава 6. Протокол клинического исследования	61
Глава 7. Формы для регистрации данных пациентов	71
Глава 8. Первичная медицинская документация пациентов.....	81
Глава 9. Нежелательные явления	89
Глава 10. Обращение с исследуемым препаратом.....	99
Глава 11. Мониторинг клинических исследований.....	107
Глава 12. Контрактные исследовательские организации и разработка новых лекарственных средств.....	117
Глава 13. Контроль качества клинических исследований. Аудит и инспекция	121
Глава 14. Ошибки и обман при проведении клинических исследований...	127
Глава 15. Обработка данных клинических исследований и представление результатов.....	133
Глава 16. Электронные технологии в клинических исследованиях.....	143
Глава 17. Клинические исследования в педиатрии	149
Глава 18. Быстрый набор пациентов в клинические исследования	153
Словарь терминов	157
Использованная литература	189
Предметный указатель	195

Список сокращений

- ВМА – Всемирная медицинская ассоциация
- ИРК – индивидуальная регистрационная карта
- ИС – информированное согласие
- КИО – контрактная исследовательская организация
- ФД – фармакодинамика
- ФК – фармакокинетика
- ЭК – этический комитет

- DDC – Direct Data Capture (прямой ввод данных)
- FDA – Food and Drug Administration (Управление пищевых продуктов и лекарственных средств; государственная структура США, отвечающая за качество продаваемых в стране пищевых продуктов и лекарств)
- GCP – Good Clinical Practice (Правила проведения клинических исследований)
- GMP – Good Manufacturing Practice (Правила производства лекарств)
- ICH – International Conference on Harmonization (Международная конференция по гармонизации)
- ICH GCP – ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (Международные гармонизированные трехсторонние правила проведения клинических исследований)
- IRB – Institutional Review Board (наблюдательный совет учреждения)
- RDE – Remote Data Entry (система удаленного ввода данных)
- WHO – World Health Organization (Всемирная Организация Здравоохранения – ВОЗ)

При создании лекарственного средства, к сожалению, не обойтись без научных исследований, в которых человек выступает в качестве субъекта-испытуемого. Это связано с тем, что достоверно предсказать действие новой субстанции на человеческий организм на основании экспериментов на животных невозможно. Фармакокинетика у человека отличается от фармакокинетики даже у приматов. Смоделировать патологические состояния у животных для изучения фармакодинамики трудно, а иногда и невозможно – например, когда речь идет о психиатрических заболеваниях. В последнее время активно разрабатываются компьютерные программы, симулирующие поведение нового вещества в живом организме, однако они еще очень далеки от того, чтобы результаты таких «компьютерных игр» убедительно доказывали эффективность и безопасность лекарственного средства.

Поэтому для регистрации нового препарата необходимо провести несколько десятков клинических исследований. Клиническое исследование – это изучение безопасности и/или эффективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, побочных эффектов и/или для изучения его всасывания, распределения, биотрансформации и выведения. Термины «клиническое испытание» и «клиническое исследование» являются синонимами. Врачи, проводящие клинические исследования, должны постоянно помнить о двух принципиальных моментах: а) данные, собираемые в ходе исследования, должны быть достоверными, т.е. точно отражать сделанные врачом наблюдения, и б) методы получения этих данных не должны подвергать излишнему риску участвующих в исследовании пациентов, человеческие права которых необходимо строго соблюдать.

Как начинались клинические исследования

На самых ранних этапах своего существования человечество применяло для лечения ряд простых, инстинктивных действий, характерных также для поведения высших животных. Одни действия приносили первобытному человеку пользу и облегчали его страдания, другие – были бесполезными или наносили вред. Наблюдая за результатами различных воздействий и собирая такие сведения, первобытные люди овладели целым набором лечебных средств, методов и приемов. Накопленная информация передавалась из поколения в поколение, а число используемых лечебных действий постоянно росло.

В дальнейшем от простого наблюдения человек перешел к направленному поиску новых, более эффективных методов лечения путем постановки бесчисленного количества проб и экспериментов. Однако проведение таких экспериментов не основывалось на теоретических знаниях, поэтому медицину этого периода называют эмпирической. Самым древним документом, содержащим сведения о лекарственных средствах, считают «Книгу приготовления лекарств для всех частей человеческого тела» (Китай, 3500 г. до н.э.). Тогда же возникли и проблемы проведения клинических испытаний, как нравственного, так и научного характера. Еще в древности считалось необходимым, чтобы при испытании лекарств на осужденных преступниках от них было получено согласие.

Долгое время соблюдение этических норм оставалось на совести врачей и не было определено официальными законами. Даже в XX столетии имело место немало негуманных исследований, которые дали повод называть такие клинические испытания «бесчеловечными экспериментами над людьми». Достаточно вспомнить опыты нацистских медиков над узниками концлагерей, испытания на заключенных в США, исследования у психически больных в некоторых странах Европы.

В 1932 г. общественная служба по венерическим заболеваниям США начала проведение в штате Джорджия исследования естественного течения нелеченного сифилиса у 400 чернокожих больных из бедных слоев общества. Никто из них не знал о своем участии в эксперименте. Этот ужасный опыт над людьми длился до 1972 г., хотя к этому времени уже имелись эффективные средства лечения сифилиса.

Таким образом, до недавнего времени права лиц, участвующих в медицинских исследованиях в качестве субъектов, грубо нарушались. Больные зачастую не знали о том, что являются участниками клинических испытаний. Их жизнь и безопасность подвергались излишнему риску. В современном цивилизованном мире, где правам человека уделяется столь большое внимание, такая ситуация не могла долго существовать.

Бурный рост фармацевтической индустрии в конце XIX–начале XX столетий значительно повысил актуальность изучения эффективности и безопасности новых препаратов. В первой половине XX века эти показатели оценивались не критически, базируясь, главным образом, на впечатлениях отдельных специалистов. Правительственные учреждения также не осуществляли постоянного контроля за эффективностью и безопасностью лекарств. За низкое научное качество данных, получаемых в таких «клинических исследованиях», миллионы больных расплачивались своим здоровьем и даже жизнью.

Введенные в клиническую практику в 1935 г. сульфаниламидные препараты стали первыми эффективными средствами в борьбе с инфекциями. В 1937 г. компания M.E. Massengill решила выпустить жидкую форму сульфаниламида для детей. Поскольку сульфаниламид плохо растворим в обычных растворителях, с этой целью были опробованы различные вещества, из которых наиболее подходящим оказался диэтиленгликоль. Было начато производство лекарственной формы, в состав которой входили препарат, растворитель, вода и вкусовые добавки. Изучения токсичности на животных проведено не было, исследователи ограничились оценкой органолептических свойств новой микстуры. Исследований в клинике также не проводилось, однако препарат поступил в широкую продажу. В октябре 1937 г. из Оклахомы в Food and Drug Administration (FDA, Управление пищевых продуктов и

лекарственных средств; государственная структура США, отвечающая за качество продаваемых в стране пищевых продуктов и лекарств) поступило сообщение о смерти 8 детей и 1 взрослого пациента после приема препарата. Компания M.E. Massengill разослала 1100 телеграмм, было дано предупреждение по радио и в газетах, подняты на ноги все 239 инспекторов FDA и местная полиция. Был организован поиск покупателей по адресам на рецептах. В кратчайшие сроки препарат был изъят из продажи, однако тот, который уже был продан, унес жизни 107 человек, большинство из которых были дети.

Описанная выше трагедия взбудоражила общественность и правительство США. В 1938 г. Конгресс принял закон «О пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах» – первый сравнительно всеобъемлющий закон в отношении контроля за применением лекарственных средств. В соответствии с ним ни один препарат или лекарственная форма не может поступить в продажу в Соединенных Штатах Америки без разрешения FDA. Этот закон действует до настоящего времени.

Поводом к разработке всеобъемлющих правил проведения клинических исследований послужила катастрофа с талидомидом, разыгравшаяся в 1959–1961 гг. Вначале в ФРГ, а затем в некоторых других странах возникла вспышка фокомелии («тюлень конечности») – массовое рождение детей с врожденной аномалией развития. У лиц с фокомелией – от латинского корня *foka* или *foca* (тюлень) и слова *melos* (конечность) – отмечаются дефекты трубчатых костей конечностей и формируются нормальные или рудиментарные кисти и стопы, но расположенные близко к туловищу, как у тюленей. Одновременно могут отмечаться и другие пороки развития. Спонтанно фокомелия развивается крайне редко, и большинство клиницистов до 1959 г. таких случаев не встречали. Ретроспективные исследования выявили связь между приемом снотворного талидомид во время беременности и рождением детей с аномалиями развития, но эти данные показались недостаточно убедительными. Были организованы проспективные наблюдения в женских консультациях за беременными, принимавшими талидомид, которые подтвердили, что новое средство стало причиной самой страшной трагедии в истории современной лекарственной терапии. Многие дети, рожденные с фокомелией, умерли, но часть продолжает жить с деформациями конечностей, глаз, ушных раковин, сердца и т.д. В ФРГ было зарегистрировано 10 000 детей с деформациями конечностей, из которых 5000 выжили. Всего в мире насчитывается около 10 000 таких больных.

Появление правил проведения клинических исследований. Good Clinical Practice (GCP)

Катастрофа с талидомидом заставила и общественность, и правительства понять, что производство и применение лекарственных средств должны находиться под строгим государственным контролем. Изучение эффективности и безопасности новых лекарств должно проходить стандартизованно и беспристрастно, а выводы должны основываться на объективных наблюдениях, а не на личном мнении отдельных, пусть даже ведущих в своей области специалистов. Но и сама процедура клинических исследований должна носить гуманный характер, права и интересы пациентов – субъектов клинического испытания должны быть надежно защищены.

Талидомид стал жутким уроком для человечества, заставившим постоянно думать о проблемах создания новых лекарственных средств, их апробации и применения. В 1962 г. в США под эгидой FDA был разработан и принят закон, непосредственно определяющий правила проведения клинических испытаний медицинских препаратов (Drug Amendment Act). В течение 60-х годов XX века подобные законы, устанавливающие обязательный государственный контроль над исследованиями и продажей лекарственных средств, вступили в силу во многих странах Европы. На основании уже существовавших национальных требований к качеству лекарственных препаратов и принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) сформировались и были закреплены в виде законов правила проведения клинических исследований (первая редакция Хельсинкской декларации ВМА появилась в 1964 г.). Со временем эти правила получили название Good Clinical Practice (GCP). Впервые этот термин появился в 1977 г. в США в материалах FDA. Правила проведения клинических исследований с тем же названием (GCP) были также приняты в Австралии и Японии.

Гармонизация национальных правил

Наличие в разных государствах собственных правил имело отрицательную сторону. Для официальных инстанций каждой страны стало нормой требовать данные об эффективности и безопасности для принятия решения о регистрации препарата и выдачи разрешения на его медицинское применение. Эти данные должны быть получены в результате клинических исследований, которые должны были проводиться в соответствии с национальными требованиями, установленными официальными инстанциями конкретной страны. Такая ситуация приводила к тому, что фармацевтические компании должны были повторять одни и те же исследования во многих странах. Современный большой клинический исследовательский проект может стоить миллионы, а то и десятки миллионов долларов. Кроме того, его подготовка и проведение требуют значительного времени. Десятки миллионов долларов стали тратиться на то, чтобы организовать и выполнить исследование, зачастую уже не имеющее научной новизны, а просто слегка адаптированное под законы определенной страны. Затраченные суммы влияли затем на цены нового лекарства – естественно, не в сторону их снижения. Это, в свою очередь, требовало дополнительных средств из карманов больных или, в странах с развитым медицинским страхованием, от общества в целом.

Существовало и еще одно важное соображение. Воспроизводство одних и тех же исследований удлиняло время, которое новый препарат проходил от момента его создания до появления в продаже. Иными словами, больные получали современное эффективное лекарство иногда с задержкой на год или два. Учитывая, что некоторые лекарственные средства совершают переворот в лечении того или иного заболевания, многим людям можно было бы в течение этого времени спасти здоровье и жизни. Поэтому разные страны начали процесс гармонизации и сближения законов, регулирующих порядок научных исследований лекарств. В 1989 г. скандинавские страны приняли унифицированные правила Good Clinical Trial Practice Nordic Guidelines, а в 1991 г. страны ЕЭС утвердили обязательным условием проведения исследований в странах Содружества соблюдение единых европейских правил – European Guidelines for Good Clinical Practice.

Отличаясь в разных странах по некоторым процедурным вопросам, правила клинических исследований тем не менее были схожи по своей сути. Поэтому осенью 1991 г. в Брюсселе встретились представители США, Европейского экономического сообщества и Японии. Целью этого совещания, которое впоследствии было названо 1-й Международной конференцией по гармонизации (ICH-1), было создание общих правил медицинских научных исследований. К этому времени в мире существовало три основных региона – лидера в разработке лекарственных средств: Соединенные Штаты Америки, где действовали правила Food and Drug Administration (U.S. General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs, 1977), Европейское экономическое сообщество (European Guidelines for Good Clinical Practice, имевшие в своей основе EU Recommended Basis for the Conduct of Clinical Trials, 1987) и Япония, где имели силу требования Japanese Koseisho – Министерства здравоохранения и социального обеспечения (Japanese General Considerations for the Clinical Evaluation of New Drugs, 1992). Кроме того, свои собственные законы имели Канада и Австралия. Рекомендации о принципах проведения клинических испытаний были выработаны и Всемирной организацией здравоохранения (Draft Guidelines on Good Clinical Practice, 1992 – WHO GCP).

Вслед за конференцией в Брюсселе (ICH-1, 1991) подобные совещания состоялись в Орландо, США (ICH-2, 1993 г.), Йокогаме, Япония (ICH-3, 1995 г.). Наконец 1 мая 1996 г. международная экспертная рабочая группа закончила работу над единым документом. В письме, распространенном 20 июня 1996 г. от имени экспертной группы, содержался текст документа «Международные гармонизированные трехсторонние правила Good Clinical Practice» (ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, сокращенно ICH GCP) и призыв ко всем участникам процесса гармонизации придать ему силу закона в разных странах. В 1997 г. правила ICH GCP начали действовать в США, Европейском союзе и Японии.

Однако процесс работы над ICH GCP продолжается – были проведены 4-я (Брюссель, 1997 г.) и 5-я (Сан-Диего, 2000 г.) конференции по гармонизации. В конце 2000 г. основные положения ICH GCP были зафиксированы в Директиве Европейского Союза, имеющей силу закона в странах Западной Европы. В течение этого времени в большом количестве стран, формально не входящих в регион ICH (Восточная Европа, Азия, Латинская Америка), происходил процесс гармонизации национальных правил клинических исследований, в основном на основе ICH GCP и WHO GCP. Утвержденный Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии 27 сентября 2005 г. национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005) представляет собой почти дословный перевод международных гармонизированных правил клинических исследований (ICH GCP).

Правила GCP – это свод положений, в соответствии с которыми планируются и проводятся клинические исследования, а также анализируются и сообщаются их результаты. ICH GCP содержат 9 разделов:

- введение;
- словарь терминов;
- принципы ICH GCP;
- этический комитет;
- исследователь;

-
- ❑ спонсор;
 - ❑ протокол клинического испытания и поправки к нему;
 - ❑ брошюра исследователя;
 - ❑ основные документы для проведения клинического испытания.

При следовании этим правилам полученные результаты действительно отражают реальность, а пациенты (субъекты исследования) не подвергаются необоснованному риску, соблюдаются их права и конфиденциальность личной информации. Другими словами, GCP объясняет, как получать достоверные научные данные и заботиться при этом о благополучии участников медицинских исследований.

Достоверность получаемых данных гарантируется четким разделением обязанностей сторон, участвующих в клиническом испытании (исследователь, спонсор, монитор), строгим следованием заранее утвержденному протоколу исследования, правильным ведением документации пациентов и системой контроля качества, включающей в себя мониторинг клинических испытаний, аудит и инспекцию. Защита прав субъектов исследования в ICH GCP базируется на принципах, изложенных в Хельсинкской декларации ВМА (принята на 18-й Ассамблее ВМА в Хельсинки в июне 1964 г., последняя редакция принята на 59-й Ассамблее в Сеуле в 2008 г.). Декларация требует соблюдения прав личности в ходе клинического испытания, наблюдения со стороны этических комитетов (ЭК) и получения информированного согласия (Informed Consent, ИС) от каждого пациента на участие в исследовании.

Проведение любого клинического испытания в соответствии с правилами GCP – большой труд, требующий не только напряжения интеллекта, но и определенных затрат времени, сил и средств. Но взамен это дает настоящие научные результаты, серьезную репутацию, возможность публиковать данные в ведущих международных журналах и спокойный сон.

Фазы клинических исследований

Обычно лекарственное средство проходит четыре фазы клинических испытаний (I–IV); вторая фаза делится на фазы IIa и IIb, а внутри третьей фазы выделяют фазу IIIb.

Фаза I

Первый опыт применения нового активного вещества у человека. Чаще всего исследования начинаются у добровольцев, в роли которых выступают взрослые здоровые мужчины. Главная цель исследований I фазы – решить, стоит ли продолжать работу над новым препаратом, и, если удастся, установить дозы, которые впоследствии будут использоваться у пациентов во время II фазы клинических испытаний. В ходе I фазы исследователи получают предварительные данные о безопасности препарата и делают первое описание его фармакокинетического и фармакодинамического профиля у человека.

Исследования первой фазы – это широкий спектр разнообразных медицинских экспериментов. Они могут продолжаться и тогда, когда уже начата II, а иногда и III фаза испытаний. Все фармакокинетические исследования, включая исследования биоэквивалентности, относят к I фазе.

В ходе I фазы исследуются:

- 1) безопасность, переносимость, фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика (ФД) одной дозы (в том числе определение максимально переносимой дозы);
- 2) безопасность, переносимость, ФК и ФД множественных доз;
- 3) биодоступность;
- 4) пропорциональная ФК и ФД одной дозы и множественных доз при различных путях введения;
- 5) метаболизм лекарственного средства и его взаимосвязь с массой тела;
- 6) влияние возраста, пола, пищи, функции печени и почек на ФК и ФД одной дозы и множественных доз;
- 7) лекарственные взаимодействия.

Исследования I фазы имеют общие особенности:

- 1) проходят с участием небольшого числа добровольцев, обычно в одно исследование включается от 4 до 24 человек (до 80 человек в течение всей I фазы);
- 2) в большинстве случаев каждое исследование проводится в одном центре, в отличие от многоцентровых испытаний, которые проводятся по единому протоколу одновременно в нескольких исследовательских центрах;

-
- 3) каждое исследование длится несколько дней, редко – несколько недель или месяцев;
 - 4) состояние здоровья субъектов исследования тщательно контролируется медицинским персоналом; обычно добровольцы находятся под круглосуточным наблюдением.

Иногда повышенная токсичность препарата (например, для лечения рака или СПИДа) делает проведение таких исследований у здоровых добровольцев неэтичным. Тогда они проводятся с участием пациентов, страдающих соответствующим заболеванием. Обычно эти нетерапевтические биомедицинские исследования проходят в специализированных учреждениях или исследовательских подразделениях, в которых работает соответственно обученный персонал и которые оснащены необходимым оборудованием.

Фаза IIa

Это первый опыт применения у пациентов с заболеванием, для лечения которого предполагается использовать препарат. Иногда их называют терапевтическими пилотными исследованиями (pilot studies), так как полученные в них результаты обеспечивают оптимальное планирование более обширных и дорогих базовых, или «опорных» (pivotal), исследований фазы IIb. В ходе этой фазы необходимо убедиться в активности исследуемого вещества для лечения конкретного заболевания, оценить краткосрочную безопасность, правильно установить популяцию пациентов, режим дозирования, выяснить зависимость эффекта от дозы, определить критерии оценки эффективности и т.д. Исследования проводятся с участием ограниченного числа пациентов (100–300), за которыми осуществляется тщательное наблюдение, иногда в условиях стационара.

Фаза IIb

Более обширные исследования у пациентов с заболеванием, которое является основным предполагаемым показанием к назначению нового лекарственного средства (для лечения, диагностики или профилактики). Главная цель – привести убедительные доказательства эффективности и безопасности нового препарата. Результаты этих базовых исследований (pivotal trials) служат основой для планирования исследований III фазы и в значительной степени влияют на решение о регистрации.

Многие считают исследования II фазы наиболее критическим моментом в создании нового лекарства.

Фаза III

Многоцентровые испытания с участием больших и, по возможности, разнообразных групп пациентов (в среднем 1000–3000 человек). В последнее время появился термин «мегаисследования» (megatrials), в которых может принимать участие свыше 10 000 пациентов. Исследования III фазы проводятся с целью получить дополнительные данные о безопасности и эффективности различных форм препарата. В ходе III фазы исследуются характер и профиль наиболее частых нежелательных лекарственных реакций, изучаются клинически значимые лекарственные взаимодействия, влияние возраста, сопутствующих патологий и т.д. Чаще всего клинические испытания этой фазы планируются как двойные слепые контроли-

руемые рандомизированные исследования. Условия исследований максимально приближены к обычной медицинской практике. Данные, полученные в клинических испытаниях III фазы, являются основой для создания инструкции по применению препарата и важным фактором для принятия официальными инстанциями решения о регистрации лекарственного средства и возможности его медицинского использования.

Выделяют фазу IIIb клинических испытаний, к которой относят исследования, проходящие в период от подачи материалов для регистрации препарата в официальные инстанции до момента регистрации и получения разрешения на медицинское применение. Такие исследования проводятся для того, чтобы получить некоторые дополнительные сведения о препарате, оценить качество жизни, перспективы препарата на рынке и т.д.

Фаза IV

Исследования проводятся после начала продажи препарата с целью получить более подробную информацию о безопасности и эффективности, о различных лекарственных формах и дозах, проследить длительное применение у разных групп пациентов и при наличии факторов риска и т.д. и, таким образом, более полно оценить всю стратегию применения лекарственного средства. Так как в исследованиях принимает участие большое число пациентов, это позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся нежелательные явления. Испытания IV фазы требуют соблюдения тех же условий, что и для предрегистрационных исследований (как минимум наличия протокола).

Существует понятие послерегистрационного (постмаркетингового) наблюдения (postmarketing surveillance). Эти так называемые неинтервенционные исследования проходят в условиях, максимально близких к условиям обычной медицинской практики. Изучаемое лекарственное средство назначается врачом в соответствии с инструкцией по применению, одобренной официальными инстанциями. Основной принцип неинтервенционных исследований – вначале врач назначает пациенту препарат, потому что он показан данному больному, независимо от факта проведения какого-либо исследования, и только потом за состоянием здоровья пациента и особенностями применения лекарственного средства начинают наблюдать в рамках научного проекта.

Клинические испытания, которые проводятся после регистрации препарата, но в которых изучаются новые незарегистрированные показания или методы назначения этого лекарственного средства, проводятся по тем же правилам, что и исследования нового лекарственного средства, т.е. считаются исследованиями ранних фаз.

Дизайн исследования (study design)

Это сложное понятие включает в себя целый комплекс определений, которые мы рассмотрим далее. Дизайн – это схема, шаблон, общий план исследования, его организационный каркас. Ни один из видов дизайна априори не имеет преимуществ перед другими, все зависит от задач конкретного исследования. Правильный выбор дизайна определяет успех всего клинического испытания.

Наблюдение и эксперимент

В исследовании-наблюдении (observational studies) исследователь не вмешивается в события – он со стороны анализирует их естественное течение. Например, выбираются две группы людей, одна из которых имеет факторы риска, а другая нет. В течение определенного времени, без всякого вмешательства, оценивается частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в той и другой группе.

В исследовании-эксперименте исследователь активно вмешивается в события, например назначает определенное лечение двум группам пациентов и анализирует результаты. Большинство клинических испытаний относится к экспериментальным исследованиям.

Ретроспективные (retrospective) и проспективные (prospective) исследования

В ретроспективных исследованиях оцениваются события, которые уже произошли. Например, выбираются истории болезни пациентов, перенесших инфаркт, затем выделяются группы получавших и не получавших какой-либо препарат в раннем периоде после инфаркта и анализируется смертность в той и другой группе.

В проспективных исследованиях вначале составляется план исследования и определяется порядок сбора и обработки данных, и только после этого проводится исследование и анализируются наступающие события. Например, принимается решение отбирать подходящих больных с инфарктом миокарда и части из них назначать новый препарат, а затем сравнить смертность между группами, получавшими и не получавшими лечение.

Почти все клинические исследования, проходящие в настоящее время, являются проспективными исследованиями. Ретроспективное исследование должно проводиться только если по каким-либо причинам невозможно провести проспективное. Это связано с тем, что слишком много факторов может негативно повлиять на достоверность результатов ретроспективного исследования: отсутствие систематизированного, заранее спланированного подхода к распределению пациентов между группами; возможность того, что исход в каждом конкретном случае мог зависеть от дополнительных факторов, о которых уже невозможно узнать или которые невозможно проанализировать ретроспективно; очень трудно проверить, корректно ли выполнялись в свое время необходимые обследования и измерения у данного пациента и т.д. Поэтому, несмотря на большую стоимость, продолжительность и сложность, исследования должны быть проспективными – это плата за достоверность и качество получаемых данных.

Исследования методом «поперечного среза» (cross-sectional studies) и продленные исследования (longitudinal studies)

В исследованиях «поперечного среза» каждый участник обследуется только один раз. Например, у пациентов с фактором риска анализируется наличие какого-либо заболевания. В типичных исследованиях «поперечного среза» пациенты однократно заполняют различного рода вопросники.

В продленных исследованиях участники обследуются более одного раза, т.е. каждый субъект наблюдается на протяжении определенного периода времени.

Большинство клинических испытаний относятся к продленным исследованиям и иногда длятся много лет. Классический пример – знаменитое Фремингемское исследование (Framingham study).

Несравнительные (non-comparative) и сравнительные (comparative) исследования

В несравнительных клинических испытаниях исследуемое лечение ни с чем не сравнивается. При этом либо используются методы описательной статистики, констатирующие наблюдения (например, «в конце лечения исследуемым препаратом снижение артериального давления до нормальных величин произошло у X пациентов из общего числа Y включенных в исследование, что составляет $Z\%$ от Y), либо анализируется динамика какого-либо критерия в одной группе пациентов (например, «в начале лечения исследуемым препаратом среднее значение диастолического артериального давления составляло X мм рт. ст., в конце лечения – Y мм рт. ст.; снижение артериального давления было достоверным с вероятностью $p < Z$ »).

В сравнительных клинических испытаниях исследуемый препарат сравнивается с другим активным веществом или плацебо.

Контролируемые (controlled) исследования

Термин «контролируемые исследования» имеет два значения. В широком смысле это исследования, проводимые в точном соответствии с тщательно спланированным протоколом и под контролем монитора, ЭК и официальных инстанций.

В контексте этой главы большее значение имеет другое, «узкое» значение, в соответствии с которым исследование называют контролируемым, когда исследуемый препарат сравнивается с лечением, имеющим уже известную эффективность и переносимость (контролем). Например, сравнение двух ранее не исследованных доз нового препарата в двух параллельных группах нельзя в этом смысле отнести к контролируемым исследованиям, так как неизвестны эффективность и переносимость обоих методов лечения, а сравнение более высокой дозы препарата с дозой, уже хорошо исследованной у этой группы пациентов, можно. Кроме того, бывают плацебоконтролируемые исследования.

Одна, две и более групп пациентов

В исследовании с одной группой пациентов все участники получают одну и ту же терапию. Если установлены критерии для изменения терапии при определенных условиях, то в конце исследования одна группа может оказаться разбитой на две и более. Например, вначале все участники получают одинаковое антигипертензивное лечение. Через 2 нед проводится повторное обследование, и часть пациентов с нормальными значениями артериального давления продолжает получать эту же терапию, а части пациентов, у которых контроль над АД не достигнут, доза исследуемого препарата увеличивается.

Для исследований с участием двух групп пациентов наиболее распространены параллельный и перекрестный виды дизайна. В параллельном (parallel) исследовании первая группа пациентов от начала и до конца исследования получает одну терапию (например, препарат А), а вторая группа – другую терапию (препарат Б). При перекрестном (crossover) исследовании каждая группа получает в разное

время оба вида терапии, например первая группа пациентов вначале получает препарат А, затем препарат Б, а вторая группа – вначале препарат Б, затем препарат А.

Каждый из этих двух видов дизайна имеет свои преимущества и недостатки.

Преимущества параллельного дизайна перед перекрестным:

- 1)** параллельное исследование можно закончить быстрее, так как в каждой группе будет всего один период лечения;
- 2)** качество данных параллельного исследования более «устойчиво» к нарушениям протокола, например к пропускам пациентами визитов, их выбыванию из испытания, к неполным данным для какого-нибудь пациента и т.д.;
- 3)** перекрестный дизайн может быть использован только у пациентов со стабильным длительным течением заболевания, так как их состояние должно быть примерно одинаковым перед началом обоих периодов лечения;
- 4)** при параллельном исследовании отсутствует влияние предшествующей терапии (carryover effect), т.е. когда лечение первым препаратом влияет на результаты лечения вторым препаратом.

Недостатки параллельного дизайна по сравнению с перекрестным:

- 1)** для проведения параллельного исследования требуется большее число пациентов, чем для перекрестного;
- 2)** параллельный дизайн предполагает большую вариабельность данных, так как разные пациенты получают разную терапию, а при перекрестном один и тот же пациент получает оба вида лечения. Для уменьшения влияния предшествующей терапии в перекрестных исследованиях между периодами лечения различными препаратами обычно существует отмывочный период (wash-out period). В течение этого периода пациенты не получают никакой терапии, и их состояние приближается к исходному; кроме того, удается избежать возможных лекарственных взаимодействий между исследуемыми препаратами. Иногда отмывочный период бывает в начале исследования, чтобы максимально уменьшить эффекты предшествующего лечения, и, реже, в конце исследования. Отмывочный период в конце исследования вводится для того, чтобы оценить состояние пациента через некоторое время после окончания приема исследуемого препарата, или для того, чтобы не возникло лекарственных взаимодействий между исследуемым препаратом и последующим «обычным лечением».

Кроме того, существует понятие «вводный период» (run-in period). В течение вводного периода в начале клинического испытания пациенты могут:

- 1)** не получать никакого лечения (в этом случае понятие «вводный период» соответствует понятию «отмывочный период»);
- 2)** находиться на диете;
- 3)** принимать плацебо; в конце вводного периода исследователь проверяет правильность и аккуратность приема препарата пациентом и на основании этого делает вывод, подходит ли он для продолжения участия в исследовании;
- 4)** получать активную терапию; при завершении вводного периода в зависимости от результатов терапии принимается решение о распределении пациента в какую-либо из трех групп, одна из которых должна принимать ту же дозу

Метод латинских квадратов

Группы пациентов	Периоды лечения			
	1	2	3	4
I	Препарат А	Препарат В	Препарат С	Препарат D
II	Препарат В	Препарат D	Препарат А	Препарат С
III	Препарат С	Препарат А	Препарат D	Препарат В
IV	Препарат D	Препарат С	Препарат В	Препарат А

исследуемого препарата, другая – более высокую либо комбинацию с другим препаратом, а третья – более низкую.

Отмывочные и вводные периоды, особенно при перекрестном дизайне, значительно удлиняют сроки проведения исследования, но в то же время они необходимы по причинам, описанным выше. Возможность применения не только при стабильно текущих заболеваниях, отсутствие влияния предшествующей терапии и, что крайне важно в современной борьбе за рынок, быстрота выполнения являются существенными преимуществами параллельных исследований. Поэтому большинство проводимых в настоящее время клинических испытаний имеет параллельный дизайн.

Иногда в одном исследовании могут встречаться самые разнообразные комбинации параллельного и перекрестного дизайна. Кроме того, существует большое число других дизайнов (парный, последовательный, «игра на лидера» и т.д.), но они встречаются относительно редко, и мы не будем на них останавливаться.

При проведении исследования в трех и более группах наряду с описанными выше схемами иногда используется метод латинских квадратов, который можно считать разновидностью перекрестного дизайна (полный перекрестный дизайн). Он состоит в том, что число групп равно числу исследуемых препаратов, и каждая группа последовательно, в случайном порядке, получает все исследуемые препараты (таблица).

Контрольные группы

Группу сравнения в сравнительных клинических испытаниях называют контрольной группой. Контролем могут быть:

- 1) плацебо;
- 2) другое активное лечение;
- 3) отсутствие лечения; с этической точки зрения это допустимо только в том случае, если никакой другой терапии, альтернативной исследуемой, не существует;
- 4) другая доза того же препарата;
- 5) «обычное лечение» (usual care); это лечение строго не оговаривается протоколом; считается, что пациенты могут получать любую общепринятую терапию; в этом состоит отличие от группы «другое активное лечение», где сравнительная терапия четко определена протоколом;
- 6) сравнение с историческими данными этих же пациентов;
- 7) сравнение с историческими данными других пациентов.

Отношение к историческому контролю в настоящее время скептическое. В. Spilker в своей фундаментальной книге «Guide to Clinical Trials» приводит пример (с. 63), когда в 44 из 56 исследований с историческим контролем исследуемый препарат показал свое преимущество над сравнительной терапией; в то же время лишь 10 из 50 рандомизированных проспективных исследований это подтвердили. Еще один приведенный в этой же работе пример. Шесть различных видов лечения оценивались с использованием обоих методов. Исследования с историческим контролем показали, что терапия была эффективна в 84% случаев, а проспективные рандомизированные исследования тех же методов лечения продемонстрировали их эффективность лишь у 11% пациентов. Основная причина этого – невозможность полностью избежать субъективности при подборе исторической группы сравнения, что приводит к ложным выводам.

Плацебо (placebo)

Плацебо – фармацевтический продукт, не содержащий активного начала. Для сравнительных исследований плацебо по форме, цвету, вкусу, запаху, методике назначения и т.д. полностью имитирует исследуемый препарат. Данные, полученные в группе плацебо, являются фоном, который обусловлен естественным течением событий в ходе клинического испытания, без вмешательства исследуемой терапии. Оценка результатов, полученных в группе активного лечения, происходит на этом фоне.

Причины, по которым в исследования включают группу, получающую плацебо:

- 1)** контроль психологических аспектов участия в клиническом испытании. Дело в том, что «внутренняя среда» исследования, в которой находится пациент, отличается, иногда значительно, от условий будущего применения препарата в обычной медицинской практике. Эти отличия – например, процедура подписания формы ИС и осознание своего участия в научном исследовании «самого современного препарата», повышенное внимание медицинского персонала, значительное количество дополнительных обследований, необходимость часто посещать лечебное учреждение и т.д. – влияют на ответ организма пациента на проводимое лечение;
- 2)** правильная оценка частоты возникновения нежелательных явлений. Поскольку к нежелательным явлениям относят любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, происходящее в период клинического испытания, понятно, что какое-то число таких событий произойдет само собой, без связи с приемом исследуемого препарата. Предполагается, что эти «фоновые» события происходят с одинаковой частотой в обеих группах, что позволяет выделить нежелательные лекарственные реакции, действительно связанные с исследуемым препаратом;
- 3)** возможность корректно интерпретировать полученные данные и сделать правильные выводы об эффективности и безопасности лекарственного средства. Если в исследовании либо вовсе нет контрольной группы, либо между собой сравниваются два активных вещества, не существует методов, позволяющих достоверно сделать выводы о влиянии исследуемого препарата на организм, поскольку теоретически любые изменения в состоянии пациента могут быть обусловлены плацебо-эффектом.

Слепые (*blind*) исследования

В каждом современном клиническом испытании принимает участие большое число сторон: пациент, исследователь, вспомогательный персонал, монитор, статистики, группа обработки и анализа данных. Любой из участников, невольно или преднамеренно, может исказить данные и повлиять тем самым на результаты исследования. Например, пациент, знающий, что он получает активный препарат, а не плацебо, как другие участники исследования, может более настойчиво искать у себя признаки улучшения и давать «позитивную» интерпретацию настоящим или мнимым изменениям в своем состоянии. Или врач-исследователь, заведомо убежденный в преимуществах одного из сравниваемых видов лечения, может, даже подсознательно, субъективно трактовать те или иные наблюдения. Поэтому в сравнительных исследованиях как можно меньше участвующих сторон должны знать, какое лечение получает каждый конкретный пациент. Тем самым значительно снижается возможность преднамеренных искажений, а непреднамеренные распределяются между группами примерно в равной пропорции и нивелируют друг друга.

В зависимости от широты круга, находящегося в неведении относительно терапии у конкретного пациента, исследования бывают:

- 1) открытые (*open*) – врач и пациент знают, какая терапия назначена;
- 2) простые слепые (*single-blind*) – пациент не знает, какое лечение ему назначено, а исследователь располагает такой информацией;
- 3) двойные слепые (*double-blind*) – ни врач, ни пациент не знают назначенной терапии.

Иногда используются термины «тройные слепые» (*triple-blind*) и «полные слепые» исследования (*total blind*). Считается, что в тройных слепых исследованиях ни врач, ни пациент, ни те, кто организует исследование и обрабатывает данные, не знают назначенной терапии у каждого конкретного пациента. Полные слепые исследования (*total blind*) – когда в неведении относительно лечения находятся все, кто взаимодействует напрямую с пациентом, с исследователем и с данными, например рентгенологи, анализирующие рентгеновские снимки; патологоанатомы, оценивающие срезы, статистики, обобщающие результаты и т.д.; при этом все стороны не имеют информации о типе лечения до завершения анализа данных. Коды, контролирующие распределение пациентов между группами, подготавливают лица, не связанные с данным исследованием, а статистики работают с «группой А» и «группой Б» без указания получаемого лечения до той поры, пока данные не обработаны, а результаты проанализированы, проверены и приняты. Однако при современной организации исследований эти термины имеют только теоретическое значение – в современных двойных слепых исследованиях ни пациент, ни исследователь, ни монитор, ни другие участники исследования не знают, какое лечение принимает пациент, до завершения обработки данных, т.е. они являются, по сути, «полными слепыми».

В ходе двойных слепых исследований в каждом исследовательском центре находятся закрытые коды, которые в случае медицинской необходимости (например, при возникновении некоторых серьезных нежелательных явлений) могут быть вскрыты для того, чтобы определить, какую терапию получает пациент. Коды позволяют открывать информацию для каждого больного в отдельности, не нарушая процедуру слепого исследования для других пациентов.

По причинам, описанным выше, как можно большее число исследований должны быть двойными слепыми. К исключениям относятся, в частности, фармакокинетические исследования I фазы, ранние исследования II фазы, длительные исследования II и III фаз, обычно являющиеся продолжением двойных слепых исследований и направленные на сбор информации о долгосрочной эффективности и отдаленной безопасности, а также исследования, которые не могут быть двойными слепыми по этическим соображениям.

Кроме термина «слепые» (blind) существует имеющий то же значение термин «маскированные» (masked) исследования. В соответствии со сложившимися традициями он применяется, например, при проведении клинических испытаний офтальмологических препаратов. Однако в русском языке термином «маскированные» чаще всего обозначают исследования, в которых в двойной слепой манере сравниваются между собой различные лекарственные формы (dummy studies). Например, необходимо сравнить между собой внутримышечную и внутривенную формы антибиотика. Готовят четыре вида исследуемого лечения: внутривенное средство А; плацебо, имитирующее внутривенное средство А; внутримышечное средство Б; плацебо, имитирующее внутримышечное средство Б. Все пациенты получают в одно и то же время как внутримышечные, так и внутривенные инъекции: одна группа получает внутривенное средство А и плацебо, имитирующее внутримышечное средство Б, вторая – внутримышечное средство Б и плацебо, имитирующее внутривенное средство А.

Необходимость использования слепых методов можно проиллюстрировать тремя примерами, взятыми из той же книги Берта Спилкера (с. 18). Один из антидепрессантов испытывался при болезни Паркинсона в двух параллельно проходящих исследованиях, одно из которых было открытым, а другое – двойным слепым плацебоконтролируемым. В открытом исследовании 67% пациентов почувствовали улучшение, в то время как в двойном слепом только 25%.

При обобщении опыта значительного числа исследований в психиатрии выяснилось, что позитивный ответ на терапию составлял 83% в открытых исследованиях и только 25% – в контролируемых.

Группа ученых анализировала влияние цинка на гипогевзию (снижение вкусовых ощущений). В простом слепом исследовании у пациентов, у которых не наблюдалось эффекта от плацебо, наступало значительное улучшение при лечении цинком. Это натолкнуло авторов на мысль провести двойное слепое перекрестное исследование, которое показало отсутствие различий между цинком и плацебо.

Рандомизация (randomisation)

Если в сравнительном клиническом испытании участвует несколько групп, получающих различное лечение, задача организаторов исследования правильно распределить пациентов между ними. Группы должны быть эквивалентны по продолжительности и тяжести заболевания, полу, возрасту, сопутствующим состояниям, сопутствующей терапии и т.д., тогда клиническое испытание будет сбалансированным (balanced study). Если это будет не так, то сравниваемые между собой виды терапии будут применяться в различных по составу группах, т.е. по сути у разных популяций пациентов. Это не позволит корректно сравнить эффекты разных методов

лечения между собой и сделать правильные выводы. Например, если в одну из групп попадут пациенты с более тяжелым течением заболевания, эффективность лечения в этой группе может быть ниже.

Процесс распределения пациентов между исследуемыми группами, использующий элементы случайности, позволяющий добиться эквивалентности групп между собой и максимально уменьшить необъективность при получении данных, называется рандомизацией.

По словам Bradford Hill, «хорошо спланированное исследование требует, чтобы эквивалентные группы пациентов в одно и то же время получали разное лечение. <...> Эти группы формируются путем случайного распределения пациентов между ними».

Существовало и существует множество методов «случайного» распределения препаратов между пациентами – подбрасывание монеты (орел/решка), вытаскивание карты из колоды (красная/черная масть), по датам рождения (четная/нечетная) и т.д. Ни один из этих методов по целому ряду причин не дает адекватного формирования исследуемых групп. В настоящее время единственным признанным и одобренным методом рандомизации является использование компьютерных кодов. Фактически, процесс собственно рандомизации в большинстве современных двойных слепых исследований выполняется далеко от исследовательского подразделения. Специальная компьютерная программа на основании таблицы случайных чисел генерирует последовательность распределения пациентов по группам. Предположим, в исследование должно быть включено 100 пациентов, которые должны быть распределены в две группы, одна из которых должна получать препарат А, а другая – препарат Б. Компьютер генерирует рандомизационные коды на 100 пациентов. Например, первый пациент должен получать препарат А, второй – препарат Б, третий – препарат Б и т.д. Специальное подразделение фармацевтической компании, которое отвечает за подготовку препаратов для клинических испытаний, в соответствии с этими кодами расфасовывает препарат по одинаковым флаконам, помеченным разными номерами. Таким образом, во флаконе под номером 1 будет находиться препарат А, под номером 2 – препарат Б, под номером 3 – препарат Б и т.д. Эти флаконы будут переданы врачу-исследователю, который не знает и не может определить содержимое каждого флакона, так как внешне оно совершенно одинаково. Первому пришедшему к нему и подходящему для участия в исследовании пациенту врач выдаст флакон 1, второму – флакон 2 и т.д. Таким образом произойдет случайное и неподконтрольное врачу-исследователю распределение пациентов по группам.

Иногда используется так называемая центральная рандомизация, когда процесс рандомизации в ходе исследования контролируется одним рандомизационным центром. Врач получает флаконы с номерами, например, от 21 до 30. Когда он находит первого пациента, подходящего для участия в исследовании, он звонит в центр, откуда ему сообщают, что данному пациенту должен быть выдан, к примеру, флакон под номером 26. Когда появляется второй пациент, процедура повторяется и т.д.

Даже когда рандомизация выполнена надлежащим образом, все равно волею случая может сохраниться некоторая разница между исследуемыми группами. Чтобы еще больше уменьшить эту разницу, используют метод стратификации, или

стратификационной рандомизации (stratified randomisation). Например, на результат лечения может повлиять, перенес ли пациент в прошлом инфаркт миокарда. В таком случае пациенты вначале (до рандомизации) делятся на перенесших инфаркт и тех, у кого инфаркта не было. Рандомизация проводится отдельно в каждой такой группе и пропорционально делит каждую из этих групп (с инфарктом и без) на две группы сравнения (в общей сложности получается четыре группы), которым предстоит получать разную исследуемую терапию. Таким образом, разные исследуемые препараты назначаются одинаковому количеству больных, перенесших и не перенесших инфаркт, что дает эквивалентность групп по этому важному критерию.

Правила Food and Drug Administration требуют, чтобы для каждого нового препарата были проведены и успешно завершены как минимум два базовых клинических исследования (pivotal studies) его эффективности и безопасности. Помимо результатов этих исследований должна быть представлена и другая информация – например, химические свойства, особенности производства, токсикологические данные и т.д. Но основной упор делается именно на анализ эффективности и безопасности.

Однако каждая новая заявка на регистрацию препарата в США (New Drug Application) включает не 2, а в среднем от 8 до 12 базовых исследований эффективности и безопасности. И несмотря на огромную проделанную работу, значительное число заявок на регистрацию все-таки отклоняется. Основная причина для этого состоит в том, что неадекватно спланированные клинические исследования, начиная от самых ранних стадий, привели к неправильной постановке задач для последующих базовых испытаний, неадекватному выбору групп пациентов, режимов дозирования и т.д. Возможно, фармацевтической компании пришлось повторять некоторые исследования или не удалось четко поставить вопросы об эффективности и безопасности, хорошо продумать дизайн клинического испытания и получить ясные ответы.

Поэтому важно грамотно спланировать всю программу клинических исследований новой молекулы, которой предстоит стать лекарственным средством, начиная от самого первого ее применения у человека. Ошибки при разработке схем исследований на ранних фазах приведут к неправильным выводам и многократно умножатся при проведении клинических испытаний более поздних фаз, что негативно отразится на всей судьбе даже потенциально хорошего препарата.

Здесь необходимо сделать два отступления. Во-первых, не следует забывать, что применению препарата у человека предшествует огромный массив токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических исследований на животных. Качество и полнота этих исследований не в меньшей степени определяют дальнейшую судьбу молекулы. Поэтому все вышесказанное о необходимости тщательного планирования программы клинических испытаний в полной мере относится и к доклиническим исследованиям.

Во-вторых, в этой главе мы говорим только о правильном планировании исследований. Огромное значение имеет грамотное выполнение самого клинического испытания, следование требованиям протокола, корректность и честность при сборе и анализе данных. На этих важных моментах мы остановимся в следующих главах.

Современные принципы, лежащие в основе планирования любого научного исследования в области медицины, совершенно не являются каким-то «высшим знанием», доступным только узкому кругу посвященных. Не нужно быть ни профессиональным математиком, ни статистиком, чтобы понять эти принципы и использовать их как в повседневной исследовательской работе, так и при анализе научного продукта, произведенного коллегами. Естественно, без профессионалов-статистиков не обойтись – в фарминдустрии работают десятки тысяч специалистов в области медицинской статистики, которые занимаются только планированием и анализом медико-биологических исследований. Чем чаще есть возможность с ними консультироваться, тем выше будет качество исследования. Однако есть вопросы, которые статистик не может решить без помощи клинициста, поэтому принципы планирования врач должен знать хотя бы для того, чтобы грамотно поставить перед статистиком задачу.

Процесс планирования исследования обычно проходит несколько стадий. Необходимо:

- 1) сформулировать исследовательский вопрос (выдвинуть глобальную гипотезу);
- 2) определить первичную (основную) и вторичные цели исследования;
- 3) определить первичную (целевую) и вторичные переменные интереса;
- 4) установить клинически значимое различие для первичной (целевой) переменной;
- 5) выдвинуть гипотезу для первичной (целевой) переменной;
- 6) определить исследуемую популяцию;
- 7) разработать дизайн исследования;
- 8) определить мощность исследования;
- 9) рассчитать размер выборки;
- 10) установить методы, которые будут использоваться для повышения объективности выводов;
- 11) разработать план обработки данных и статистического анализа;
- 12) изложить все описанное выше в протоколе исследования.

Ошибка на любом из этих этапов может привести к тому, что время, силы и средства, затраченные на проведение исследования, окажутся выброшенными на ветер. Никакие, даже самые изощренные, математические методы не смогут выжать ответы на поставленные вопросы из малоинформативных и некорректных данных.

«Я взял двенадцать пациентов с цингой, находившихся на борту нашего корабля, когда мы были вдали от берегов. Я стремился выбрать похожие случаи, насколько это было возможно <...> я положил их в одном месте <...> все они находились на одинаковой диете. Двоим из них я назначил по четверте сидра каждый день. Двое других принимали по двадцать пять капель купороса. Двое других получали по две ложки уксуса. Двоим я назначил курс морской воды. <...> Еще двое получали по два апельсина и по одному лимону каждый день. Двое других получали мускатный орех». Так в середине XVIII века англичанин J. Lind планировал, может быть, первое клиническое исследование у больных, страдающих цингой.

К сожалению, спустя 250 лет существенная часть медицинских научных исследований планируется и анализируется «по Линду». Как отметил главный редактор Международного журнала медицинской практики С.Е. Башинский, «ряд ошибок <...> позволяет говорить о бессмысленности многих научных публикаций».

Исследовательский вопрос (research question) и цель исследования (study objective)

Перед началом исследования нужно определить, что, собственно, будет в нем изучаться. Обычно это решение какой-то медицинской проблемы, например «может ли наркомания способствовать росту числа ВИЧ-инфицированных в общей популяции?» или «как влияет препарат А на течение гипертонической болезни?». Исследовательский вопрос вытекает из определенной глобальной гипотезы, например «наркомания способствует росту числа ВИЧ-инфицированных в общей популяции» или «препарат А влияет на течение гипертонической болезни».

Хорошо поставленный исследовательский вопрос должен отвечать как минимум трем критериям:

- ❑ ответ на него можно получить в принципе («то, что мы ищем, существует»);
- ❑ полученный ответ должен вносить определенный вклад в науку; в англоязычной литературе это называется пройти «so what»-тест («то, что мы найдем, действительно кому-то нужно, кроме нас самих»); при этом исследователь не только должен быть сам убежден в важности начинаемой им работы, он должен иметь возможность аргументированно доказать это своим коллегам, официальным структурам, выдающим разрешения на проведение исследования, ЭК и самому пациенту, если речь идет о клиническом испытании;
- ❑ исследователь располагает достаточными возможностями, ресурсами, временем и т.д., чтобы получить ответ («у нас хватит сил и времени это найти»).

Парадокс заключается в том, что в реальности на многие медико-биологические вопросы нельзя получить исчерпывающий ответ. Можно получить полный и, при известной аккуратности, точный ответ на вопрос «какова средняя продолжительность госпитализации после инфаркта миокарда у пациентов кардиологического отделения нашей больницы в 2006 г.», так как вполне реально собрать необходимые данные для всех пациентов (для всей целевой популяции). Но чтобы исчерпывающе ответить на вопрос «как влияет препарат А на течение гипертонической болезни?», исследователь должен пролечить изучаемым препаратом всех страдающих этим заболеванием, что, естественно, невозможно. К счастью, существуют такие статистические методы выдвижения и проверки гипотез, использование которых при планировании позволяет перенести выводы, полученные у ограниченной части субъектов исследования, на всю популяцию в целом.

Исследовательский вопрос желательно разбить на составные части или конкретизировать. Необходимо выделить главную (основную) часть, которая позволит сформулировать основную цель исследования, а все остальные части отнести к вторичным целям. Исследование должно иметь ограниченное число вторичных целей.

Феномен интереса (phenomenon of interest), переменные (variables), исходы (outcomes), конечные точки (endpoints)

На следующем этапе планирования нужно определить, какая конкретно характеристика жизнедеятельности организма или течения заболевания (феномен инте-

реса) должна изучаться, чтобы получить возможность ответить на исследовательский вопрос и достичь целей исследования. Необходимо установить, измерение каких показателей (переменных) – пульс, артериальное давление, продолжительность пребывания в стационаре и т.д. – позволит адекватно проанализировать феномен интереса. Из числа выбранных переменных выделяется первичная (основная) целевая переменная, анализ которой должен позволить достичь основной цели исследования. Соответственно, для вторичных целей исследования определяются вторичные переменные интереса.

Если исследовательский вопрос – особенности течения гипертонической болезни, а цель исследования – изучить влияние препарата А на данное заболевание, то самой логичной, на первый взгляд, первичной (целевой) переменной является значение артериального давления. Однако для человека не всегда важны абсолютные цифры каких-либо лабораторных, инструментальных или физикальных показателей. Намного более важными являются ощутимые клинические последствия – например, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, изменение продолжительности жизни и т.д. Поэтому данные измерений и обследований и клинически значимые события разделяют. Физикальные и лабораторные параметры называют «surrogate variables» или «surrogate outcomes», что в работах на русском языке переводится как «заместительные переменные» или «заместительные исходы», а также «суррогатные переменные» и «суррогатные исходы», в то время как клинически значимые события называют клиническими исходами.

Термин «outcomes» – «исходы» – часто используется в литературе по клиническим исследованиям. На наш взгляд, наиболее близок к нему русский термин «критерии». Для определения «surrogate variables» и «surrogate outcomes» мы будем использовать термины «косвенные переменные» и «косвенные критерии».

Предполагается, что определенные изменения в лабораторных или физикальных показателях в ходе лечения (в косвенных критериях) влияют на конкретные клинические критерии (клинически значимые исходы). Например, при исследовании эффективности профилактики остеопороза косвенным критерием будет изменение плотности костей, а клинически значимым – снижение частоты переломов; при изучении эффекта холестеринснижающих препаратов косвенный критерий – снижение уровня холестерина крови, клинически значимый – снижение смертности и заболеваемости инфарктом миокарда. Преимущество косвенных переменных состоит в том, что обычно их проще и, главное, быстрее оценить, что имеет значение для сокращения времени разработки препарата. Однако они отражают только какой-то один эффект, связанный с определенным механизмом, а не состояние организма и течение заболевания в целом и поэтому, к сожалению, далеко не всегда коррелируют с клиническими исходами. Например, при лечении злокачественной опухоли увеличение продолжительности жизни может быть достигнуто с помощью механизмов, отличных от тех, которые принимаются за критерии успешного лечения (уменьшение размеров опухоли). Хотя это уменьшение, без сомнения, имеет значение само по себе, оно не может служить прямым предсказателем ожидаемого увеличения продолжительности жизни. Кроме того, изучая только косвенные переменные, практически невозможно количественно оценить соотношение «клиническая польза–риск», что является определяющей информацией для принятия решения о судьбе нового лекарственного средства. Было создано большое количест-

во классов препаратов для лечения гипертонической болезни, и многие из них от- лично снижали артериальное давление. Если бы в расчет принималось только влия- ние на эту переменную, может быть, клонидин был бы самым распространенным в мире средством для лечения этого заболевания. Клинически значимые исходы становятся основной переменной интереса во все большем числе исследований.

Кроме того, существует понятие конечной точки (endpoint). В русском языке вы- ражение «конечная точка» обозначает нечто свершившееся или законченное. На са- мом деле термином «endpoint» в литературе по клиническим исследованиям и в протоколах испытаний может обозначаться любая переменная интереса: длитель- ность периода без признаков заболевания, продолжительность жизни, гематологи- ческие параметры (любой критерий). Конечная точка также может быть как косвен- ной (достижение определенной величины показателя – например, диастолического артериального давления 100 мм рт. ст.), так и клинически значимой (смерть, ин- фаркт миокарда, инсульт).

Как уже отмечалось выше, всегда должна существовать только одна первичная (primary) или целевая (target) переменная интереса, которая определяется основ- ной целью исследования. Например, при лечении глаукомы целевая переменная интереса – внутриглазное давление (количественная переменная). При антими- кробном лечении целевой переменной интереса может быть микробиологическая эффективность (это качественная переменная – персистенция, эрадикация и т.п.).

Интересно, что цель многих исследований-наблюдений, т.е. текущих без прямо- го вмешательства исследователя в ход событий, как раз установить взаимосвязь между разными переменными, например между уровнем сахара в крови (косвен- ная переменная) и частотой развития диабетической ретинопатии (клинически значимый исход). В таком случае первая переменная носит название «предсказы- вающая переменная» (predictor variable).

При планировании исследования обычно дополнительно выбирают несколько вторичных переменных интереса, позволяющих достичь вторичных целей, а также регистрируют другую дополнительную информацию. Все собираемые данные де- лятся по типу соответствующих переменных и принимаемых ими значений на коли- чественные (continues, непрерывные) и качественные (categorical).

Количественные данные соответствуют переменным, принимающим ряд непре- рывных числовых значений, – это измерения лабораторных и физических показате- лей (уровень глюкозы, давление, рост, вес), а также другие «непрерывные» характеристики – возраст, значения аналого-визуальной шкалы и др.

Качественные данные принимают ряд дискретных значений и подразделяются на:

номинальные (nominal) – разделяющие показатель на различные по характе- ру проявления, например:

- 1) гнойная мокрота;
- 2) слизистая мокрота;
- 3) слизисто-гнойная мокрота;

упорядоченные (ordinal) – разделяющие показатель на одинаковые по ха- рактеру, но разные по степени выраженности проявления, например:

- 1) слабая боль;
- 2) умеренная боль;
- 3) сильная боль.

Измерения делятся на объективные (objective) и субъективные (subjective). Измерение, которое не зависит от персональных оценок (например, рост, вес, лабораторный результат и т.д.), является объективным. Объективные измерения и клинические исходы относят к так называемым твердым точкам. Измерение, которое зависит от индивидуальных суждений исследователя (например, оценка тяжести заболевания по шкале), называется субъективным. Субъективные измерения иногда называют «мягкими точками». Естественно, чем в большей степени выводы строятся на анализе «твердых точек», тем выше их объективность.

Количество регистрируемых показателей и частота обследований (т.е. объем собираемых данных) должны быть минимально достаточными для того, чтобы ответить на исследовательский вопрос и подтвердить либо опровергнуть выдвинутые гипотезы. Стоит еще раз подчеркнуть, что количество целей исследования должно быть ограниченным – еще никому не удавалось в ходе одного эксперимента решить все накопившиеся в этой области знаний проблемы. Более того, такое стремление напоминает погоню за двумя зайцами и практически всегда приводит к известному результату.

Клинически значимое различие (effect size), клиническая значимость (clinical significance)

Клиническая значимость – любое изменение в клиническом состоянии пациента (связанное или не связанное с лечением), которое считается важным. Иногда изменения, отмеченные в клинических исследованиях, могут быть статистически значимыми, но не быть клинически значимыми (например, изменения в каких-либо анализах крови).

Теоретически любые два препарата различаются между собой по их влиянию на течение того или иного заболевания. Вопрос в том, где проходит граница, за которой эту разницу можно не принимать в расчет («то, что мы ищем, слишком мало, чтобы его быстро найти, и слишком незначительно, чтобы быть кому-то интересным»). Допустим, препарат А снижает артериальное давление в среднем на 0,5 мм рт. ст. больше, чем препарат Б. Можно провести огромное по масштабам исследование, чтобы уловить и доказать эту разницу, однако есть ли в этом какой-то смысл? Вряд ли это будет иметь какое-то клиническое значение и служить основой для принятия решения врачом. При сравнительном исследовании препаратов необходимо предварительно установить, какая величина различия между препаратами будет считаться клинически существенной – 5, 10 или 100%. Это может определить эксперт-клиницист, а не статистик. Другими словами, при планировании исследования следует определить, какое различие в эффекте следует найти, чтобы подтвердить или опровергнуть гипотезу о том, что один препарат эффективнее или безопаснее, чем другой. Необходимо помнить, что статистическая достоверность различий – не синоним клинической значимости результатов исследования.

Гипотеза (hypothesis)

На следующем этапе планирования необходимо выдвинуть гипотезы для первичной (целевой) переменной интереса (первичная гипотеза) и для вторичных пе-

ременных интереса (вторичные гипотезы). Как пишут Hulley et al., «гипотеза – это вариант исследовательского вопроса, который предоставляет основу для оценки статистической значимости полученных наблюдений».

Иногда гипотеза выдвигается на основании результатов прошлых исследований, а иногда это так называемая чистая гипотеза, основанная на интуиции ученого-исследователя. Объем знаний, уже собранных по данной проблеме, может повлиять на то, каким будет данное исследование – подтверждающим (confirmatory) или поисковым (exploratory).

В подтверждающих исследованиях в начале исследования выдвигается четко сформулированная гипотеза («я твердо знаю, что хочу найти»). После завершения исследования она подтверждается или опровергается. Эти исследования нужны для того, чтобы окончательно подтвердить (или опровергнуть) эффективность и безопасность нового лекарственного средства. Они дают фундаментальную информацию о препарате; часть из них относится к так называемым базовым исследованиям (pivotal studies), на основании которых официальные инстанции решают вопрос о регистрации препарата по конкретным показаниям.

Обычно каждому подтверждающему предшествует целая серия поисковых исследований. Часто они проводятся для того, чтобы собрать информацию, необходимую для правильного планирования подтверждающего исследования; в таком случае их называют пилотными исследованиями (pilot studies). Их сущность не всегда сводится к простой проверке заранее выдвинутой гипотезы. Тем не менее цели и задачи каждого поискового исследования должны быть четко определены («давайте поищем именно здесь, кажется есть что-то интересное, и оно будет выглядеть примерно так»). Они тоже должны пройти «so what»-тест, иначе любое, даже самое бессмысленное исследование можно оправдать поисковыми целями.

Исследование может одновременно носить признаки как подтверждающего, так и поискового, например в нем тестируется заранее сформулированная гипотеза и в то же время собираются данные для поискового анализа («мы знаем, что хотим найти, но рассчитываем на то, что получим еще что-нибудь интересное»).

Некоторые так называемые описательные исследования (descriptive studies) могут вообще не иметь никакой гипотезы и ставить своей целью оценить распространенность какого-либо признака (например, заболеваемость хламидиозом в популяции), а не взаимосвязь нескольких переменных между собой.

Выдвинуть гипотезу несложно, намного сложнее доказать, что она верна, либо ее отвергнуть. Распространенный прием проверки гипотез, часто используемый и в медико-биологических исследованиях, – доказательство методом от противного.

Если мы хотим доказать, что препараты А и Б различаются, сначала мы проверяем так называемую нулевую гипотезу: «Между препаратами А и Б нет различий». Нулевая гипотеза H_0 является некоторым предположением о популяции, которое может быть или может не быть отвергнуто в результате проверки гипотезы. Проверка нулевой гипотезы о равенстве позволит нам сделать заключение о том, обусловлено ли наблюдаемое в клиническом исследовании различие между препаратами А и Б случайностью (например, влиянием индивидуальных различий, существующих между субъектами исследования). В результате проверки нулевой гипотезы мы получаем численное выражение вероятности равенства эффектов препаратов А и Б для всей целевой популяции больных.

Если вероятность того, что нулевая гипотеза верна, оказывается меньше 0,05 (5% – арбитражный уровень в медицине), то нулевая гипотеза отклоняется как маловероятная. Вследствие этого делается вывод, что верна противоположная ей альтернативная гипотеза. То есть если мы отвергли гипотезу, что между препаратами А и Б нет различий, значит, они различаются. Гипотеза, которую мы пытаемся подтвердить, отвергая нулевую гипотезу, называется альтернативной гипотезой H_1 .

Если мы не можем отвергнуть нулевую гипотезу, что между препаратами А и Б нет различий, это совсем не означает, что они достоверно не различаются. Просто вероятность того, что они не различаются, достаточно велика («если мы не нашли то, что искали, из этого не следует, что этого в природе не существует»).

Если мы захотим доказать, что они не различаются, мы должны будем провести дополнительный анализ (анализ терапевтической эквивалентности), где нулевой будет гипотеза о различии препаратов, а гипотеза об эквивалентности будет альтернативной.

Гипотезы делятся на односторонние и двусторонние. Ранее приведенный пример – это пример двусторонней гипотезы. Мы утверждаем, что препараты А и Б различаются, но не указываем направление их различия (какой из препаратов эффективнее и насколько). Односторонние гипотезы указывают направление различия, например «Препарат А эффективнее препарата Б как минимум на 15%».

В сравнительных клинических исследованиях, нацеленных на доказательство превосходства одного препарата над другим, правила ICH и другие документы по гармонизации статистического анализа рекомендуют использовать двусторонние гипотезы. Односторонние гипотезы рекомендуется использовать в исследованиях терапевтической эквивалентности, когда доказывается, что препарат А по эффективности как минимум такой же, как препарат Б (он может выигрывать по продолжительности приема, режиму дозирования и т.п.).

Каждое исследование должно иметь одну первичную гипотезу (для первичной, целевой переменной интереса), которая служит основой для планирования. В этом же исследовании могут тестироваться и другие (вторичные, а иногда и третичные) гипотезы, однако их не должно быть слишком много. Считается, что одно исследование должно отвечать на ограниченное число основных вопросов.

Выбор исследуемой популяции

Когда установлены переменные интереса и выдвинуты гипотезы, необходимо выбрать группу пациентов для включения в исследование.

Большинство научных вопросов относится не к какой-то ограниченной совокупности пациентов, а ко всем больным, страдающим тем или иным заболеванием. Трудно представить, чтобы фармацевтическая компания работала, например, над созданием препарата для лечения больных бронхиальной астмой, состоящих на учете в поликлинике № 5, – обычно новое лекарственное средство разрабатывается для лечения всех пациентов с данной нозологией или, по крайней мере, обширных групп, например только взрослых или только детей (целевая популяция, target population, – все пациенты, для лечения которых предполагается использовать данный препарат). Получить исчерпывающий ответ на исследовательский вопрос «эффективен ли препарат А для лечения страдающих бронхиальной астмой паци-

ентов поликлиники № 5?», в принципе, возможно – для этого необходимо включить всех этих пациентов в исследование. В таком случае исследуемая популяция (study population – пациенты, включенные в конкретное исследование) совпадет с целевой популяцией. Однако следуя таким путем, получить исчерпывающий ответ на вопрос «эффективен ли препарат А для лечения бронхиальной астмы?» в реальной жизни нельзя, так как невозможно включить в клиническое испытание всех больных астмой на свете.

Единственный выход – перенести результаты исследований у ограниченной группы больных на всю целевую популяцию. Австрийский философ Karl Popper говорил: «Несмотря на существование большого числа наблюдений в поддержку какой-либо научной теории, их никогда не будет достаточно, чтобы быть полностью убежденным в ее правильности» – не имеет значения, какое количество белых лебедей вы видели в течение жизни, это все равно не доказывает, что все лебеди белые. Тем не менее существующие статистические и методические подходы позволяют сделать такой перенос более или менее корректно – вопрос в том, как правильно выбрать исследуемую популяцию.

На первый взгляд, все довольно просто – нужно сформировать группу, которая по своим демографическим характеристикам и профилю заболевания соответствовала бы целевой популяции. Но в целевой популяции (т.е. в реальной жизни) некоторые субъекты обладают такими характеристиками, которые делают невозможным их участие в исследовании – например, являются хроническими алкоголиками; принимают большое количество других медикаментов; являются женщинами детородного возраста, не использующими никаких методов контрацепции. Эти три примера – типичные критерии исключения (exclusion criteria), наверное, для 9/10 всех исследований; они вместе с критериями включения (inclusion criteria) составляют критерии отбора пациентов (selection criteria) с целью формирования исследуемой популяции для клинического испытания.

Если исключить из участия в исследовании всех злоупотребляющих алкоголем – по причине низкой социальной ответственности и отсутствия уверенности в выполнении ими всех требований протокола; всех нуждающихся в приеме сопутствующей терапии – по причине того, что эта терапия может исказить оценку действия исследуемых препаратов; всех женщин, не использующих контрацепцию, – по причине возможного риска для плода, если женщина забеременеет в ходе исследования, – то сформируется исследуемая популяция, заведомо отличающаяся от целевой популяции. Вправе ли тогда исследователи сделать вывод о том, что «препарат А эффективен для лечения нозологии Б», или можно говорить лишь о том, что «препарат А эффективен для лечения нозологии Б у пациентов, не злоупотребляющих алкоголем и не получающих никакого сопутствующего лечения, и у женщин, применяющих адекватные методы контрацепции»? Некоторые клинические испытания имеют десятки критериев исключения, что дает возможность участвовать в них лишь одному из десяти живущих в реальном мире и страдающих данным заболеванием пациентов.

Представим себе исследование нового препарата для лечения депрессии у пожилых людей, в котором ограничено участие пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями печени – это довольно часто встречающиеся критерии исключения во многих испытаниях. Много ли будет практической пользы от

результатов такого исследования, если в обычной жизни трудно найти пожилого человека, не имеющего хотя бы одной из этих проблем?

Некоторые ограничения для исследуемой популяции являются естественными и, более того, необходимыми – например, запрещается прием препаратов, неблагоприятно взаимодействующих с исследуемым лекарственным средством. Такие критерии исключения защищают безопасность субъектов исследования.

Похожая ситуация и с критериями включения. Например, для исследования сердечной недостаточности подбираются пациенты с фракцией сердечного выброса до 38%. Можно ли на основании положительных результатов такого клинического испытания сделать вывод об эффективности препарата для лечения сердечной недостаточности вообще и рекомендовать его пациентам с фракцией выброса, допустим, 40%?

Если сделать критерии отбора очень широкими с целью максимально приблизить характеристики исследуемой популяции к характеристикам целевой популяции, истинное влияние препарата может быть «смазано» влиянием большого количества сопутствующих факторов – например, включение пациентов с легкими, средними и тяжелыми формами заболевания в одно клиническое испытание может при последующем усреднении дать неверное представление о свойствах препарата, так как пациенты с очень легкими и крайне тяжелыми формами могут вообще не реагировать на лекарство, которое высокоэффективно при заболевании средней тяжести. С другой стороны, чрезмерное ужесточение критериев отбора с целью устранить как можно больше факторов с непредсказуемым или разнонаправленным влиянием и как можно точнее выделить «чистое» действие препарата приведет к формированию искусственной популяции, которая по своим характеристикам будет так отличаться от целевой, что перенос результатов на целевую популяцию станет неправомерным.

Поэтому при определении исследуемой популяции основная задача найти разумный баланс, что является очень трудным делом – об этом свидетельствует печальный опыт большого количества исследований, не удавшихся из-за неправильно сформулированных критериев отбора. Общий подход, изложенный в «Гармонизированном руководстве по статистическим принципам в клинических исследованиях», состоит в следующем: **«На ранних фазах разработки препарата выбор пациентов для клинического испытания может строиться на основе желания максимизировать вероятность обнаружения представляющего интерес клинического эффекта, что может быть возможно только у очень узкой подгруппы из целевой популяции пациентов, страдающих заболеванием, для лечения которого может быть предназначен новый препарат. Однако в подтверждающих (confirmatory) испытаниях исследуемая популяция должна как можно точнее соответствовать целевой популяции».**

Только если исследуемая популяция достаточно точно отражала целевую, результаты такого испытания будут убедительными для официальных инстанций, принимающих решение о регистрации препарата, а также для широкого круга врачей, назначающих его в рамках обычной медицинской практики. Сформировать такую популяцию в рамках одного исследования не всегда возможно, поэтому проводится несколько испытаний, совокупность исследуемых популяций которых приблизительно соответствует целевой.

Разработка дизайна исследования

После того как определена целевая популяция, необходимо разработать дизайн исследования (см. «Фазы и виды клинических исследований»). Напомним два существенных момента:

- 1) ни один из всего многообразия применяемых в настоящее время видов дизайна не имеет заведомых преимуществ перед другими;
- 2) выбор дизайна каждого исследования должен быть обоснованным, т.е. исследователь должен сам представлять и иметь возможность объяснить другим, почему для данного испытания был выбран именно этот, а не какой-нибудь другой дизайн.

Большинство современных исследований являются проспективными сравнительными, т.е. в них присутствует контрольная группа (группы). Как пишет директор биометрической службы английской компании Axess Limited David D.V. Morgan, «мы должны сравнивать подобное с подобным. Текущий контроль всегда лучше исторического контроля, так как редко можно предсказать особенности конкретного исследования». Английский биостатистик John Lewis, работавший в официальных инстанциях Великобритании (Medicines Control Agency), отмечает, что «при некоторых показаниях все еще проводятся нерандомизированные исследования без контрольных групп, однако показания, при которых это допустимо, очень ограничены, и такие исследования нуждаются в очень серьезном обосновании».

В сравнительных исследованиях с контрольными группами наиболее часто используются параллельный и перекрестный виды дизайна. Каждый из них имеет достоинства и недостатки, однако они продолжают использоваться длительное время. Выбранный дизайн должен прокладывать оптимальный путь к ответу на исследовательский вопрос, обеспечивать правильность и полноту получаемых данных, корректность выводов и, самое главное, безопасность субъектов исследования.

История параллельного дизайна уходит в незапамятные времена. Описанное выше «исследование» у пациентов с цингой, проводившееся в XVIII веке, имело параллельный дизайн. Перекрестный дизайн предложил в 1904 г. профессор фармакологии Мичиганского университета Arthur Cushny, исследовавший снотворное действие право- и левовращающих изомеров гиосцина гидрохромата.

Необходимо определить продолжительность исследования. Она должна быть достаточной для того, чтобы получить ответ на исследовательский вопрос. Например, исследование нового препарата для улучшения когнитивных функций головного мозга, т.е. медленно прогрессирующих процессов, вряд ли можно закончить за 2–4 нед. С другой стороны, учитывая, что каждое клиническое исследование является медицинским экспериментом, несущим определенный риск для субъекта-испытуемого, продолжительность исследования не должна быть слишком большой, чтобы не подвергать пациентов или здоровых добровольцев излишнему риску.

Кроме того, требуется четко указать условия, при которых исследование должно быть остановлено (stopping rules). Это делается для того, чтобы сократить сроки его проведения, сохранив тем самым время и ресурсы. Кроме того, это делается по этическим соображениям: если исследование продемонстрирует достоинств

ва нового препарата, необходимо как можно скорее дать к нему доступ всей целевой популяции пациентов; если же исследуемое лекарство демонстрирует свою неэффективность или приводит к большому количеству нежелательных явлений, неэтично продолжать назначать его субъектам исследования. Для своевременного выявления момента наступления условий, при которых исследование должно быть остановлено, в ходе клинического испытания могут быть запланированы промежуточные анализы данных.

Методы, повышающие объективность данных

Francis Bacon в 1620 г. говорил: «Quod enim mavult homo verum est, id potius credit» – «Человек намного охотнее верит в то, что он хотел бы, чтобы было правдой». Даже самые добросовестные исследователи не всегда могут избежать непреднамеренного влияния на результаты исследований, которые они проводят. Наверное, дело в человеческой природе – как говорил Paul Simon в книге «Мост над бурными водами», «человек слышит то, что он хочет слышать, и пренебрегает остальным». Такое непреднамеренное влияние называют смещением, или систематической ошибкой (bias). Для устранения этого влияния, для формирования однородных по характеристикам контрольных групп в сравнительных исследованиях и для обеспечения правомерности применения статистических тестов применяют методы рандомизации (randomisation) и процедуры слепого исследования (blinding) (см. «Фазы и виды клинических исследований»).

Процедуру рандомизации предложил в 1920-е годы Fisher для исследований в области сельского хозяйства. Считается, что в медицине впервые процедура рандомизации была использована в 1948 г. в Великобритании в клиническом исследовании стрептомицина при лечении туберкулеза.

В основе всех методов статистического анализа лежит принцип случайной выборки. Техника моделирования случайной выборки в клинических исследованиях принципиально отличается от методов, используемых в немедицинских исследованиях (социологических исследованиях, опросах мнения и т.п.). При социологическом исследовании выборка из популяции осуществляется методом случайного отбора из подготовленных списков населения. При клинических исследованиях вместо принципа случайного отбора людей используется принцип случайного назначения препарата – рандомизацию.

Иногда исследователи неверно представляют себе суть процесса рандомизации и считают его просто методом привнесения случайности в назначение сравниваемых препаратов или случайного распределения больных по группам лечения – наверное, из-за того, что значение слова «random» – «случайный». Термин «случайность» в контексте рандомизации тесно связан со статистическим понятием «вероятность» и совсем не подразумевает какие-либо хаотичные, непредсказуемые действия.

Самая распространенная ошибка при проведении рандомизации – построение рандомизационной последовательности назначения препаратов в зависимости от каких-либо определенных факторов: четный–нечетный день недели, четный–нечетный год рождения, гласная–согласная буква в начале фамилии и т.п. Такой метод распределения относится к так называемым детерминистским методам и не является рандомизационным, так как, например, если день недели чет-

ный, то больной имеет 100%-ный шанс получить препарат А и нулевой шанс получить препарат Б, что противоречит условию равенства шансов при назначении препаратов.

Примером случайного, но не рандомизационного процесса может служить классический эксперимент по извлечению белых и черных шаров. Допустим, нам необходимо распределить 10 больных на две группы лечения: препарат А – белый шар, препарат Б – черный шар. В ящик кладут соответственно 5 черных и 5 белых шаров, встряхивают и затем начинают извлекать шары по одному, назначая препарат очередному больному в соответствии с цветом извлеченного шара. Нет сомнения, что данный процесс абсолютно случайный, но он не является рандомизацией. В тот момент, когда в ящике находится равное количество белых и черных шаров, больной имеет равный шанс получить каждый препарат. Как только мы извлекли, например, один черный шар, вероятность назначения препарата Б становится меньше, чем препарата А, так как белых шаров в ящике осталось больше. Таким образом, в процессе случайного извлечения шаров больные будут иметь разные шансы получить исследуемые препараты.

Единственный способ правильно реализовать процедуру рандомизации – подготовить список рандомизационных кодов на основании последовательности случайных чисел. Эта последовательность характеризуется тем, что любое случайное число имеет равный шанс оказаться в том или ином месте этой последовательности, независимо от предшествующего и последующего случайного числа. В настоящее время с помощью компьютерного генератора случайных чисел составлены таблицы случайных чисел. Их используют при подготовке списка рандомизационных кодов для распределения больных по группам лечения.

Термины «рандомизация» и «слепое исследование» в названии планируемой или выполненной научной работы некоторые ученые используют как некие волшебные слова, открывающие путь в «большую науку». К сожалению, далеко не всегда даже сами авторы понимают, для чего было нужно применять эти методы и как правильно их использовать. Поэтому лишь 9–15% научных статей в медицинских журналах содержат адекватное описание процесса рандомизации. Рамки этой книги не дают возможности привести подробные рекомендации по подготовке и использованию процедур рандомизации и слепого исследования. Можно только еще раз обратить внимание на их важность и настоятельно рекомендовать использовать их всегда, когда это возможно, – результаты нерандомизированных, неконтролируемых, открытых исследований могут быть приняты в расчет в очень ограниченном числе случаев и нуждаются в серьезном обосновании. С 1970-х годов по требованию Food and Drug Administration рандомизация и процедуры слепого исследования стали обязательными для сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности лекарственных средств.

Размер выборки

Главный вопрос ценности любого клинического исследования – будут ли результаты, полученные на отобранной группе больных (исследуемой популяции), справедливы для всей целевой популяции. Механический перенос заключений недопустим – если провести точно такое исследование на другой выборке (sample), получатся, может быть, мало отличающиеся, но другие цифры.

Предположим, что проведено исследование на всей целевой популяции больных и получены точные результаты, характеризующие всю целевую популяцию, – так называемые генеральные параметры. Проводя исследования на различных выборках, мы получаем локальные параметры, которые являются приблизительной оценкой генеральных. Задача статистического анализа – доказать, что результаты, полученные в ходе клинического исследования, справедливы для всей популяции больных, т.е. являются оценкой генеральных параметров.

Сколько же пациентов необходимо для оправданного переноса выводов исследования на всю целевую популяцию? В принципе, чем больше, тем лучше – чем больше выборка, тем точнее приближение. Однако чем больше больных запланировано, тем дороже исследование, длиннее его сроки, сложнее управление исследованием и анализ данных.

Итак, с одной стороны, в исследование должно быть включено достаточно большое количество больных для обеспечения достоверности выводов исследования. С другой стороны, это количество должно быть минимально достаточным как по причинам, изложенным выше, так и по этическим соображениям, если больные подвергаются действию новой экспериментальной терапии.

Рассчитать эту цифру можно с помощью математической формулы, переменными которой являются:

а) ожидаемое значение первичной (основной) переменной интереса (primary or target variable, primary or target endpoint) для одного из сравниваемых видов лечения – p_1 ;

б) ожидаемое значение первичной переменной интереса для другого из сравниваемых видов лечения – p_2 ;

в) величина ошибки первого рода (Type I error) – α ;

г) величина ошибки второго рода (Type II error) – β .

Для параллельного сравнительного исследования в двух группах количество пациентов n в каждой группе должно составлять:

$$n = \frac{p_1 \times (100 - p_1) + p_2 \times (100 - p_2)}{|p_2 - p_1|} \times f(\alpha, \beta),$$

где $f(\alpha, \beta)$ берется из специальной таблицы.

Ожидаемое значение первичной переменной интереса для сравниваемых видов лечения

Одно из самых больших разочарований, подстерегающих ученых, решивших заниматься серьезными клиническими исследованиями, состоит в том, что ожидаемый результат исследования сформулирован заранее, и их задача – подтвердить его или опровергнуть. Такой подход по увлекательности нельзя сравнить со свободным полетом научной мысли, но таковы правила игры.

Результат лечения в контрольной группе должен быть как можно более точно предположен заранее на основании результатов предыдущих клинических или эпидемиологических исследований. Возьмем для примера двойное слепое исследование, в котором оценивалась эффективность препарата антуран по сравнению с плацебо у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Главной целью исследования было оценить, обладает ли антуран клинической ценностью для снижения смертности после инфаркта миокарда. Первичной переменной интереса было количество паци-

ентов, оставшихся в живых по истечении первого года после инфаркта миокарда. На основании доступных данных было предположено, что к концу первого года из числа получающих плацебо в живых останется 90% пациентов, перенесших инфаркт.

Предсказать значение первичной переменной интереса для контрольной группы обычно несложно, так как в нее включают либо пациентов, получающих общепринятую и уже исследованную терапию, либо пациентов, не получающих активного лечения (группа плацебо), данные о которых можно найти в статистике здравоохранения. Намного сложнее предположить значение первичной переменной интереса для исследуемого препарата. Обычно для этого используют данные пилотных исследований, которые проводятся как раз с целью предсказать характеристики нового препарата для успешного планирования подтверждающих исследований. Кроме того, можно определить величину клинически значимого различия (effect size), которую предполагается найти в данном исследовании. Напомним, что это различие действительно должно быть клинически значимым – вряд ли имеет смысл затевать широкомасштабное исследование, чтобы найти, например, 0,1%-ное различие в способности снижать уровень холестерина крови. Как пишет Stuart Pocock, «необходимо определить такое минимальное клинически значимое различие, не найти которое было бы очень жаль». Некоторые могут возразить, что любая дополнительная, даже незначительная польза важна для пациента, и ей нельзя пренебрегать. Конечно, это так, но с уменьшением величины клинически значимого различия грандиозность исследования будет стремиться к бесконечности. При планировании упомянутого выше исследования было решено, что клинически значимым будет, если антуран сможет снизить смертность вдвое (т.е. 95% пациентов должны остаться в живых после первого года исследования).

Ошибки первого и второго рода

В клиническом исследовании выделяют два типа ошибок. Ошибка первого рода – риск больного, когда делается вывод о существовании различий между препаратами, а это на самом деле неверно для всей целевой популяции больных. В первую очередь, при совершении такой ошибки страдает больной, которому назначают якобы более эффективный препарат, не являющийся таковым на самом деле.

Ошибка второго рода – риск компании-производителя препарата, когда делается вывод, что между препаратами нет различий, но в действительности один из препаратов лучше другого. В данном случае наносится ущерб компании-производителю, препарат которой не был признан лучшим, хотя он в действительности таковым является. На основании понятия ошибки второго рода вводится понятие мощности (power) вывода.

Мощность – это величина, связанная с ошибкой второго рода (если $\beta = 0,2$, то мощность равна 0,8, т.е. мощность = $1 - \beta$). Мощность – это вероятность того, что если между препаратами действительно существуют различия, то они будут доказаны статистическим выводом.

В медицинских исследованиях уровень риска больного допускается не выше 5%. В статистической терминологии ошибка первого рода называется уровнем статистической значимости, выражается как вероятностная величина (в долях единицы) и обозначается как p . В описании результатов сравнительного исследования фразы «эффективность в группах лечения препаратами А и Б составила 87% vs.

67% ($p = 0,042$)» означает, что препараты А и Б достоверно различаются, и вероятность того, что исследователи ошиблись, очень мала и составляет 4,2%, что допустимо в медицине.

При планировании исследования антурана исследователи посчитали, что если упомянутая выше разница в 5% между антураном и плацебо действительно существует, то вероятность того, что она будет обнаружена как статистически значимая ($p < 0,05$), должна составлять как минимум 90%. Для этого в каждую из исследуемых групп необходимо было включить по 578 пациентов.

Все указанные выше статистические обоснования вместе с предполагаемым планом статистического анализа рекомендуется изложить в протоколе исследования и неукоснительно им следовать. Это необходимо просто для того, чтобы сделать действительно правильные выводы – как писал Robert M. Pirsig в книге «Zen and the Art of Motorcycle Maintenance» (1974), «истинная цель научного метода состоит в том, чтобы природа не подтолкнула вас к тому, чтобы вы стали думать, что знаете что-то такое, чего на самом деле не знаете».

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЭТИЧЕСКИЕ КОМИТЕТЫ

4

Медицинские эксперименты, в которых человек выступает в качестве субъекта-испытуемого, т.е. клинические исследования, являются предметом повышенного внимания со стороны общества, обеспеченного соблюдением прав человека.

Мы уже говорили в первой главе о защите прав участников исследований как одном из фундаментальных принципов GCP. В качестве примера нарушения этих прав в прошлом упоминалось об исследовании естественного течения нелеченого сифилиса у 400 чернокожих больных. Напомним, что этот эксперимент, известный как «Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male», начался в 1932 г. и продолжался до 1972 г. На протяжении 40 (!) лет больных искусственно удерживали от лечения, и это происходило в период, когда уже существовали эффективные средства для борьбы с этим заболеванием. В начале апреля 1997 г. в США в баптистской церкви одного из городов штата Алабама собрались четверо из восьми оставшихся в живых участников Tuskegee Study. Приехавший специально для встречи с ними представитель Белого дома сказал, что президент Клинтон приносит официальные извинения от имени Правительства США за государственную поддержку этого исследования.

Воспоминания об экспериментах, подобных Tuskegee Study, до сих пор порождают подозрительное отношение к клиническим испытаниям. К этой области научной деятельности привлечено постоянное внимание средств массовой информации. Так, целая серия публикаций появилась в американской прессе в конце 1990-х годов. Газета The New York Times опубликовала 29 сентября 1996 г. большую статью, в которой обсуждалось, этично ли платить добровольцам из числа студентов колледжей значительные суммы за участие в исследованиях лекарственных средств. Газета Wall Street Journal 14 ноября 1996 г. обвинила одну американскую фармацевтическую компанию в привлечении к исследованиям бездомных алкоголиков, т.е. заведомо уязвимых и социально незащищенных субъектов.

Разговоры об этике медицинских экспериментов не смолкают, хотя уже несколько десятилетий существуют этические принципы проведения исследований, которым, безусловно, следуют все крупные разработчики лекарственных средств. Впервые относительно полно и конкретно эти принципы были изложены в Хельсинкской декларации ВМА в 1964 г. В настоящее время международное сообщество выработало эффективную систему общественного и государственного контроля за соблюдением прав и интересов субъектов исследований и за этичностью планируемых клинических испытаний. Одним из основных звеньев системы общественного контроля является деятельность независимых этических комитетов.

Что такое независимый этический комитет?

По определению ICH GCP (п. 1.27), «независимый этический комитет (Independent Ethics Committee, IEC) – это независимый орган (совет или комитет, принадлежащий какому-либо учреждению, либо региональный, национальный или международный), состоящий из медиков и лиц без медицинского образования, в чьи обязанности входит гарантировать соблюдение прав субъектов исследования, их безопасность и благополучие. Этический комитет должен поддерживать уверенность общества в этих гарантиях, рассматривая протокол исследования, оценивая возможности исследователей выполнить клиническое испытание, доступные исследователю средства, а также материалы и методы, которые будут использоваться при получении ИС субъектов. Законный статус, состав, функции, порядок работы и официальные требования к деятельности этических комитетов или других подобных органов могут отличаться в разных странах, но должны позволять независимо-му этическому комитету работать в соответствии с принципами ICH GCP».

Иногда независимые ЭК называют просто этическими комитетами (Ethics Committee) или Наблюдательными советами учреждения (Institutional Review Board, IRB). Последний термин наиболее распространен в США.

В соответствии с правилами GCP, ни одно исследование не может быть начато без предварительного одобрения ЭК. Еще в 1974 г. американский Department of Health and Human Services принял так называемое «Общее правило» («Common Rule») и потребовал от всех исследователей получать одобрение IRB для каждого исследования с участием человека в качестве субъекта. В настоящее время ни одна официальная инстанция США, Западной Европы и Японии, дающая разрешение на медицинское использование нового препарата, не примет к рассмотрению результаты исследования, проведенного без санкции ЭК.

Более того, нормальной практикой для большинства цивилизованных стран является обращение к ЭК в случае любого биомедицинского исследования с участием человека в качестве субъекта, а не только для клинического испытания, спонсируемого фармацевтической компанией. Тем самым ученые оберегают себя от обвинений в недопустимых и неэтичных экспериментах и, соответственно, от возможных судебных исков. Например, во Франции исследователь, начавший клиническое испытание без одобрения ЭК, может быть приговорен к тюремному заключению на срок от 2 до 12 мес и штрафу от 900 до 15 000 евро.

Все крупные фармацевтические компании, проводящие клинические испытания в России, в качестве неперемennого условия участия в них научного или лечебного учреждения рассматривают возможность этого учреждения обратиться за разрешением на проведение исследования в ЭК.

Как создаются этические комитеты?

ЭК может быть создан практически при любой частной, государственной или общественной структуре, имеющей отношение к медицинским научным исследованиям: при больнице, кафедре, научном центре, медицинском институте, комитете по здравоохранению и т.д. Например, выполняющий центральные функции в России ЭК создан при Министерстве здравоохранения. Главное, чтобы ЭК имел соот-

ветствующий требованиям GCP состав и следовал в своей работе установленным процедурам. В условиях нашей страны, вероятно, наиболее подходящим основанием является приказ руководителя учреждения о создании на его базе ЭК. В приказе указывается состав и структура ЭК, а также утверждается порядок его работы (стандартные процедуры). Все дальнейшие изменения в составе и структуре ЭК также должны отражаться в официальных приказах.

Состав этического комитета

ЭК должен объединять достаточное количество лиц, которые обладали бы квалификацией и опытом, необходимыми для рассмотрения и оценки научных, медицинских и этических аспектов исследования. ICH GCP (п. 3.2.1) рекомендует, чтобы:

- а)** в состав ЭК входило не менее 5 членов;
- б)** как минимум один из них не имел отношения к научной деятельности;
- в)** как минимум один был независим от учреждения, где предполагается проводить исследование.

Идеальный ЭК должен иметь сбалансированный состав: его членами должны быть люди разного пола, возраста, рода занятий и медицинских специальностей и, что особенно важно в регионах с различным этническим составом населения, разных национальностей и вероисповеданий. Правила официальных инстанций США (Food and Drug Administration, FDA) требуют такую сбалансированность в обязательном порядке.

Обычно ЭК в Великобритании состоит из 8–12 человек; во Франции, где работают 19 региональных ЭК, каждый состоит из 12 основных членов и 12 их заместителей; в Испании в состав каждого ЭК входит не менее 7 человек.

ЭК избирает своего председателя. Кроме того, для выполнения организационной работы ЭК должен иметь секретаря. ЭК имеет право привлекать сторонних экспертов для решения сложных вопросов в специальных областях.

Обязанности этического комитета

ЭК должен следить за соблюдением прав и оберегать безопасность и благополучие субъектов клинических испытаний. Особое внимание должно уделяться: а) исследованиям, в которые предполагается включать так называемые уязвимые (vulnerable) группы пациентов – детей, пожилых, психически больных и т.п.; б) нетерапевтическим исследованиям с участием добровольцев (например, исследованиям биоэквивалентности); в) исследованиям, когда получить ИС субъектов или их законных представителей невозможно (например, критические ситуации в реанимационной практике).

Как работает этический комитет?

Для получения одобрения на проведение исследования в ЭК необходимо подать следующие документы:

- 1)** письмо-представление в ЭК от имени исследователя с просьбой рассмотреть конкретное исследование; в письме должен содержаться список прилагаемых документов;

- 2) протокол исследования со всеми приложениями и поправками к нему;
- 3) текст «Информации для пациента» и формы ИС на родном для участников исследования языке;
- 4) рекламные материалы, которые предполагается использовать для привлечения субъектов в исследование;
- 5) всю письменную информацию, которая будет предоставлена участникам исследования (например, памятки для пациентов);
- 6) брошюру исследователя (подборку научных материалов, содержащих клинические и доклинические данные об исследуемом препарате);
- 7) информацию о безопасности исследуемого лекарственного средства (может не являться отдельным документом, а содержаться в протоколе исследования и в брошюре исследователя);
- 8) информацию об условиях оплаты субъектам исследования или выплаты им различных компенсаций;
- 9) научные биографии исследователей и, если необходимо, другие документы, подтверждающие их квалификацию.

Кроме того,ЭК может потребовать дополнительные документы, необходимые для принятия решения.

Представление в ЭК является обязанностью исследователя, а не фармацевтической компании-спонсора. Спонсор должен предоставить исследователю все необходимые для этого документы.

При рассмотрении исследования ЭК должен удостовериться, что:

- дизайн исследования не подвергает опасности права и благополучие субъектов исследования;
- риск для субъектов не превышает ожидаемую пользу и научную ценность результатов;
- отбор участников исследования является честным и справедливым;
- содержание и доступность изложения ИС пациентов соответствуют установленным требованиям;
- процесс получения ИС не нарушает права участников;
- будет сохранена конфиденциальность информации об участниках исследования и врачебная тайна;
- исследователи имеют достаточные возможности и квалификацию, чтобы выполнить исследование;
- исследование будет проходить в соответствии с принятыми врачебными и научными стандартами;
- защищены права уязвимых или легко подверженных влиянию групп пациентов (страдающих тяжелым физическим или психическим заболеванием, недостаточно образованных и т.д.).

ЭК работает в соответствии со следующими правилами:

- должен вестись протокол заседания;
- должен быть кворум; кворум определяется процедурами ЭК (см. ниже);
- в принятии решения и голосовании могут участвовать только те члены ЭК, которые сами не являются исследователями в данном исследовании и не зависят напрямую от исследователей и спонсора. По этой причине лучше не включать в состав ЭК руководителей и администраторов, если они подписы-

вают контракты между спонсором и медицинским учреждением на проведение исследования.

Если исследователь является членом ЭК, он не должен участвовать в принятии решения и голосовании; об этом должна быть сделана запись в протоколе заседания ЭК и составлен отдельный документ. Однако исследователь, независимо от того, является ли он членом ЭК, может принимать участие в заседании, чтобы предоставить необходимую информацию о предстоящем испытании и ответить на возможные вопросы.

Только те члены ЭК, кто изучил материалы и присутствовал на заседании, могут принимать решение и подписывать необходимые документы; недопустимо, чтобы члены ЭК выражали свое мнение «заочно».

Особое внимание уделяется уязвимым группам пациентов. Представим, что планируется клиническое испытание нового препарата для лечения болезни Альцгеймера у пожилых лиц. Естественно, большая часть больных будет физически и психически некомпетентна и вряд ли сможет адекватно оценить ожидаемый риск и возможную пользу участия в исследовании и осмыслить ИС. Кроме того, эти пациенты могут находиться в центрах по уходу за пожилыми больными или в домах престарелых, что делает их зависимыми от медицинского персонала, в частности от своего лечащего врача. С другой стороны, развитие новых методов лечения выраженной болезни Альцгеймера невозможно без клинических испытаний с участием таких больных – доказанная эффективность и безопасность препарата у сохраненных пациентов с легко выраженным заблуждением не означает наличие таких же свойств при лечении тяжелой болезни. В такой ситуации задача ЭК состоит в том, чтобы соотносить риск для участников исследования и возможную пользу, ставя на первое место интересы личности, а не общества, в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА.

В Великобритании процесс принятия решения занимает обычно 1–3 мес; этот срок вызывает критику исследователей и спонсоров. Во Франции вердикт ЭК выносится максимум в течение 5 нед с момента предоставления всех необходимых документов.

Рассмотрев материалы исследования, ЭК в разумные сроки должен сообщить исследователю свое решение. Решение может быть следующим:

- одобрить проведение исследования;
- внести изменения в процедуры и материалы исследования (с указанием необходимых изменений) и вновь представить их на рассмотрение;
- отказать в проведении исследования (с указанием причин для отказа);
- отозвать ранее данное одобрение (с указанием причин такого решения).

Таким образом, до начала исследования у исследователя и спонсора должны быть следующие документы:

- 1) копия письма-представления в ЭК;
- 2) заключение/одобрение ЭК с указанием того, где, когда, кем, на основании каких документов и в отношении каких исследовательских центров было рассмотрено конкретное исследование (с указанием спонсора исследования, а также полного названия и номера протокола) и какое решение принято. Заключение может быть оформлено в виде выписки из протокола заседания ЭК;

- 3) полный список всех членов ЭК с указанием рода их занятий и список лиц, присутствовавших на заседании;
- 4) документ, удостоверяющий, что являющийся членом ЭК исследователь не участвовал в принятии решения по «своему» исследованию;
- 5) если необходимо, копия процедур ЭК.

ЭК должен периодически контролировать ход длительных исследований с интервалами, необходимыми для соблюдения интересов и безопасности их участников, но не реже одного раза в год.

Процедуры и документация ЭК

В ICH GCP (п. 3.3) содержится положение о необходимости иметь в каждом ЭК письменные процедуры (written operating procedures) и архив документов.

Процедуры ЭК должны соответствовать российскому и международному законодательству в области клинических исследований лекарственных средств и описывать:

- 1) состав ЭК, квалификацию его членов и учреждение, при котором создан ЭК;
- 2) график работы ЭК, процедуры оповещения членов ЭК, их контактные телефоны;
- 3) список документов, необходимых для представления в ЭК, и количество копий;
- 4) порядок рассмотрения материалов и сроки вынесения решения;
- 5) порядок и периодичность рассмотрения длительных исследований;
- 6) образцы (стандартные формы) заключений ЭК;
- 7) положение, что ни один субъект не может быть включен в исследование без предварительного письменного одобрения ЭК на проведение данного клинического испытания;
- 8) положение, что все дополнения и поправки к протоколу вступают в силу только после письменного одобрения ЭК, за исключением случаев, когда а) дополнения и поправки принимаются с целью срочно уменьшить риск для субъектов исследования или б) когда они затрагивают только административные аспекты исследования и не влияют на безопасность его участников;
- 9) положение о том, что исследователь должен незамедлительно сообщать в ЭК об а) отклонениях от протокола или его изменениях, предпринятых для того, чтобы избежать непосредственного риска для субъекта исследования, б) изменениях протокола, повышающих риск для субъектов или оказывающих значительное влияние на весь ход исследования, в) серьезных нежелательных явлениях, неожиданных нежелательных лекарственных реакциях, г) появлении новой информации, затрагивающей безопасность субъектов или влияющей на ход исследования;
- 10) процедуры апелляции по решениям ЭК;
- 11) условия оплаты работы ЭК и порядок его финансовой деятельности;
- 12) ведение архива ЭК.

Процедуры ЭК должны быть подписаны (утверждены) его председателем и быть доступны для спонсора, исследователя и официальных инстанций. В соответствии с ICH GCP (п. 3.4), официальные инстанции имеют право инспектировать ЭК. В США,

где подобная практика существует давно, FDA провело более 2000 проверок этических комитетов.

Кроме процедур, документация и архив ЭК должны включать:

- 1) официальные документы, регламентирующие деятельность этических комитетов (инструкции Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Фармакологического государственного комитета Министерства здравоохранения и социального развития РФ; международные документы – ICH GCP, требования FDA и т.п.);
- 2) приказы о создании ЭК и внесении изменений в его состав;
- 3) материалы прошлых заседаний и рассмотренных исследований;
- 4) корреспонденцию.

Документация, касающаяся конкретного исследования, должна храниться не менее 3 лет после его окончания.

Финансирование ЭК. Естественно, ЭК является некоммерческой организацией. Однако для осуществления его деятельности, особенно с учетом новых требований ICH GCP, комитеты нуждаются в финансировании. Деньги нужны на оплату работы секретаря, на канцелярские принадлежности, содержание архива и т.п. Оплата членам ЭК на сегодняшний день не является принятой практикой.

Более 20 лет назад в Европейском Сообществе по инициативе группы независимых врачей и адвокатов был создан Европейский этический комитет (European Ethical Review Committee, EERC). Это было связано с тем, что в то время в Европе было мало локальных этических комитетов, которые не могли полностью удовлетворить потребности в экспертизе клинических испытаний. EERC продолжает функционировать до сих пор и рассматривает протоколы международных многоцентровых исследований. За это EERC взимает определенную плату. Эта плата компенсирует: а) дорожные расходы членов EERC; б) компенсацию потерянного рабочего времени членам EERC; в) административные расходы.

Около 25% этических комитетов в Великобритании также требуют оплату для компенсации административных расходов. Эта оплата колеблется в основном от 15 до 500 фунтов стерлингов за одно исследование. В Швеции меньше половины этических комитетов получают деньги за экспертизу; суммы колеблются в пределах от 1300 до 2600 крон. Во Франции все региональные этические комитеты требуют компенсацию, деньги переводятся местным управлениям здравоохранения. В то же время в Испании этическим комитетам официально запрещено взимать плату за экспертизу.

Сведения об ЭК пациент может получить из текста информации для пациента, которая предоставляется субъекту до начала проведения клинического исследования и обычно включает следующее положение: «В случае возникновения вопросов в отношении ваших прав как участника исследования вы можете контактировать с представителем этического комитета...» Однако зачастую пациенты, которым предлагают принять участие в клиническом испытании, ничего не знают об этических комитетах. Наверное, согласия на участие в исследовании и спокойствия пациента было бы легче достичь, если заранее рассказать ему, что за этическими аспектами клинического испытания, за правами и безопасностью его участников наблюдает независимый комитет опытных экспертов.

В предыдущей главе мы подробно обсуждали проблему защиты прав участников клинических исследований лекарственных средств и деятельность этических комитетов. Наряду с ЭК, вторым важнейшим элементом системы, гарантирующей этичность медицинских экспериментов и соблюдение прав их участников, является ИС.

Прежде чем принять участие в любом клиническом испытании, каждый его субъект должен свободно и без принуждения дать на это свое ИС. Субъект исследования – это пациент или здоровый доброволец, который либо получает в ходе клинического испытания исследуемый препарат, либо находится в контрольной группе. Все описанное в данной главе относится как к пациентам, так и к здоровым добровольцам, принимающим участие в нетерапевтических биомедицинских исследованиях.

Что такое ИС?

В соответствии с ICH GCP (п. 1.28) ИС – это процесс, который позволяет пациенту или добровольцу свободно подтвердить свою собственную волю (согласие) участвовать в конкретном исследовании. Перед тем как подтвердить свое согласие, субъект должен быть проинформирован обо всех аспектах клинического испытания, которые могут оказать влияние на его решение принимать участие в эксперименте (поэтому согласие называется информированным). Чтобы зафиксировать факт согласия, участник исследования должен внимательно ознакомиться с информацией для пациента, подписать и датировать документ, который называется формой ИС. Информация для пациента и форма ИС составляют один документ, который называется «Информированное согласие».

Кто составляет ИС?

ИС для конкретного клинического испытания в большинстве случаев составляют сотрудники фармацевтической компании, являющейся спонсором данного исследования. Текст ИС разрабатывается вместе с протоколом испытания. Это сложный и длительный процесс, в котором принимают участие специалисты по клиническим исследованиям, сотрудники, отвечающие за взаимоотношения с официальными инстанциями, юристы. Как пишет президент немецкой региональной группы врачей фармацевтической индустрии С. Hinze, «хотя те люди, которые разрабатывают протокол, вероятно, больше знают об исследуемом препарате, чем

исследователь, и как минимум столько же о методологии проведения клинического испытания, их клинический опыт – общение с пациентами – часто ограничен». Общаться с пациентом предстоит все-таки врачу-исследователю, поэтому участие клинициста в разработке ИС желательно. Если исследование инициирует сам врач-исследователь, то он несет ответственность за создание ИС.

Содержание информации для пациента

Информация для пациента должна быть составлена в соответствии с законами той страны, где проводится клиническое исследование, правилами GCP и принципами Хельсинкской декларации ВМА. Несмотря на то что в разработке информации для пациента и формы ИС обычно принимает участие ряд профессионалов, далеко не все ИС отвечают установленным требованиям. Так, по данным инспекций FDA, до 54% ИС содержит те или иные недостатки.

Правильно составленная информация для пациента содержит следующие разделы:

- 1) положение о проведении научного исследования;
- 2) цели клинического испытания;
- 3) виды лечения (включая плацебо), которые предполагается использовать в исследовании, и вероятность случайного распределения пациентов между различными видами лечения;
- 4) процедуры исследования, которые предстоит пройти пациенту, включая описание всех инвазивных манипуляций;
- 5) обязанности пациентов, участвующих в испытании;
- 6) перечисление тех аспектов исследования, которые являются экспериментальными, т.е. лежащими за рамками обычной медицинской практики;
- 7) предсказуемый риск, возможные неудобства для участника исследования и, если в исследовании предполагается участие женщин, возможные последствия для эмбриона, плода или ребенка, которого кормят грудью;
- 8) ожидаемая польза от участия в клиническом испытании для субъектов исследования; если никакой пользы не ожидается, это должно быть четко указано;
- 9) альтернативные методы лечения, доступные пациентам, их преимущества и недостатки;
- 10) компенсация и лечение, которые могут быть предоставлены субъектам, если их здоровью будет нанесен ущерб вследствие участия в клиническом испытании;
- 11) условия оплаты субъектам за участие в исследовании, если она предусмотрена;
- 12) возможные расходы субъекта в ходе исследования, если они ожидаются;
- 13) положение о том, что участие в исследовании является полностью добровольным и что можно отказаться от участия как до начала, так и в процессе исследования без всяких потерь и неблагоприятных последствий для пациента в смысле отношения к нему медицинского персонала;
- 14) положение о том, что мониторы, аудиторы, представители ЭК и официальных инстанций получают, с соблюдением конфиденциальности, доступ к оригиналам медицинских документов участника исследования с целью их проверки и что, подписывая форму ИС, пациент дает согласие на этот доступ;

- 15) положение о том, что информация, которая позволяет идентифицировать участников испытания, будет оставаться конфиденциальной, что к ней будут иметь доступ только те, кому это разрешено в установленном порядке (см. выше), и что имена пациентов не будут указаны при публикации результатов исследования;
- 16) положение о том, что участники исследования будут незамедлительно информированы о появлении новых данных по безопасности препарата, которые могут повлиять на их согласие продолжать участие в испытании;
- 17) имена и телефоны контактных лиц, к которым пациент может обратиться по всем вопросам, связанным с исследованием, в том числе в отношении его прав как участника исследования;
- 18) условия возможного досрочного прекращения участия в исследовании;
- 19) ожидаемая продолжительность участия в клиническом испытании;
- 20) приблизительное количество субъектов, которое планируется включить в исследование.

Язык ИС

Вначале ИС разрабатывается на английском языке (в большинстве компаний). Затем оно переводится на язык, понятный для будущих участников исследования отдельно в каждой стране, принимающей участие в проекте. В России это практически всегда русский язык. Однако если в исследование предполагается включать пациентов, для которых русский язык не является родным и не вполне понятен, ИС должно быть переведено на их родной язык. Качество перевода и его соответствие оригиналу тщательно проверяется, и сотрудники компании-спонсора несут за это персональную ответственность. Иногда требованием компании-спонсора является выполнение обратного перевода независимым переводчиком, чтобы убедиться, что перевод ИС на родной язык пациента не исказил его содержания.

Около 20% взрослого населения США испытывают трудности при чтении материалов четвертого уровня сложности (большинство материалов в обычных газетных статьях имеют пятый уровень сложности, а листки-вкладыши к препаратам, имеющие схожую с текстом ИС форму подачи материала, одиннадцатый). В двух исследованиях, проведенных в США, изучали понимание пациентами терминологии ИС. Выяснилось, что значение слова «протокол» правильно понимает 41% пациентов, «двойное слепое» – 17%, «взятие культуры клеток» – менее 10%, «сопутствующая терапия» – только 7%. Термин «Institutional Review Board», являющийся аналогом термина «этический комитет», поняли только 12% американцев, большинство остальных решили, что это организация, принимающая решение, госпитализировать пациента или нет. Поэтому некоторые авторы (например, американский ученый-исследователь В. Steiner) предлагают использовать специальные словари, разъясняющие пациентам значение некоторых медицинских терминов.

В Онкологическом центре Денвера (AMC Cancer Center, Denver) был создан специальный комитет для разработки ИС, в который вошли эксперты в области языка и литературы, в области медицинского образования населения, лица, ответственные за обработку данных, и медицинские профессионалы. При прочтении ИС пациентам предлагается «обвести кружком любое слово, которое вы хотите, чтобы вам объяснили», и, кроме того, используются другие средства передачи информации – графики, таблицы, различные наглядные материалы.

Прочитать и понять – не одно и то же. Как пишет американский специалист в области клинических исследований R.J. Levine, «если информация неудобочитаема или непонятна для пациента, то это не информированное согласие». Поэтому при разработке и особенно при переводе следует избегать специальных терминов и языковых сложностей, которые могут быть непонятны для пациента. Не стоит забывать, что текст ИС пишется врачами и специалистами в области клинических исследований, а читать его предстоит людям, зачастую имеющим невысокий образовательный уровень. Если же обойтись без таких терминов невозможно, они должны быть расшифрованы или объяснены в тексте ИС.

Имеет значение и оформление самого документа. Шрифт ИС должен быть четкий и крупный, разделы отделены один от другого, важная информация выделена.

Кто утверждает ИС?

Помимо одобрения внутри компании-спонсора (обычно ответственность за это несет медицинский директор компании), форма ИС должна быть утверждена официальными инстанциями страны, где проходит клиническое исследование, и ЭК. Поэтому в России компания, планирующая начать испытание, наряду с другими документами передает в Министерство здравоохранения ИС на английском и русском языках. Кроме того, ИС на двух языках, а также описание процедур получения ИС передаются в ЭК.

Изменения и поправки к ИС

В процессе клинического испытания может быть принято решение изменить какой-нибудь важный его аспект, например повысить дозу препарата или увеличить количество инвазивных процедур. Иногда встречаются ситуации, когда в ходе исследовательского проекта становятся известны новые данные по нежелательным лекарственным реакциям препарата, которые могут повлиять на безопасность субъектов и на их желание участвовать в испытании. Такие изменения в протоколе или любая новая информация, которая может повлиять на решение пациентов принимать участие в исследовании, должны сразу же быть отражены в информации для пациента. Измененное ИС должно быть передано в ЭК с сопроводительным письмом; копию письма необходимо хранить в материалах исследования. Этический комитет должен утвердить измененную версию ИС и проинформировать об этом исследователя в письменном виде. Только после этого врач может предоставлять больным новую Информацию для пациента и предлагать им подписывать новую форму ИС. Кроме того, о появлении подобной информации должны быть поставлены в известность пациенты, уже подписавшие предыдущую форму ИС, так как эта информация может повлиять на их согласие продолжать участвовать в исследовании. Во время очередного визита в клинику пациента необходимо ознакомить с новой информацией и попросить подписать новую форму ИС. Пациент вправе отказаться подписывать новую форму ИС, тогда исследователь должен прекратить его участие в исследовании. Один экземпляр этих документов должен храниться вместе с ранее подписанным ИС, другой выдается пациенту на руки.

В какое время необходимо получать ИС?

ИС должно быть получено до совершения любого действия, если оно выполняется для целей исследования, влияет или может повлиять на здоровье и благополучие пациента и если оно не было бы совершено по отношению к пациенту в рамках обычной медицинской практики. Естественно, ИС должно быть получено до того момента, как исследователь передаст в руки пациента исследуемый препарат. Рассмотрим несколько конкретных примеров.

Госпитализация

Иногда исследователи считают необходимым госпитализировать пациента для обследования перед началом клинического испытания. Независимо от того, будет ли пациент далее принимать участие в исследовании, ИС должно быть получено перед госпитализацией. Сразу же может возникнуть другая проблема. Обычно подписавший ИС пациент считается включенным в исследование, даже если он еще ни разу не принял исследуемый препарат. Госпитализация относится к серьезным нежелательным явлениям, и о ней нужно срочно сообщать спонсору исследования, независимо от того, начал ли больной прием исследуемого лекарственного средства. Этого можно не делать, если в исходные медицинские документы пациента и в материалы исследования внесена запись о том, что больной был госпитализирован не в связи с изменениями его медицинского состояния, а для диагностического обследования.

Инвазивные манипуляции

Распространенные примеры инвазивных манипуляций – взятие крови и рентгенологическое обследование. ИС должно быть получено до выполнения любой подобной манипуляции, если процедура проводилась для целей исследования, например чтобы решить, соответствует ли больной критериям включения/исключения. Если обследование было бы назначено пациенту в любом случае, независимо от его участия в клиническом испытании, т.е. в порядке обычного медицинского наблюдения за его состоянием, ИС до выполнения процедуры получать не нужно.

Вводный период исследования, диета, плацебо

ИС необходимо получить перед началом вводного периода, если он существует, а не непосредственно перед назначением исследуемого препарата. Это связано с тем, что любое вмешательство, изменяющее ход обычного лечения или медицинского наблюдения, требует предварительного согласия пациента.

Сопутствующая терапия

По условиям протоколов некоторых клинических испытаний больные не должны принимать тот или иной препарат в течение какого-то времени до начала исследования. Обычно спонсор исследования настаивает, чтобы исследователи не отменяли препарат специально, с целью выждать необходимое время и включить пациента в испытание, так как это может привести к ухудшению его состояния. Однако возможны ситуации, когда отмена препарата не нанесет ущерба здоровью пациента, а последующее участие в исследовании даст ему возможность гарантированно получать современное лечение в течение длительного времени. Если исследователь считает, что в та-

кой ситуации можно внести изменения в текущее лечение, то он должен проинформировать об этом пациента (соответствующий текст должен содержаться в ИС) и получить ИС до отмены препарата. Еще один пример. Иногда исследователи знают о том, что через некоторое время предстоит исследование, по условиям которого больные не должны некоторое время до его начала получать определенное лечение. Когда «подходящий» пациент приходит к врачу, а исследование еще не начато, врач, выполняя свой долг, должен назначить лечение, в котором пациент нуждается. Поэтому исследователю необходимо взвесить, что более предпочтительно для пациента – начать получать терапию незамедлительно и не принимать участие в клиническом испытании или, если отсутствие лечения в течение непродолжительного срока не нанесет ущерба здоровью пациента, подождать какое-то время и включиться в исследование. Однако всегда нужно помнить, что интересы пациента преобладают над интересами науки.

Процесс получения ИС

Как сказано в одном из информационных материалов FDA, «процесс получения информированного согласия больше, чем просто подписание формы, это информационный обмен, который включает материалы, использовавшиеся для привлечения пациентов к участию в исследовании, документы, устные инструкции, вопросы и ответы, а также меры, помогающие пациенту лучше понять происходящее».

К сожалению, даже очень опытные исследователи не всегда знают, как правильно беседовать с больным при получении ИС. Врачи зачастую не придают ИС должного значения, считая приоритетной профессиональную, медицинскую сторону исследования. Все, что не относится непосредственно к назначению исследуемого препарата, контролю за состоянием больного, выполнению лабораторных обследований и т.п., т.е. к лечению и сбору научной информации, многие исследователи считают пусть необходимым, но второстепенным дополнением. Сто семьдесят участвовавших в специальном опросе специалистов-онкологов из восьми стран представляли свою роль как профессионалов в процессе получения ИС совсем не так, как того требуют официальные правила. Они считали, что процесс ИС отнимает у них право самим принимать решение, что ИС негативно влияет на процесс лечения больных и произвольно изменяли то, что следует говорить пациентам.

Все эти «второстепенные дополнения» (ИС, ЭК, соблюдение конфиденциальности информации о субъектах исследования да и в целом правила Good Clinical Practice) составляют предмет относительно новой прикладной медицинской науки – науки о клинических исследованиях (Clinical Research). Этой наукой в мире заняты тысячи специалистов, и ей посвящено множество периодических изданий (кстати, список литературы к статье D. Zanecchia содержит 62 (!) работы, посвященные проблемам ИС). И, как это ни парадоксально на первый взгляд, именно эти аспекты имеют абсолютный приоритет в клинических испытаниях. Это связано с тем, что интересы личности в современном цивилизованном мире преобладают над интересами науки и общества в целом, как сказано в Хельсинкской декларации ВМА. Никто не примет к рассмотрению самые новые и абсолютно достоверные медицинские данные, если они получены с нарушением прав участников исследования. Другими словами, международное научное сообщество скорее одобрит «средние» научные данные из обычной клиники, чем открытие выдающегося специалиста, сделанное в результате бесчеловечного медицинского эксперимента.

Большинство исследователей не обучались тому, как правильно получать ИС. Врачи действуют на основании своего жизненного и профессионального опыта и здравого смысла – но кто считает, что жизненного опыта и здравого смысла достаточно, например, для назначения лечения больному в остром периоде инфаркта миокарда? В результате одного опроса выяснилось, что одна треть исследователей вообще не знали, как разговаривать с пациентами в такой ситуации. Около половины исследователей только описывали цели и процедуры исследования, не уделяя должного внимания пользе участия в клиническом испытании, риску, альтернативным методам лечения, конфиденциальности, возможности отказаться от участия или прервать его в любой момент без объяснения причин. Несмотря на то что в большинстве современных форм ИС вся эта информация изложена в доступном виде, есть ли у нас уверенность, что пациент действительно ее прочитал? Как уже отмечалось, мы не имеем права перекладывать ответственность за пациента на самого пациента. Зачастую исследователи не дают пациенту достаточно времени обдумать свое решение. Около 80% исследователей используют в беседе с пациентом в основном закрытые вопросы, т.е. вопросы, предполагающие ответ «Да» или «Нет», например «Вам все понятно?». При обсуждении ИС более уместны открытые вопросы, начинающиеся обычно со слов «Какой», «Когда», «Пожалуйста, опишите» и т.п., например «Какие еще вопросы остались для вас непонятными?».

Очень большое внимание процедуре получения ИС уделяется в Великобритании. Согласно рекомендациям Королевского колледжа врачей (The Royal College of Physicians), при получении ИС пациент должен письменно ответить на следующие вопросы: «Прочитали ли вы информацию для пациента?», «Была ли у вас возможность обсудить исследование?», «На все ли свои вопросы вы получили удовлетворительные ответы?», «Получили ли вы достаточно информации об исследовании?», «Кто проводил с вами беседу?», «Знаете ли вы о своем праве прекратить участие в исследовании?», «Согласны ли вы принимать участие в этом исследовании?». Врач, который не получил ИС от пациента перед включением его в клиническое испытание, будет вынужден давать объяснения Генеральному медицинскому совету (General Medical Council) и может быть лишен права заниматься медицинской практикой.

Ни сам исследователь, ни помогающий ему персонал не должны ни в какой форме принуждать пациентов к участию в клиническом испытании или чрезмерно влиять на принятие ими решения. Естественно, полностью избежать такого влияния невозможно – исследователь рассказывает потенциальному участнику об исследовании, отвечает на его вопросы, объясняет непонятные термины. По словам члена ЭК Северного мемориального медицинского центра штата Миннесота М. Hochhauser, «форма информированного согласия – только стартовая точка в диалоге пациента и исследователя». Больной должен принять решение именно сам, на основании сведений, содержащихся в информации для пациента, и сведений, полученных от врача. Ни письменная, ни устная информация не должна быть изложена таким образом, чтобы у пациента создалось впечатление, что врач-исследователь, учреждение здравоохранения или компания-спонсор несут ответственности за пациента, за последствия его участия в испытании и собственную небрежность при проведении исследования. Другими словами, ме-

дицинская ответственность за больного не может быть переложена на самого больного.

Пациент должен иметь достаточно времени для принятия решения. Он может взять домой ИС, чтобы посоветоваться с родственниками или постоянным лечащим врачом. Он должен иметь возможность задать исследователю все интересующие его вопросы, получить на них ответы и обдумать ответы какое-то время.

Приняв решение, пациент должен не только подписать, но и собственноручно датировать два экземпляра формы ИС – это новое положение впервые появилось в ICH GCP. Кроме пациента, форму ИС подписывает тот человек из штата исследовательского центра, который проводил беседу с пациентом.

Несмотря на то что ICH GCP прямо не запрещает получение ИС медицинской сестрой, большинство специалистов склоняются к тому, что получать ИС должен только врач. Как пишет британский аудитор клинических исследований С. Jenkins, «мы должны следовать Хельсинкской декларации, которая является «золотым стандартом» для всех правил GCP и настаивает на том, чтобы ИС получал врач» (пункт 1.9 Хельсинкской декларации).

Один экземпляр формы ИС остается у исследователя и хранится в материалах исследования, второй выдается пациенту на руки. В исходных медицинских документах пациента (амбулаторная карта, история болезни) необходимо сделать запись о том, что получено ИС пациента на участие в клиническом испытании, с указанием даты и имени лица, проводившего беседу.

ИС в исследованиях с участием детей, лиц с нарушенными когнитивными функциями, психически больных

Иногда клинические исследования препаратов, предназначенных для применения в педиатрии, для лечения психических заболеваний, старческой деменции, для применения в критических медицинских ситуациях и реанимационной практике, невозможно провести без участия пациентов, которые сами не могут дать ИС. В нашей стране, в соответствии с Законом от 2 июля 1992 г. № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» в редакции Федерального закона Российской Федерации от 6 апреля 2011 г. № 67-ФЗ, «лечение лица, страдающего психическим расстройством, проводится после получения его письменного согласия, за исключением случаев, предусмотренных частью четвертой настоящей статьи. Врач обязан предоставить лицу, страдающему психическим расстройством, в доступной для него форме и с учетом его психического состояния информацию о характере психического расстройства, целях, методах, включая альтернативные, и продолжительности рекомендуемого лечения, а также о болевых ощущениях, возможном риске, побочных эффектах и ожидаемых результатах. О предоставленной информации делается запись в медицинской документации. Согласие на лечение несовершеннолетнего в возрасте до 15 лет, а также лица, признанного в установленном законом порядке недееспособным, если такое лицо по своему состоянию не способно дать согласие на лечение, дает-

ся их законными представителями после сообщения им сведений, предусмотренных частью второй настоящей статьи. Законный представитель лица, признанного в установленном законом порядке недееспособным, извещает орган опеки и попечительства по месту жительства подопечного о даче согласия на лечение не позднее дня, следующего за днем указанного согласия» (ст. 11). В случаях участия в клинических исследованиях лиц, признанных недееспособными, ИС за субъекта исследования может дать его законный представитель. К законным представителям относят родителей, усыновителей и официально назначенных опекунов (ст. 7 Закона № 3185-1). Законный представитель полностью участвует в процессе получения ИС, как описано выше, собственноручно датирует и подписывает форму ИС. Но если потенциальный участник хотя бы частично способен воспринять и проанализировать информацию о предстоящем клиническом испытании, эта информация должна быть ему предоставлена, и он должен сам, в дополнение к согласию своего законного представителя, подписать и датировать форму ИС.

Исследования с участием детей

Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» не устанавливает особых правил получения ИС при клинических исследованиях с участием несовершеннолетних, а говорит о порядке информирования и получения согласия при оказании обычной медицинской помощи. Статья 20 закона посвящена информированному добровольному согласию на медицинское вмешательство и на отказ от медицинского вмешательства, а статья 54 – правам несовершеннолетних в сфере охраны здоровья. В п. 2 статьи 54 говорится о том, что «несовершеннолетние, больные наркоманией, в возрасте старше шестнадцати лет и иные несовершеннолетние в возрасте старше пятнадцати лет имеют право на информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство или на отказ от него в соответствии с настоящим Федеральным законом...». Согласие на медицинское вмешательство в отношении лица, не достигшего 15-летнего возраста, должен давать один из родителей или иной законный представитель (ст. 20).

В то же время Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» говорит, что «проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения с участием в качестве пациентов детей допускается только с согласия в письменной форме их родителей, усыновителей». Таким образом, не очень понятно – один или оба родителя должны давать свое согласие на участие ребенка в клиническом исследовании. Общая практика такова, что исследователь получает согласие одного из родителей, в соответствии с Законом № 323-ФЗ. Однако если один из родителей возражает против участия своего ребенка в исследовании и об этом становится известно исследователю, от включения такого пациента лучше воздержаться.

Если ребенок сам в состоянии осознать информацию, содержащуюся в ИС (начиная примерно со среднего школьного возраста), он должен сам прочитать, подписать и датировать Форму ИС наряду со своим законным представителем.

Нетерапевтические медицинские исследования

Существуют так называемые нетерапевтические медицинские исследования, участие в которых заведомо не принесет медицинской пользы для субъекта. Например, это исследования биодоступности или биоэквивалентности лекарственных средств. Такие исследования нужно проводить с участием субъектов, которые способны сами дать ИС и собственноручно подписать и датировать форму ИС. Однако существуют исключения, когда допустимо получение согласия законных представителей:

- когда цели исследования не могут быть достигнуты с участием пациентов, которые могут лично дать ИС;
- если риск для субъектов и негативное влияние на их благополучие относительно невысоки;
- когда исследование не противоречит действующему законодательству;
- еслиЭК письменно подтвердил в своем заключении, что он специально рассмотрел процедуры включения в исследование именно таких субъектов.

Кроме того, если нетерапевтическое медицинское исследование может быть проведено только с участием пациентов, а не здоровых добровольцев, то это должны быть пациенты, страдающие заболеванием, для лечения которого создается исследуемый препарат.

Участие свидетеля в получении ИС

Возможны случаи, когда субъект исследования или его законный представитель не могут сами прочесть текст ИС. Тогда во время получения ИС должен присутствовать независимый свидетель, т.е. лицо, не связанное никакими подчиненными отношениями с исследователем. Кроме того, присутствие свидетеля желательно в случаях, когда могут появиться сомнения, что ИС получено без принуждения и является действительно информированным – например, когда форму ИС подписывает очень пожилой или очень больной человек.

Исследователь (или его помощник) должен вслух прочитать информацию для пациента, объяснить непонятные моменты и ответить на вопросы. После этого субъект исследования должен вслух подтвердить свое согласие участвовать в клиническом испытании и собственноручно подписать и датировать форму ИС. Затем подписать и датировать форму ИС должны свидетель и врач, проводивший беседу с пациентом. Своей подписью свидетель удостоверяет, что вся необходимая информация была предоставлена пациенту, понята им, и он без принуждения дал свое согласие участвовать в медицинском эксперименте.

Устное или письменное ИС

Протокол клинического испытания определяет процедуру получения ИС, в том числе форму, в которой должно быть получено ИС (письменно или устно). В современной международной исследовательской практике используется только письменное ИС или, в особых случаях, устное ИС в присутствии свидетеля, которое фиксируется в письменном виде (см. выше). Любые другие формы устного ИС не

применяются, так как не дают возможности проверить не только соблюдение законности всех процедур, но даже сам факт получения согласия.

Когда можно включать пациента в исследование без ИС?

Существуют относительно редкие ситуации, когда можно включить пациента в исследование без ИС. Например, при исследовании лекарственного средства, применяемого в реанимационной практике, пациент может быть доставлен в клинику без сознания и без сопровождения родственников. Если протокол клинического испытания описывает возможность включения таких пациентов без ИС и это одобрено официальными инстанциями и ЭК, больного можно включить в исследование, но при первой же возможности необходимо информировать об этом либо самого пациента, либо его законного представителя. Узнав об исследовании, пациент должен решить, согласен ли он продолжать в нем участие, и если да, подписать форму ИС.

Другая письменная информация, предоставляемая субъектам исследования

Кроме ИС, пациенту может предоставляться и другая письменная информация, которая может повлиять на его решение принимать участие в клиническом испытании. Это, например, листки-памятки для пациентов с описанием режима приема исследуемого препарата, рекламные материалы, распространяемые в средствах массовой информации для привлечения возможных участников и т.д. Все подобные документы должны предварительно получить одобрение ЭК.

Получение ИС, особенно если это делать с соблюдением всех правил, – процесс трудный и требующий достаточно много времени. Всегда могут появиться пациенты, которые, вначале согласившись, откажутся от участия в клиническом испытании после обстоятельной беседы с врачом. Но, потеряв этих пациентов для исследования, врач приобретет уверенность в том, что он действовал в интересах больного, а также честно выполнил требования к современным научным исследованиям и свой профессиональный долг.

Любой современный проект научного исследования лекарственного средства начинается с разработки протокола. Это наиболее важный документ клинического испытания. Он содержит подробное описание всех аспектов исследования – от научных предпосылок его проведения до методов финального анализа.

Содержание протокола

В соответствии с ICH GCP, раздел 6, протокол должен включать следующие положения.

- I.** Общая часть (General Information). Содержит название исследования, номер протокола, дату его одобрения компанией-спонсором; имя и адрес спонсора; имена, адреса и телефоны лиц, подписавших протокол со стороны спонсора и со стороны исследовательского подразделения; имена, должности, адреса и телефоны исследователей; названия и адреса лабораторий и других технических служб, участвующих в исследовании.
- II.** Исходная информация (Background Information). Название и описание исследуемого препарата; сведения, полученные в предшествующих доклинических и клинических исследованиях; данные о возможном риске и потенциальной пользе для участников исследования; обоснование используемых дозировок, путей введения и режимов приема препарата; положение о том, что исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, правилами Good Clinical Practice и требованиями официальных инстанций; описание исследуемой популяции пациентов; ссылки на литературу и данные, которые послужили научной основой при подготовке исследования.
- III.** Цели и задачи исследования (Trial Objective and Purpose). Содержит первичные и вторичные цели исследования.
- IV.** Дизайн исследования (Trial Design). Описание первичных и вторичных конечных точек (endpoints) или переменных интереса (например, артериальное давление, количество приступов стенокардии и т.д.), которые являются критериями эффективности и на основании которых будут сделаны выводы; описание собственно дизайна (например, двойное слепое, плацебоконтролируемое, параллельное и т.д.) и графическая схема; описание процедур, помогающих избежать субъективного влияния на результаты исследования (bias), включая описание рандомизации и методов слепого исследования;

информация об исследуемой терапии и препаратах сравнения – дозы и порядок приема препарата(ов), лекарственные формы, упаковка и маркировка; сведения об общей продолжительности участия пациента в исследовании, последовательности и продолжительности каждого периода, включая период последующего наблюдения (follow-up); условия прекращения участия в исследовании отдельного пациента, исследовательского центра, а также условия остановки всего исследования или его части; процедуры учета исследуемых материалов; хранение рандомизационных кодов и условия, при которых они могут быть вскрыты; список данных, которые будут вноситься напрямую в индивидуальные регистрационные карты или рабочие тетради (подробнее об этих документах см. главу 7) и не будут предварительно фиксироваться в письменной (история болезни) или электронной (например, видеозапись ультразвукового исследования) форме – т.е. внесенная в карты информация будет считаться исходными данными (source data).

- V.** Подбор субъектов исследования и условия досрочного прекращения их участия в нем (Selection and Withdrawal of Subjects). Описываются критерии включения/исключения (inclusion/exclusion criteria) и условия досрочного прекращения участия пациента в исследовании: при каких обстоятельствах и каким образом следует досрочно прекращать исследуемое лечение, какие данные выбывших субъектов необходимо фиксировать, замена досрочно прекративших участие пациентов другими (если это допустимо), последующее наблюдение за выбывшими пациентами.
- VI.** Лечение пациентов (Treatment of Subjects). Подробное описание исследуемого лечения для каждой исследуемой группы; разрешенная и запрещенная сопутствующая терапия до и во время исследования; оценка комплаентности (compliance) пациентов.
- VII.** Оценка эффективности (Assessment of Efficacy). Описываются критерии эффективности и методы, с помощью которых они измеряются, фиксируются и анализируются.
- VIII.** Оценка безопасности (Assessment of Safety). Описываются критерии безопасности и методы, с помощью которых они измеряются, фиксируются и анализируются; порядок сообщения о нежелательных явлениях и формы отчетности; порядок и сроки последующего наблюдения за пациентами с нежелательными явлениями.
- IX.** Статистика (Statistics). Описание статистического анализа и сроки (условия) проведения промежуточных анализов, если они запланированы; необходимое количество пациентов (для всего исследования и для каждого исследовательского подразделения) и статистические основы: расчет размера выборки и мощности исследования с клиническим обоснованием; статистические критерии остановки клинического испытания; процедуры обращения с пропущенными, нестандартными и поддельными данными; порядок внесения изменений в принятый план статистического анализа, если это необходимо; критерии отбора пациентов для анализа (например, все рандомизированные пациенты; все пациенты, которым была начата исследуемая терапия; все пациенты, подходящие по критериям включения/исключения и т.д.).

-
- X.** Прямой доступ к исходным медицинским данным и документам пациента (Direct Access to Source Data/Documents). Положение о том, что при проведении мониторинга, аудита, инспекции и проверок ЭК исследователь должен обеспечить проверяющим лицам прямой доступ к исходным медицинским данным и документам пациента.
 - XI.** Контроль и гарантия качества (Quality Control and Quality Assurance). Описание процедур контроля качества клинического исследования.
 - XII.** Этические нормы (Ethics). Описание этических норм, лежащих в основе защиты прав субъектов клинического испытания.
 - XIII.** Обращение с данными и хранение записей (Data Handling and Record Keeping). Каким образом должны храниться материалы исследования, кто может иметь к ним доступ и как долго их необходимо хранить после окончания испытания.
 - XIV.** Финансирование и страхование (Financing and Insurance). Описание источников финансирования исследования и условий страхования его участников (если это не зафиксировано в отдельном документе).
 - XV.** Публикации (Publication Policy). Информация о порядке публикации результатов исследования и права на научные данные, если это не описано в отдельном соглашении.
 - XVI.** Приложения к протоколу (Supplements; в некоторых протоколах – Appendices). Могут включать в себя описания дополнительных процедур исследования, Хельсинкскую декларацию ВМА, образец формы ИС пациента и т.д.

Зачем нужен протокол?

До начала исследования протокол является документом, который позволяет официальным инстанциям и ЭК оценить, адекватны ли научные цели предстоящего исследования и пути их достижения, соблюдаются ли права его участников.

В большинстве случаев в ходе клинического испытания исследуется либо незарегистрированный препарат, либо зарегистрированный препарат по новым показаниям, в новых дозировках или лекарственных формах. Поэтому официальные инстанции разрешают применять его только в исследовательских целях, у строго определенного количества пациентов и в соответствии с конкретными правилами. Протокол содержит описание всех условий использования незарегистрированного лекарственного средства и, по сути, выполняет те же функции, что и инструкция по применению для зарегистрированного препарата. Исследователь же, в свою очередь, несет ответственность за применение исследуемого препарата в точном соответствии с протоколом, утвержденным официальными инстанциями.

В ходе исследования протокол является подробным руководством для исследователя и монитора. Он позволяет унифицировать работу многих исследовательских центров, разбросанных по разным странам и участвующим в одном многоцентровом международном исследовании. После окончания исследования протокол является основой для проведения статистического анализа и руководством для инспекторов в случае проверки клинического испытания.

Кто создает протокол?

Ответственность за разработку протокола несет спонсор исследования – обычно это фармацевтическая компания. Идея, лежащая в основе протокола, либо рождается внутри компании, либо приходит из медицинского сообщества.

Протокол большого исследования является плодом долгой (иногда 1,5–2 года) работы целого научного коллектива. В него входят как представители компании-спонсора, так и внешние консультанты. В роли консультантов выступают ученые из той медицинской области, в которой планируется исследование. Во всех этапах разработки протокола, начиная с самых ранних стадий, принимают участие специалисты по биостатистике.

Врач может самостоятельно планировать научную работу. В таком случае разработка протокола становится его обязанностью.

Дополнения и изменения к протоколу (protocol amendments)

Иногда в процессе исследования возникает необходимость что-то изменить в схеме его проведения – например, повысить или понизить дозу препарата, увеличить период наблюдения за пациентами, провести дополнительные обследования. Кроме того, может выясниться, что какие-либо положения протокола изложены не совсем корректно, и требуются разъяснения или уточнения. В таких случаях создаются дополнения/изменения к протоколу.

Дополнения/изменения оформляются в виде отдельного документа, который, как и основной (core) протокол, должен быть подписан представителями спонсора и исследователями. Его необходимо передать в официальные инстанции страны, где проходит исследование, и в ЭК. Официальные инстанции и ЭК должны в письменном виде дать свое разрешение на изменение протокола.

Если дополнения принимаются с целью срочно уменьшить риск для субъектов исследования, они вступают в силу немедленно, однако о них необходимо информировать официальные инстанции и ЭК. Такой же порядок (т.е. немедленное вступление в силу с последующим информированием официальных инстанций и ЭК) применим и для дополнений/поправок, которые затрагивают только административные аспекты исследования и не влияют на безопасность его участников (например, смена центральной лаборатории, в которую необходимо отправлять образцы).

Что такое «хорошо написанный протокол»?

Хорошо написанный протокол должен быть:

- 1)** четким, т.е. допускать только однозначное толкование того или иного положения;
- 2)** конкретным, т.е. содержать только ту информацию, которая необходима исследователю, ЭК и официальным инстанциям;
- 3)** понятным, т.е. написанным доступным языком с соблюдением логики изложения;

-
- 4) полным, т.е. отвечать на все вопросы, которые могут появиться у исследователя по поводу проведения исследования;
 - 5) лаконичным; повторения допустимы лишь для принципиально важных моментов или когда они необходимы для логичной последовательности изложения;
 - 6) наглядным, т.е. иметь графики, таблицы и диаграммы, облегчающие восприятие;
 - 7) реальным; с увеличением сложности протокола в арифметической прогрессии увеличиваются расходы на проведение клинического испытания, и в геометрической – уменьшается количество исследователей, способных его выполнить быстро и без ошибок;
 - 8) хорошо читаемым, т.е. напечатанным крупным шрифтом, с четкими заголовками и логичным делением на абзацы.

Протокол должен быть полностью лишен формальных ошибок и логических несоответствий между различными частями. Поэтому предварительный вариант протокола проходит несколько этапов проверки.

Наиболее частые ошибки

В ходе аудиторских проверок наиболее часто выявляются следующие ошибки, связанные с качеством протокола и его выполнением:

- 1) протокол содержит неполную, неясную или вводящую в заблуждение информацию;
- 2) приложения неполные или противоречат самому протоколу;
- 3) плохо описан порядок действий при возникновении нежелательных явлений;
- 4) отсутствует описание обязанностей разных сотрудников исследовательского подразделения;
- 5) исследователи не знают всех процедур протокола и не следуют им;
- 6) исследователь подписал протокол после того, как началось включение пациентов;
- 7) изменения протокола в ходе исследования недостаточно подробно описаны в поправках и дополнениях.

Подписание протокола

Протокол должен быть подписан представителями спонсора и исследователя. Со стороны исследователя протокол подписывают первый (главный) исследователь и иногда, по требованию спонсора, вторые исследователи и лица, непосредственно вовлеченные в работу с больными и заполнение исходной медицинской документации и материалов исследования. Чем больше исследователей подпишет протокол, тем лучше. Обычно протокол не подписывают сотрудники лабораторий и дополнительных служб, медицинские сестры (за исключением особых случаев, когда, например, медсестра лично отвечает за какой-либо аспект исследования).

Все дополнения/поправки к протоколу должны быть подписаны спонсором и исследователями. Если в процессе клинического испытания появляется новый исследователь, он также должен подписать протокол и все дополнения/поправки к нему.

Подписание протокола – не только формальный акт, который дает возможность спонсору передать исследователю исследуемый препарат. Подписывая протокол, исследователь выражает свое согласие не только назначать соответствующее лечение пациентам, следить за их состоянием и собирать необходимую информацию, но и выполнять требования GCP и компании-спонсора. Это очень важный пункт, так как далеко не все практические моменты отражаются в контракте; контракт обычно содержит ссылку на протокол, который определяет, например, такие чувствительные моменты, как права собственности на данные, правила публикации результатов исследования, необходимость сотрудничать с аудиторами и инспекторами, требования к хранению материалов исследования и т.д.

Как работать с протоколом: советы исследователям

Несмотря на все призывы к лаконичности, некоторые протоколы представляют собой документ объемом 100–150 страниц. Тем не менее **найдите в себе силы и время прочитать протокол до того, как принять решение участвовать в исследовании, и обязательно обсудите его с коллегами – потенциальными участниками исследования (вторыми исследователями, врачами функциональной диагностики, врачами-лаборантами и т.д.). Если есть сомнения в том, что сможете выполнить все требования протокола, лучше отказаться от исследования и ждать других предложений.** В этом случае вы потеряете только возможный гонорар за исследование, что намного лучше, чем, не справившись с исследованием, потерять не только деньги, но и репутацию.

Случается, что исследователи не изучают протокол заранее, а рассчитывают получить необходимую информацию на стартовом совещании либо, что еще хуже, разобраться во всем по ходу исследования. Иногда на стартовом совещании, когда уже достигнута договоренность со спонсором, которого исследователь убедил, что выучил протокол практически наизусть, выясняется, что для инструментального обследования необходим прибор определенной модели (о чем было написано на соответствующей странице протокола), которого у исследователя нет; или биохимическая лаборатория исследовательского центра должна определять параметр, который она никогда не определяла. Вносить изменения в протокол на этой стадии спонсор, скорее всего, не будет. Во-первых, это долго – потребуются новый цикл согласований, на что уйдет много времени, которым все очень дорожат, а во-вторых, бессмысленно – легче перераспределить пациентов в другие центры, где к изучению протокола подошли более внимательно. Исключение же из исследования центра, с которым уже заключено предварительное соглашение, не улучшает настроение ни спонсору, который должен искать новый центр, ни исследователю.

Так как идеального протокола не существует, при его внимательном изучении у хорошего исследователя непременно появляются вопросы. Намного предпочтительнее задать их до начала исследования – исследователь, получив ответы, сможет заранее оценить свои возможности. Кроме того, это может помочь спонсору внести необходимые разъяснения в протокол. Если времени до начала исследования достаточно, опытный ученый-исследователь может высказать свои предложе-

ния по изменению протокола, и, если это принципиальные замечания, спонсор может пойти на такие изменения.

Необходимо подчеркнуть, что выступать с предложениями имеет смысл только до того, как клиническое испытание началось. Изменить что-то, когда начался набор пациентов, крайне сложно, а все подобные попытки обычно встречают ответ: «Если вы не можете выполнить исследование в соответствии с таким протоколом, то не стоило за него браться».

Помимо официальной подписанной копии протокола, вложенной в файл исследования, необходимо иметь рабочие экземпляры для всех участников исследования. Можно попросить монитора привезти достаточное количество дополнительных копий. В этих рабочих копиях удобно делать пометки, более подробно разъясняющие тот или иной пункт, и закладки, которые помогут быстро найти раздел, к которому часто обращаются.

Можно сделать дополнительные копии важных страниц или выписки из них – полезно, например, иметь перед глазами критерии включения/исключения, график визитов, описание сложных процедур. Если протокол предоставлен на английском языке, а персонал не владеет им в совершенстве, стоит перевести на русский язык принципиальные моменты.

подавляющее большинство ошибок, совершаемых исследователями, происходит из-за недостаточного знания протокола и отсутствия желания еще и еще раз обращаться к нему в ходе клинического исследования. Поэтому лучше вначале потратить несколько часов на изучение протокола и выяснение всех нюансов, чем впоследствии несколько недель на исправление допущенных ошибок.

Нарушения протокола и отклонения от него

В клинических исследованиях существует два термина, которые определяют отступление от требований протокола: отклонения (protocol deviation) и нарушения (protocol violation).

Обычно под отклонениями от протокола понимают относительно небольшие расхождения между протоколом и реальным ходом исследования. Примерами могут служить отсутствие какого-либо второстепенного обследования (рентгенография грудной клетки при исследовании холестеринснижающего препарата), смещение визита пациента на небольшое время, пропуск нескольких дней приема препарата при длительном лечении.

К нарушениям протокола относят серьезные отклонения, которые могут поставить под угрозу правильность полученных данных. Чаще всего это нарушение критериев включения/исключения, неправильный прием исследуемого препарата, отсутствие обследований, являющихся основной переменной интереса, прием запрещенной сопутствующей терапии.

Некоторые авторы придерживаются других определений – «deviation» трактуется как неумышленное, а «violation» – умышленное отклонение от протокола. Даже ICH добавляет некоторую путаницу, определяя отступление от протокола как «deviation» в руководстве по статистике и как «violation» – в правилах представления результатов клинических испытаний.

Принципиальным различием между отклонениями и нарушениями протокола является то, что данные пациентов с отклонениями протокола могут быть включены в анализ эффективности, а данные пациентов с нарушениями – нет; иногда их включают только в анализ безопасности.

Из этого не следует, что отклонения от протокола – не такая уж серьезная вещь. При значительном количестве отклонений в центре создается определенная «критическая масса», которая ставит под сомнение аккуратность исследователей и достоверность всех собираемых ими данных.

Зачастую очень сложно определить, является конкретный случай отклонением либо нарушением протокола. Решение должно быть принято совместно исследователем, монитором и биостатистиком.

Уменьшить количество отклонений и нарушений можно уже на этапе планирования исследования. Во-первых, спонсор должен создать хороший протокол, не содержащий положений, которые в принципе нельзя выполнить, и оставляющий допустимую свободу действий. Например, если в протоколе указано, что пациент должен нанести визит на 112-й день от начала исследования, это заранее создает почву для отклонений – понятно, что большинство пациентов в лучшем случае будут приходить со 110-го по 115-й день. Поэтому правильнее указать, что «пациент должен нанести визит на 112 ± 4 -й день», если это допустимо. Кроме того, необходимо ограничить количество визитов, измерений и процедур тем необходимым минимумом, который позволяет достичь целей исследования.

Во-вторых, спонсор должен тщательно отобрать исследователей и обучить их особенностям проведения конкретного исследования и правилам GCP.

В-третьих, спонсор и исследователи должны ставить перед собой реальные цели. Например, установить разумные сроки включения пациентов, так как слишком быстрый набор пациентов и связанные с этим спешка и перегрузка неминуемо приведут к снижению качества исследования и нарушениям протокола.

В-четвертых, исследователь должен иметь возможность незамедлительно связаться с монитором при возникновении проблем, а монитор должен обладать достаточной квалификацией и ответственностью, чтобы дать необходимые разъяснения.

Если ошибка все же произошла (а не ошибается лишь тот, кто ничего не делает), необходимо точно зафиксировать в материалах исследования истинное положение дел и сразу же информировать монитора. Спонсор после консультации с исследователем в каждом конкретном случае принимает решение – исключить пациента или оставить в исследовании, назначить дополнительное обследование и т.д.

Гораздо хуже не только совершить ошибку, но и пытаться ее скрыть. Это подрывает доверие ко всей работе исследовательского центра, что грозит намного более неприятными последствиями.

Бывают ситуации, когда исследователь не только имеет право, но даже обязан отступить от требований протокола. Речь идет о тех моментах, когда под угрозой находится здоровье и благополучие субъекта исследования – например, пациенту по медицинским показаниям необходимо срочно назначить лечение, запрещенное условиями протокола. В таких случаях врач должен действовать исключительно в интересах пациента, принимая во внимание то, что права субъекта и этические нормы имеют абсолютный приоритет над научными изысканиями. Обо всех случа-

ях отступления от протокола по медицинским показаниям также необходимо незамедлительно информировать монитора и ЭК.

Точное выполнение протокола абсолютно необходимо для любого клинического испытания. Как пишет председатель рабочей группы аудиторов Европейского форума по GCP P. Therasse, «протокол подобен рецепту – ему необходимо точно следовать, чтобы получить реальные данные для анализа и отчета и гарантировать соблюдение правил Good Clinical Practice». Какие-то требования протокола не являются необходимыми для лечения пациента, но могут быть жизненно важными для целей исследования. Это и отличает исследовательский проект от обычной медицинской практики.

ФОРМЫ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

7

Основной частью любого клинического испытания является наблюдение за пациентом и регистрация данных о его состоянии. На основании анализа этих данных будут сделаны выводы о свойствах исследуемого продукта и условиях его применения.

Для сбора информации о пациентах используется специально разработанный документ, который носит название «Индивидуальная регистрационная карта» (ИРК). В английском языке этот документ обычно обозначается как «Case Report Form», «Case Record Form» или «CRF». Этот термин используется в тексте ICH GCP и наиболее часто употребляется в других документах и статьях. Иногда в литературе можно встретить аналогичные термины «Clinical Record Form», «Data Collection Form» и др.

Что такое индивидуальная регистрационная карта?

В соответствии с ICH GCP (п. 1.11), «ИРК – это отпечатанный на бумаге, магнитооптический или электронный документ, специально разработанный для сбора всей требуемой протоколом информации о каждом субъекте исследования и передачи этой информации спонсору».

Некоторые фармацевтические компании используют несколько другую терминологию. Форма, в которую исследователь от руки вносит данные пациентов, иногда называется «Worksheet» или «Workbook» (рабочая тетрадь). Данные из этой формы переносятся в компьютерную базу данных, а термин «Case Report Form» используется для обозначения отпечатанного на принтере документа, отражающего содержание этой базы данных для каждого пациента. Мы будем использовать термин «ИРК», имея в виду рабочий документ исследователя, в который он непосредственно вносит информацию о пациенте и затем передает этот документ спонсору.

Иногда исследователю приходится заполнять другие документы, содержащие данные пациентов, – опросники, анкеты и т.д., а самим пациентам – дневники. Правила работы с этими документами принципиально не отличаются от правил работы с ИРК. В последнее время все большее распространение получают электронные ИРК, когда информация вносится исследователем непосредственно в компьютер (см. главу 16).

Создание ИРК

Кто создает ИРК

Обычно ИРК, как и протокол, разрабатывает спонсор клинического испытания. ИРК формируется на основании протокола исследования, с использованием стандартных блоков-заготовок. В создании ИРК, кроме клиницистов, обязательно должны принимать участие специалисты, отвечающие за обработку данных.

Когда карта разработана, полезно ее «протестировать», т.е. попросить клинициста заполнить ее либо на вымышленного пациента, либо на основании реальной истории болезни. Лучше всего это сделать в тех центрах, где пройдет исследование.

Объем собираемых данных

Объем информации, который предполагается собрать, должен быть оптимальным. Он должен быть достаточным, чтобы достичь целей исследования и не пропустить важные находки, которые невозможно было предсказать заранее. Для этого следует предусмотреть возможность отметить в ИРК наблюдения, которые не требуются протоколом, но являются, по мнению исследователя, важными. С другой стороны, собрав лишние данные, мы сделаем более трудоемким процесс последующей обработки и анализа.

Язык

В международных исследованиях применяются ИРК на английском языке; все записи в них также должны быть на английском. Использование карты на русском языке в таких исследованиях нежелательно – это порождает много проблем, связанных с интерпретацией, переносом и обработкой данных. Поэтому условием участия клиники в международном проекте является знание персоналом английского языка в объеме, достаточном для заполнения ИРК. Иногда карта может содержать вопросы, которые заполняют непосредственно пациенты. В данном случае эти модули ИРК переводятся на русский язык; перевод должен быть одобрен разработчиками ИРК. Русскоязычный аналог английской ИРК может быть создан для помощи исследователям, но не для внесения в него информации.

При проведении локальных исследований ИРК на русском языке вполне допустимы. Но независимо от языка термины, предложения и структура ИРК должны быть простыми и понятными для исследователя и его помощников.

Последовательная и параллельная структуры

Пример последовательной регистрации данных – регистрация по визитам. В одном разделе ИРК размещаются все обследования, которые следует выполнить в ходе конкретного визита. Преимуществом является удобство заполнения – вся информация, полученная во время одного визита, вносится в один раздел ИРК. При этом меньше вероятность что-либо упустить. Однако проследить динамику того или иного показателя в ходе исследования сложно, так как относящиеся к разным визитам значения одного и того же параметра (например, артериального давления) разбросаны по всей ИРК.

При параллельной регистрации для каждого показателя создается один раздел (например, «Сопутствующая терапия»), куда заносятся данные всех визитов. Часто такие модули ИРК носят название «бегущие» (running).

Поскольку оба подхода имеют свои «за» и «против», обычно используется комбинированная структура ИРК, т.е. когда одни данные регистрируются последовательно, а другие параллельно. Информация о сопутствующих заболеваниях или сопутствующей терапии в процессе исследования может регистрироваться по параллельному принципу (в так называемых сводных формах). Так удобно регистрировать, например, выдачу и возврат исследуемого препарата. При этом целесообразно на соответствующей странице визита сделать ссылку на сводную форму (см. пример 1).

Пример 1. Ссылка на сводную форму

Пациенту выдан исследуемый препарат?
 НЕТ ДА Если «Да», заполните стр. 8, раздел «Выдача и возврат исследуемого препарата»
Пациент принимает сопутствующие препараты?
 НЕТ ДА Если «Да», заполните стр. 9, раздел «Сопутствующая терапия»

Формализация ответов

Результаты обследований могут заноситься в ИРК либо в виде произвольной записи, либо путем выбора соответствующего ответа из заранее составленного списка (так называемые формализованные ответы). Формализованные ответы упрощают процесс обработки данных и позволяют избежать лингвистических и смысловых трудностей, особенно при многоцентровых международных исследованиях. Формализованные и неформализованные ответы приведены в примерах 2 и 3.

Пример 2. Неформализованный ответ

Симптомы: Отмечена гиперемия и экссудация

Пример 3. Формализованный ответ

Симптомы (отметьте необходимое):	<input checked="" type="checkbox"/> гиперемия
	<input type="checkbox"/> отек
	<input type="checkbox"/> шелушение
	<input checked="" type="checkbox"/> экссудация

Чтобы при формализованных ответах не упустить важную информацию, не предусмотренную заранее, вносят поле для произвольной записи (пример 4).

Пример 4. Поле для произвольной записи в формализованном ответе

Симптомы (отметьте необходимое):	<input type="checkbox"/> гиперемия
	<input type="checkbox"/> отек
	<input type="checkbox"/> шелушение
	<input type="checkbox"/> экссудация
	<input checked="" type="checkbox"/> другое (укажите): ... боль при пальпации...

Формализованные ответы обычно фиксируются в виде полей, которые необходимо отметить (так называемых check-box, см. примеры выше), или в виде цифр, которые соответствуют определенным ответам из списка. Желательно предусмотреть как можно больше возможных ответов (в разумных пределах), в том числе ответ, который следует отметить, если данные отсутствуют или исследование не проводилось.

Формализованные ответы – градация симптомов

Для градации симптома по его выраженности желательно применять шкалы – например, 4-балльную шкалу (симптом отсутствует, слабо выражен, умеренно выражен, ярко выражен). Шкала в примере 5 позволяет не только отметить наличие симптома, но и дать его оценку.

Пример 5. Выраженность симптома

Обследование 4	<input type="checkbox"/> Обследование не выполнено (укажите причину в Комментариях)			
Симптомы	отсутствует	слабо выражен	умеренно выражен	ярко выражен
Гиперемия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Отек	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Шелушение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Экссудация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Другое (впишите)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....				

Желательно в одном исследовании для всех симптомов придерживаться одной и той же последовательности возможных ответов, например 0 – симптом отсутствует, 3 – ярко выражен (т.е. «по возрастающей»).

Формализованные ответы – интервалы и периоды

Представьте, что на вопрос «Сколько сигарет пациент в среднем выкуривает в день?» исследователь должен отметить один из следующих вариантов: «Ни одной», «1–2», «3–5», «более 5». Если исследование проходит у взрослых мужчин с хроническим бронхитом, ясно, что большинство ответов попадет в последнюю категорию. Поэтому правильнее было бы установить другие интервалы, например «Ни одной», «1–5», «6–10», «11–15», «16–20», «Более 20», особенно если выяснение зависимости течения заболевания от количества выкуриваемых сигарет является основной целью исследования. Это еще одна причина, по которой к разработке ИРК должны привлекаться клиницисты и биостатистики, которые могут предсказать наиболее возможные варианты распределения.

Формализованные ответы – определенность

Структура ответов должна оставлять минимум пространства для неопределенности. Рядом с возможным ответом «Да» должен быть ответ «Нет». Если на вопрос «Было ли проведено обследование?» присутствует только возможный ответ «Да» и исследователь его не пометил, то это может означать, что либо исследователь выполнил обследование, но забыл заполнить поле, либо обследование вообще не выполнено.

Источники информации

Одна и та же информация – например, о перенесенных заболеваниях – может быть получена из объективных (амбулаторная карта) или субъективных (сам пациент или его родственники) источников. Соответственно, ценность этой информации будет разной. Поэтому желательно предусмотреть поля или коды, определяющие источник сведений, – например, «Подтверждено документально» или «Со слов пациента».

Кодирование

Для введения информации о сопутствующей терапии, перенесенных и сопутствующих заболеваниях, а также для многих других показателей не всегда возможно использовать формализованные ответы. Это порождает определенные сложности. Неформализованная запись из ИРК должна быть перенесена в компьютер полностью, с сохранением пунктуации и орфографии. Но при обработке данных с помощью компьютерных программ «инфаркт миокарда» и «миокардиальный инфаркт» будут восприниматься как совершенно разные понятия. Поэтому предварительно проводится кодирование информации, т.е. присвоение диагнозам, названиям препаратов и т.п. оговоренных заранее стандартных терминов или кодов. Рядом с полем для неформализованной записи может размещаться дополнительное поле, в которое сам исследователь или медицинский эксперт в центре обработки данных вписывает соответствующий код или термин.

Результаты лабораторных анализов

В разделе лабораторных тестов предусмотрены следующие поля (для каждого показателя): собственно результат, единицы измерения и интерпретация результата исследователем – в пределах нормы, клинически незначимое отклонение от нормы, клинически значимое отклонение от нормы.

Регистрация времени

При регистрации времени применяется 24-часовая шкала (в англоязычной литературе иногда используется термин «military time»). По мере возможности следует регистрировать **абсолютное** (астрономическое) время (пример 6).

Пример 6. Регистрация времени

В какое время был введен препарат? (ч : мин) :
В какое время отмечено снижение АД? (ч : мин) :

Формулировка «через какое время (час, мин) после введения препарата отмечено снижение АД?» представляет собой регистрацию **относительного** времени. Однако при расчете временного интервала между точками абсолютного времени вероятность ошибки гораздо ниже (особенно при применении программных методов обработки данных), чем при фиксации исследователем относительного времени.

Формат даты

Запись «01.02.06» европейцы понимают как 1 февраля 2006 г. (формат даты – день, месяц, год), а американцы – как 2 января 2006 г. (месяц, день, год). Поэтому

в ИРК должно быть зафиксировано, какой формат даты следует использовать. Наиболее рационально использовать смешанный формат – «01-FEB-06».

Регистрация цифровых значений

Для регистрации цифровых значений лучше использовать ячейки без верхней границы, чтобы не перепутать цифры 1 и 7, 3 и 5. Если числовое значение выражается не целым числом, а десятичной дробью, желательно заранее предусмотреть разделительный знак – запятую или точку (пример 7).

Пример 7. Регистрация цифровых значений

Температура тела: , °C

Оформление страниц

Рекомендуется, чтобы каждая страница ИРК содержала номер протокола или исследования (возможно также название исследования или название исследуемого препарата), номер исследовательского центра, название компании-спонсора, номер страницы (желательно в формате «стр. 8 из 35»), номер или название раздела ИРК (например, Визит 1), номер пациента в исследовании (напечатанный заранее или вписанный исследователем) и иногда инициалы пациента. Эта информация позволяет идентифицировать любую страницу даже в том случае, если она выпала из ИРК. В каждом разделе (при необходимости – на каждой странице) оставляют место для комментариев и подписи исследователя.

На титульной странице каждого раздела (например, Визита 4) желательно перечислить все формы и страницы, которые необходимо заполнить во время этого визита. Каждой форме или странице в списке может соответствовать поле (check-box), которое нужно пометить после заполнения соответствующей формы (страницы).

Инструкции по заполнению ИРК

Полезно внести в ИРК инструкции по ее заполнению, которые могут относиться как ко всей ИРК, так и к отдельным разделам, обследованиям и тестам. Чтобы инструкции обращали на себя внимание, их печатают другим шрифтом (например, курсивом, подчеркнутым), помещают в отдельную рамку или печатают рядом, на противоположной странице.

Таким образом, разработка ИРК является крайне важным элементом клинического испытания. Хорошо составленная ИРК отвечает следующим требованиям:

- 1)** соответствие протоколу исследования;
- 2)** логичность вопросов;
- 3)** оптимальный объем собираемых данных;
- 4)** разумный баланс между формализацией ответов, помогающей при обработке данных, и открытыми полями, позволяющими собрать более полную и точную информацию.

Оформление ИРК должно упрощать ее заполнение, проверку, последующее чтение и ввод данных.

Как заполнять ИРК

Исходные документы и ИРК

Исходными (первичными) документами называют оригинальные документы, данные и записи – обычно это истории болезни, амбулаторные карты, бланки с результатами анализов, рентгеновские пленки, ленты ЭКГ и т.д. Обычно врач вначале делает записи в официальных медицинских документах пациента, а затем переносит информацию в ИРК. Этот подход считается более надежным, так как меньше вероятность того, что, если исследователь умышленно захочет изменить данные, он внесет их в официальные документы. Однако возможен вариант, при котором исследователь сразу вносит данные в ИРК. В этом случае до начала исследования должно быть составлено соглашение о первичной документации, определяющее, что будет считаться первичной документацией для некоторых данных (пример: «физический осмотр и тест с 6-минутной ходьбой будут регистрироваться сразу в ИРК»).

Кто заполняет и подписывает ИРК?

Карты должны быть подписаны человеком, непосредственно их заполнившим. Для идентификации лица, подписавшего карту, в документации исследования должна находиться форма по распределению обязанностей между сотрудниками исследовательского подразделения с именами, инициалами, обязанностями и образцами подписей персонала. Обычно ИРК заполняют врачи-исследователи. Допустимо, чтобы информацию в ИРК переносили предварительно проинструктированные исследователем медицинские сестры или лаборанты. Многие исследовательские центры имеют специально подготовленный штат сотрудников, обязанностью которых является перенос данных в ИРК из исходной документации пациента. Однако ответственность за данные все равно несет врач-исследователь. Он должен проверить и подписать ИРК после того, как с картой работал средний медицинский персонал.

Перед началом исследования необходимо уточнить, должен ли подписывать карты первый (главный, основной) исследователь. Иногда первый исследователь подписывает только страницы ИРК с итоговой информацией о пациенте, т.е. где зарегистрированы дата и причина его завершения участия в исследовании и компьютерные распечатки базы данных, подтверждая этим правильность данных и принимая ответственность за них.

Общие требования

ИРК должны заполняться разборчивым почерком, черными чернилами. Использование чернил другого цвета нежелательно, так как они имеют более низкий контраст при копировании. Нельзя использовать карандаш.

Все требуемые поля должны быть заполнены или помечены, на все вопросы должны быть даны ответы. Если ни один из предложенных формализованных ответов не подходит, нельзя оставлять вопрос открытым – следует ответить на него в разделе «Комментарии». Если поле оставлено пустым, это можно понять как:

- 1) исследователь забыл его заполнить;
- 2) исследователь забыл выполнить обследование;

- 3) исследователь выполнил обследование, но его результаты не могут быть внесены в поле (особенно при формализованных ответах).

При заполнении полей можно использовать следующие сокращения:

- 1) «NA» (not applicable) – неприменимо. Используется, когда получить ответ на вопрос в принципе невозможно (например, «Были ли у вас осложнения во время родов?» у пациентки, которая не рожала) или когда вопрос не имеет смысла (например, «Результат теста на беременность» у пациента мужского пола);
- 2) «ND» (not done) – не сделано. Чаще всего используется, когда обследование не выполнено. Причины этого следует изложить в комментариях;
- 3) «UNK» (unknown; иногда сокращается как «UN» или «UK») – неизвестно. Используется, когда попытки получить ответ не увенчались успехом. Например, при ответе на вопрос «Страдали ли вы хроническим заболеванием легких?» пациент не помнит перенесенных заболеваний, а медицинские документы отсутствуют или не дают ясного ответа.

Даты на странице ИРК

Иногда одна страница ИРК заполняется в течение нескольких дней. Если на странице существует только одно поле для даты ее заполнения, вносят либо дату, когда начато заполнение страницы, либо дату, когда заполнение завершено. Это должно быть отражено в инструкциях по заполнению ИРК и применимо для всех страниц.

Внесение исправлений

Исправления в ИРК вносятся следующим образом: необходимо аккуратно перечеркнуть неверную запись одной чертой так, чтобы первоначальную запись возможно было прочитать, рядом внести правильные значения, поставить дату внесения исправлений и инициалы. Инициалы необходимы для того, чтобы идентифицировать человека, сделавшего исправление.

Правила GCP требуют объяснить причину исправлений. Обычно это делается в разделе «Комментарии» или на специальном листе, приложенном к ИРК. При следовании этому правилу нужно руководствоваться здравым смыслом – вряд ли стоит что-то объяснять, когда случайно внесенный год «2006» исправлен на «2007». Однако если исправленные данные принципиально отличаются от внесенных ранее (например, даются совершенно разные трактовки одного и того же наблюдения), это требует объяснений. Многие компании предлагают специальные коды для причин исправлений. Значения этих кодов приводятся в инструкции по заполнению ИРК. Код обычно вносится в ИРК рядом с правильной записью.

Недопустимо стирать резинкой, подчищать, замазывать чернилами или белым корректором старую запись. Ранее внесенные сведения должны оставаться читаемыми.

Соблюдение конфиденциальности

По правилам GCP, информация, позволяющая идентифицировать субъекта исследования, не должна уходить из исследовательского центра. Поэтому в ИРК нельзя использовать имена пациентов – только инициалы. Некоторые фармацевтические компании используют идентификацию субъектов исследования только по

номерам. Это простое и известное правило иногда непреднамеренно нарушается. Например, к копии ИРК, которая затем передается спонсору, подшивается копия анализа с фамилией пациента, на ИРК делаются карандашные пометки или приклеиваются листочки с именами, помогающие найти карту при повседневной работе и т.д. В этом случае при отправке страниц ИРК спонсору нужно не забывать удалять имеющиеся на них записи, позволяющие идентифицировать личность субъектов исследования.

Обращение с ИРК

ИРК вместе с протоколом клинического испытания и, желательно, инструкцией по ее заполнению должна быть предоставлена исследователю до начала клинического испытания. Исследователь должен иметь возможность подробно изучить ИРК и уточнить все вопросы по регистрации данных.

ИРК существует как минимум в двух экземплярах. Один экземпляр находится в исследовательском центре, второй передается спонсору для обработки. В настоящее время чаще всего используются самокопирующиеся карты, в которых внесение записей на одну страницу автоматически копируется на одну или две других, иногда разного цвета. Стержень авторучки или фломастера должен быть достаточно тонким и твердым, чтобы обеспечить хорошее копирование. Поэтому лучше не использовать фломастеры с мягким стержнем.

После проверки монитором копии страниц отделяются от оригиналов. Один экземпляр остается в центре, другой (другие), в том числе оригинал, передается спонсору. Можно ксерокопировать карты, но это лучше делать в исследовательском центре. Если единственный экземпляр будет увезен монитором для копирования и исчезнет либо будет поврежден, это приведет к большим проблемам. ИРК должна быть подшита таким образом, чтобы а) исключить потери листов, б) листы не повреждались при транспортировке и в) быть удобной для обращения и заполнения. Лучше всего подшивать ИРК в отдельную плотную папку с разделителями по визитам и блокам.

ИРК необходимо хранить в безопасном месте в течение срока, согласованного со спонсором.

В заключение необходимо еще раз напомнить, что вся основная информация, внесенная в ИРК, должна подтверждаться записями и результатами обследований и анализов, находящимися в официальных исходных медицинских документах пациента (история болезни, амбулаторная карта и т.п.). Как указывал директор Бруквудской международной академии исследований в области здравоохранения D. Hutchinson, «что не записано, то не сделано».

Правильное ведение первичной медицинской документации пациентов является краеугольным камнем любого клинического исследования. Отсутствие в первичных документах информации, имеющей отношение к основной переменной интереса, ставит под сомнение достоверность данных, полученных у пациента. Значительные нарушения в ведении первичной документации или, что совсем плохо, отсутствие таковой ставят крест на исследовании в целом.

В соответствии с ICH GCP (п. 1.52), первичными медицинскими документами пациентов (source documents) считаются «оригинальные документы, данные и записи (например, истории болезни, амбулаторные карты, лабораторные записи, служебные записки, дневники испытуемых или проверочные листы выполненных оценок, журналы выдачи медикаментов, распечатки приборов, верифицированные и заверенные копии с оригинальных документов, микрофиши, фотографические негативы, микроплёнки или магнитные носители, рентгеновские снимки, другие документы пациентов, а также записи, хранящиеся в участвующих в исследовании аптеке, лаборатории и отделении инструментальной диагностики)». Это первый носитель, на котором зафиксировано сделанное врачом наблюдение или полученная от пациента информация. Таким носителем может быть, например, обычный лист бумаги, на котором врач делает пометки во время беседы с пациентом или медсестра записывает температуру тела больных. Если такие листы приложены к истории болезни или амбулаторной карте, они подчеркивают достоверность находящейся там информации.

Сведения о состоянии пациента (например, частота пульса, значение артериального давления), которые находятся в первичных документах (например, в истории болезни или амбулаторной карте), называются первичными данными (source data). Эти сведения затем переносятся врачом-исследователем или другим сотрудником исследовательского подразделения в индивидуальные регистрационные карты.

В отдельных случаях сама ИРК может служить первичным медицинским документом (см. главу «Формы для регистрации данных пациентов»).

Виды первичных медицинских документов

Первичными медицинскими документами прежде всего являются оригинальные медицинские документы пациента, которые используются в рамках обычной

медицинской практики. В России это история болезни и амбулаторная карта, формы которых утверждены Министерством здравоохранения РФ. Эти документы у конкретного пациента существуют до начала исследования и будут вестись после его окончания. Записи в истории болезни или амбулаторной карте представляют собой свободный текст, в хронологическом порядке описывающий изменения в состоянии больного. Каждая запись имеет дату и подписана лицом, который внес эти сведения.

В российской практике клинических исследований существует серьезная проблема – амбулаторные карты хранятся на руках у пациентов. Монитор не может получить к ним доступ даже в ходе исследования, а шансы аудиторов увидеть карты после его окончания стремятся к нулю. Поэтому для целей исследования заводят специальные амбулаторные карты, которые хранятся у исследователя. Как бы мы ни ссылались на особенности организации медицинской помощи в России, все понимают, что в большинстве случаев эти карты являются искусственными документами, созданными для целей конкретного исследования и внешне имитирующими оригинальные документы пациентов. Это понятно хотя бы потому, что записи в них начинаются в лучшем случае за несколько дней до назначения исследуемого препарата. Однако другого выхода нет, и существуют пути минимизировать возможные неприятные последствия: такая карта должна содержать максимально подробную и официально заверенную выписку из оригинальной карты; карту необходимо зарегистрировать в соответствующем журнале лечебного учреждения, получить официальный номер и поставить штамп – при желании аудиторы смогут ознакомиться с этим журналом; внести информацию о клиническом исследовании в оригинальную карту. После завершения участия пациента в исследовании врач-исследователь также должен сделать выписку для его оригинальных медицинских документов, если сам пациент не возражает против этого. Выписка должна содержать сведения о том, что пациент принимал участие в клиническом исследовании в определенный промежуток времени и получал определенную терапию. Также данная выписка может содержать рекомендацию по дальнейшему лечению пациента. Оригинал данной выписки выдается пациенту на руки, а копия хранится в первичной медицинской документации исследования.

Кроме того, в качестве первичных медицинских документов раньше иногда выступали специальные формы, разработанные для конкретного исследования (trial-specific forms). Они построены таким образом, что «заставляют» врача собирать именно ту информацию, которая необходима при этом визите пациента: содержат вопросы, которые необходимо задать больному, и место для ответов на них, имеют поля для внесения сведений о частоте дыхания, количестве приступов головной боли и т.п., т.е., по сути, являются подобием ИРК. Эти формы являются тем самым первичным носителем визуализированной информации, причем существенная часть этой информации не собирается в условиях обычной медицинской практики, а необходима только для клинического испытания. На первый взгляд, использование такой первичной документации имеет одни плюсы – исследователь может не бояться, что он забудет выполнить необходимое обследование или расспросить пациента о важных для целей исследования подробностях его самочувствия. Однако излишняя «алгоритмизация» поведения исследователя при общении с пациентом может привести к тому, что врач пройдет мимо существенной информации, которая может быть напрямую не связана с основными переменными интереса, но

имеет значение для результатов исследования или, что еще более важно, для оценки медицинского состояния пациента. Кроме того, использование любых искусственных форм вызывает у аудиторов подозрения в «искусственности» содержащихся в них данных, и эти подозрения, к сожалению, не всегда являются беспочвенными. Поэтому использования таких форм следует избегать.

Исключением служат дневники пациента, созданные для целей исследования. Пациенты сами вносят в них информацию о своем состоянии. Такие дневники считаются исходными медицинскими документами, и их использование вполне допустимо.

Правила ведения первичных медицинских документов

Первичная медицинская документация должна содержать как минимум следующие сведения.

- 1.** Демографические данные пациента, позволяющие однозначно его идентифицировать.
- 2.** Анамнестические данные, важные для оценки состояния пациента в ходе исследования и подтверждающие критерии включения/исключения.
- 3.** Факт участия пациента в исследовании, с указанием информации, которая это исследование идентифицирует (например, спонсор исследования, номер протокола).
- 4.** Факт подписания ИС с указанием даты и, желательно, времени.
- 5.** Подтверждение всех критериев включения; при этом нельзя ограничиться фразой «пациент соответствует всем критериям включения».
- 6.** Подтверждение отсутствия критериев исключения; чем больше подтверждений проведенных обследований, не выявивших наличие критериев исключения, тем лучше; только в крайнем случае можно ограничиться фразой «у пациента отсутствуют критерии исключения»; если критерием исключения является возможность забеременеть, необходимо сообщить о проведенной на эту тему беседе.
- 7.** Номер пациента в исследовании, факт рандомизации (при рандомизированных исследованиях) и факт зачисления в ту или иную группу лечения (при открытых исследованиях). При использовании центральной интерактивной системы рандомизации к первичной медицинской документации следует прикрепить все документы, подтверждающие данное использование (письмо или факс, полученные из центральной системы рандомизации; письмо или факс должны быть датированы и подписаны исследователем).
- 8.** Информация о переносимости исследуемого препарата, если протокол требует контроля состояния пациента после первой дозы. В случае регистрации нежелательного явления подробно описывается дата начала и завершения, степень тяжести и оценивается связь с исследуемым препаратом.
- 9.** Сведения о выдаче и возврате исследуемого препарата с указанием номера исследуемого препарата и количества выданного/возвращенного препарата. В случае отклонений в приеме исследуемого препарата необходимо описать их подробно.

10. Информация о сопутствующей терапии, с указанием даты начала и окончания и причины для назначения. В случае отсутствия сопутствующей терапии необходимо сделать запись, что она не назначалась.
11. Все сведения, содержащиеся в ИРК пациента. Если состояние пациента оценивается с помощью шкал, которые находятся в ИРК, но относятся к первичной документации пациента, то в амбулаторной карте или истории болезни пациента следует сделать запись, что произведена оценка по определенной шкале с указанием названия шкалы и лица, производившего оценку. Такие же требования существуют и в отношении вопросников или шкал, которые заполняют сами пациенты.
12. При использовании дневников пациентов в первичной медицинской документации необходимо отразить, что дневник был выдан, просмотрен (проверен), собран у пациента и т.п.
13. Все сведения, которые должны находиться в медицинской документации пациента в соответствии со сложившейся медицинской практикой.
14. Дата следующего назначенного визита.
15. Дата завершения участия в исследовании.
16. Подпись лица, сделавшего запись, которая позволяет это лицо идентифицировать.

Кроме того, имеют значение следующие моменты:

- записи в первичных медицинских документах должны быть выполнены чернилами, почерк должен быть разборчивым;
- нельзя использовать сокращения, за исключением очень ограниченного количества общепринятых (АД, ЧСС). Это связано с тем, что мониторы и аудиторы, скорее всего, не являются специалистами в области проводимого исследования, и сокращения, понятные профессионалам, будут для них загадкой;
- приклеенные бланки с результатами анализов, ленты электрокардиограмм и т.п. не должны закрывать и, тем более, уничтожать записи как на страницах амбулаторной карты или истории болезни, так и на самих бланках или лентах. Если лабораторные и функциональные обследования были сделаны в рамках данного проекта, они должны содержать идентификацию исследования и датированную подпись исследователя. Этой подписью исследователь удостоверяет, что он просмотрел результаты обследований. Все клинически значимые отклонения следует описать в первичной документации пациента;
- распечатки приборов и бланки, заполненные вручную, рентгеновские пленки, сканограммы и т.п. должны позволять однозначно идентифицировать пациента, которому проведено обследование, и установить точную дату обследования и лабораторию, которая это обследование выполнила; должны быть Ф.И.О. и подпись врача, проводившего дополнительное обследование;
- консультации специалистов, вклеенные на отдельных бланках, должны содержать Ф.И.О. и подпись врача-консультанта;
- выписки из других лечебных учреждений или из других первичных медицинских документов должны быть подписаны, датированы и заверены печатью лечебного учреждения;
- записи должны следовать строго в хронологическом порядке;

Допустим, обследование проведено вечером 17 января, а врач делает запись о нем, например, утром 18 января, однако уже после других записей, датированных 18 января. В таком случае эта запись должна быть датирована 18 января, а в тексте самой записи необходимо указать, что обследование проведено 17 января.

- ❑ ни при каких обстоятельствах нельзя вырывать страницы из первичной документации, даже если внесена ошибочная информация. Неправильные сведения можно исправить таким же образом, как и ошибочные записи в индивидуальных регистрационных картах пациентов (см. главу «Формы для регистрации данных пациентов»);
- ❑ не допускается использование корректирующей жидкости и внесение информации между строчек и на полях. Но если дополнительная информация все-таки внесена между строчек, необходимо поставить дату, когда эта информация была дописана, и инициалы того человека, который сделал эту запись.

Архивирование первичных медицинских документов и материалов исследования

ICH GCP содержит следующие указания для исследователя относительно хранения основных материалов исследования, в том числе первичных медицинских документов (п. 4.9.5): «Документы должны храниться как минимум 2 года с момента последней регистрации продукта в регионе ICH при отсутствии заявок на регистрацию, находящихся на рассмотрении в регионе ICH, или как минимум 2 года после формального решения о прекращении разработки исследуемого препарата. Документы должны храниться дольше, если это требуется официальными инстанциями или если этого требует спонсор. Обязанностью спонсора является информировать исследователя (исследовательский центр) о том, что хранить документацию больше не нужно».

Это одно из самых противоречивых и трудновыполнимых на практике положений ICH GCP. Во-первых, в любой момент в течение всего срока нахождения препарата на рынке (а это могут быть десятки лет) спонсор может принять решение о регистрации продукта на новом рынке, его перерегистрации или регистрации по новым показаниям, причем необязательно в регионе ICH GCP, и использовать для этой регистрации или перерегистрации результаты проведенных когда-то исследований. Спонсоры в большинстве случаев не могут быть уверены в том, что эта регистрация продукта – последняя, и материалы этих исследований больше никогда не будут использоваться. Это продиктовано маркетинговыми причинами – любой препарат может когда-нибудь обрести «второе дыхание». В принципе, это касается даже решения о прекращении разработки нового лекарственного средства – никто не поручится за то, что это средство никогда не возродится снова, например по другим показаниям или в комбинации. Другими словами, срок «через 2 года от того, что может никогда не произойти», очень неопределенный. Во-вторых, исследователь не может знать о планах спонсора регистрировать или перерегистрировать препарат, поэтому в любом случае он должен ждать разрешения уничтожить материалы исследования. И если даже спонсор решит такое разрешение расослать, то через 10–15 лет после окончания исследования разыскать ис-

следователей и материалы исследования очень сложно. В-третьих, непонятно, что делать с материалами исследований IV фазы. Если препарат старый и везде давно зарегистрирован, то получается, что материалы такого исследования хранить не нужно вообще.

Тем не менее выполнять требования по архивированию первичных медицинских документов необходимо. И если бы речь шла только об оригинальных документах (официальных амбулаторной карте и истории болезни), проблема не была бы такой сложной, так как они хранятся в архивах медицинских учреждений в течение десятилетий. Однако почти в каждом исследовании к числу первичных документов относится некоторое количество дополнительных материалов (дневники пациентов, подписанные формы информированных согласий). Поэтому для организации архивирования материалов исследования можно порекомендовать следующее.

1. Составить список документов, которые являются первичными в данном исследовании. Список должен быть подписан исследователем.
2. После окончания исследования отметить в этом списке, где хранится каждый первичный медицинский документ на каждого пациента. Например, «оригинальная амбулаторная карта хранится на руках у пациента», с указанием Ф.И.О., адреса и телефона пациента. В списке должны быть отмечены документы, которые предполагается хранить в архиве лечебного учреждения (обычно их большинство).
3. Документы исследования необходимо упаковать в коробки и заклеить. На коробках должна находиться следующая информация: текст «материалы по клиническому исследованию»; название исследования; годы, когда оно проводилось; название компании-спонсора исследования и контактные данные (адрес, телефон, имя монитора или ответственного лица) представительства компании-спонсора или контрактной исследовательской организации (КИО); Ф.И.О. и контактные сведения как минимум двух членов исследовательской группы; перечень материалов, находящихся в коробке; текст «хранить до особого распоряжения».
4. В архиве лечебного учреждения желательно выделить отдельное пространство для хранения материалов клинических исследований.
5. Если администрация лечебного учреждения не позволяет хранить, например, истории болезни пациентов-участников исследования отдельно, а требует поместить их в общий архив, на истории болезни необходимо сделать наклейку, которая должна содержать: текст «относится к материалам по клиническому исследованию»; название исследования; годы, когда оно проводилось; название компании-спонсора исследования и контактные данные (адрес, телефон, имя монитора или ответственного лица) представительства компании-спонсора или КИО; Ф.И.О. и контактные сведения как минимум двух членов исследовательской группы; текст «хранить до особого распоряжения».
6. Получить расписку от архивариуса о передаче материалов на хранение и направить ее монитору исследования вместе с письмом, описывающим, как заархивированы материалы исследования, с указанием контактных сведений ответственного за архив.

В любом случае материалы должны храниться: а) в месте с ограниченным доступом; б) в помещении, которое круглосуточно охраняется или оборудовано охранной сигнализацией; в) с соблюдением условий противопожарной безопасности; г) с соблюдением условий окружающей среды. Условия окружающей среды должны быть следующими: для бумажных документов – температура 13–18°C, влажность 55–65%; магнитные носители – температура 18–20°C, влажность 35–45%; рентгеновские пленки – температура 10–18°C, влажность 35–45%.

Проблемы с надлежащим хранением материалов исследований – одни из самых распространенных в исследовательских центрах Европы. По данным Sheila N. Linder-Ciccolunghi, руководителя отдела контроля качества компании F. Hoffmann-La Roche, результаты проверок хранения материалов 32 исследований через 1–3 года после их окончания обнаружили нарушения в 82% европейских центров при полном отсутствии этих проблем (0%) в клиниках США. Невозможность обнаружить какие-либо материалы исследования после его окончания для проверки официальными инстанциями может поставить крест на его результатах.

За несколько последних лет значительное число зарегистрированных и неплохо продававшихся лекарственных средств было отозвано с рынка из-за их опасных побочных эффектов. В 1990-е годы в США такая участь постигла 11 лекарств. Особенно неудачным с этой точки зрения был 2000 г., в котором было объявлено о прекращении продаж трех препаратов – цисаприда (кардиологическая группа), троглитазона (лечение диабета) и лотронекса (гастроэнтерология). Интересно, что троглитазон (Резулин) применялся в широкой медицинской практике с 1997 г., а цисаприд (Пропульсид) – вообще с 1993 г. В 2005 г. с рынка США по соображениям безопасности был отозван препарат Vioxx (противовоспалительное средство). В каждом из этих случаев вновь выявленные нежелательные лекарственные реакции изменяли соотношение риск/польза от применения препаратов в негативную сторону, что делало их применение неоправданным.

К сожалению, большинство лекарственных средств приносит не только пользу организму, но и обладает нежелательными воздействиями на него. По сведениям Journal of the American Medical Association, каждый год 1,3 миллиона американцев страдают от нежелательных лекарственных реакций рецептурных препаратов, из них 106 000 умирают. Задача официальных инстанций, принимающих решение о регистрации препарата, определить, не перевешивает ли риск, связанный с его назначением, положительный эффект препарата. В свою очередь, обязанностью исследователей и компаний-спонсоров, проводящих клинические исследования лекарства, является снабжение официальных инстанций полными и достоверными данными о его безопасности и максимальным объемом доступных сведений обо всех аспектах его влияния на организм. Изучение этих аспектов начинается еще на стадии доклинических исследований (исследований на животных), особенно тщательно проводится во время исследований I–III фазы и продолжается в течение всего срока нахождения препарата на рынке.

Поскольку в большинстве развитых стран решение о регистрации препарата принимается на основании данных международных исследований, важно гармонизировать способы и формы сбора информации о нежелательных явлениях в разных регионах и в различных исследованиях. Для этого необходимо было создать единую терминологию в области безопасности лекарственных средств и разработать механизм сообщения о неблагоприятном действии препарата, наблюдавшемся в клиническом испытании.

Основные определения

Основные определения согласованы 30 рабочими группами Международного центра ВОЗ по мониторингованию лекарств (Уппсала, Швеция).

Нежелательное явление (adverse event) – любое неблагоприятное изменение в медицинском состоянии пациента или субъекта клинического исследования, получающего фармацевтический продукт, независимо от причинной связи с этим лечением. Таким образом, нежелательное явление – это:

- а)** непреднамеренное появление неблагоприятного объективного или субъективного симптома;
- б)** появление аномальных значений лабораторных анализов (как разновидность объективных симптомов);
- в)** появление сопутствующего заболевания или утяжеление его течения.

Для любого препарата существует отношение риск/польза, и определение этого отношения, по сути, и является основной задачей научных исследований лекарства. Риск определяется частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций, присущих данному препарату, и их тяжестью. Чем тяжелее нежелательная лекарственная реакция, тем меньше частота ее возникновения, которую можно признать допустимой. Например, сухость во рту в 1 из 100 случаев – это одно, а 1 отек Квинке на 100 пациентов – совсем другое. Риск взвешивается по отношению к пользе от применения лекарства, которая, в свою очередь, оценивается на основании эффективности лечения и серьезности заболевания. Три случая прогрессирующей алопеции на 100 терапевтических курсов вряд ли приемлемы для препарата, предназначенного для лечения гастроэзофагеального рефлюкса, однако, может быть, допустимы для эффективного онкологического средства. Руководитель медицинской службы Англии сэра Кеннет Калман в 1996 г. предложил следующую классификацию риска возникновения нежелательной лекарственной реакции:

- «ничтожный» – менее 1 на миллион, как, например, риск быть пораженным молнией;
- «минимальный» – риск от 1 на миллион до 1 на 100 000, как, например, риск попасть в железнодорожную катастрофу;
- «очень низкий» – между 1 на 100 000 и 1 на 10 000 (риск получить смертельную травму при игре в футбол);
- «низкий» – между 1 на 10 000 и 1 на 1 000 (риск умереть от гриппа);
- «умеренный» – между 1 на 1 000 и 1 на 100 (сопоставим с риском смерти курильщика, выкуривающего 10 сигарет в день);
- «высокий» – выше 1 на 100 (риск заразиться корью или ветряной оспой при контакте с больным).

Следует подчеркнуть, что регистрации в клинических исследованиях подлежат абсолютно все неблагоприятные изменения в медицинском состоянии пациента, несмотря на то, что на первый взгляд они не имеют никакой связи с приемом исследуемого препарата. Дело в том, что сведения о некоторых редко встречающихся реакциях на препарат можно получить только тщательно проанализировав массу сведений о медицинском состоянии большого числа пациентов, принимавших интересующее лекарственное средство. Например, на рубеже 70–80-х годов XX века на рынок вышел новый антибиотик из группы фторхинолонов. В течение первого года продаж препарата было отмечено, что у принимающих его пациентов увеличивается частота травм, особенно в быту. Казалось бы, какая может

быть связь между падением на лестнице и приемом антибиотика? Если бы все врачи рассуждали таким образом и не сообщали бы о подобных случаях в официальные инстанции, препарат, может быть, до сих пор продолжал бы оставаться на рынке. Оказалось, что лекарство вызывает кратковременную преходящую гипогликемию с быстрой потерей сознания, которая сопровождалась падениями или вела к другим травматичным обстоятельствам. Из-за небольшой частоты встречаемости обнаружить явление клинически на стадии исследований не удалось, как не удалось и оп-ределить его лабораторно вследствие кратковременности периода гипогликемии.

Появление неблагоприятных симптомов должно быть непреднамеренным. Например, раньше для лечения некоторых инфекционных заболеваний применяли препараты, вызывающие быстрое и существенное повышение температуры тела (гипертермию). В обычной медицинской практике гипертермия, без сомнения, была бы отнесена к нежелательному явлению, однако при использовании пирогенных веществ ее развитие является преднамеренным.

В большинстве случаев отклонения в лабораторных показателях относят к неже-лательным явлениям, если эти изменения являются клинически значимыми. Для каждого лабораторного показателя должен быть установлен предел этой клиниче-ской значимости, т.е. степень отклонения (например, в 2 раза, на 30% и т.п.).

Очень важно, чтобы до включения в клиническое исследование врач-исследо-ватель тщательно обследовал пациента и внес в его первичные медицинские доку-менты и ИРК сведения об имеющихся сопутствующих заболеваниях с указанием их тяжести. Если наличие сопутствующего заболевания будет зарегистрировано в хо-де исследования, о нем необходимо сообщать как о нежелательном явлении, что исказит в негативную сторону данные о безопасности препарата.

Основные источники сведений о нежелательных явлениях

Основными источниками сведений о нежелательных явлениях являются:

- а)** физикальное обследование пациента во время визита к врачу;
- б)** данные лабораторных и инструментальных исследований;
- в)** расспрос пациента о его самочувствии в период между визитами;

При расспросе пациента не следует использовать закрытые конкретные вопросы типа «Не было ли у вас болей в животе с момента нашей предыдущей встречи?». Это приводит к «гипердиагностике» нежелательных явлений. Правильнее обращаться к больному с открытыми общими вопросами, например «Как вы себя чувствовали с момента нашей предыдущей встречи?» или «Вас что-нибудь беспокоило после предыдущего визита?». При этом следует соблюдать определенную тактичность, так как пациент может бояться того, что, если он расскажет о происшедшем нежелательном явлении, врач исключит его из исследования и не будет выдавать лекарство, особенно если больной сам чувствует улучшение своего основного заболевания после приема исследуемого препарата.

- г)** новые сведения, появившиеся в первичных медицинских документах паци-ента с момента предыдущего контакта с исследователем, включая записи (например, дневники), которые ведет сам больной;
- д)** информация, полученная от родственников больного;
- е)** информация от других медицинских работников, к которым обращался па-циент.

Если в промежутке между визитами в исследовательский центр пациент обращался за медицинской помощью в другое лечебное учреждение, следует приложить максимум усилий для получения полной и достоверной письменной информации из этого лечебного учреждения. Например, больной может быть госпитализирован для резекции желудка по поводу прободной язвы, а после операции у него наблюдался приступ стенокардии. Об операции он наверняка сообщит исследователю сам (главное по значимости событие для пациента), а об имевших место вторичных проблемах, возможно, нет, хотя каждое из них может представлять собой такое же серьезное нежелательное явление, что и прободение язвы.

Информацию о нежелательном явлении можно внести в форму регистрации нежелательных явлений либо в виде описания отдельных симптомов или синдромов (например, «повышение температуры», «головная боль», «повышенная утомляемость»), либо в виде диагноза (например, «грипп»). Каждый из этих подходов имеет преимущества и недостатки. С одной стороны, описание большого количества симптомов, каждый из которых расценивается как нежелательное явление, требует времени и разбивает цельную клиническую картину на фрагменты. С другой стороны, указывая только нозологию, можно «замаскировать» неблагоприятное действие препарата. Понятно, что вирусы, а не исследуемый препарат вызывают грипп, однако головная боль может являться как симптомом этого гриппа, так и нежелательной лекарственной реакцией. Кроме того, отек легких (как состояние) или одышка (как симптом этого отека) имеют принципиально разное значение для оценки безопасности лекарственного средства.

Виды нежелательных явлений

Среди всех нежелательных явлений выделяют несколько особых групп:

- 1)** серьезные нежелательные явления;
- 2)** нежелательные лекарственные реакции;
- 3)** неожиданные нежелательные лекарственные реакции.

Серьезные нежелательные явления (serious adverse events)

К серьезным нежелательным явлениям относятся: а) смерть; б) состояние, угрожающее жизни; в) состояние, требующее госпитализации или продолжения текущей госпитализации; г) состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности (дееспособности); д) появление дефекта развития; е) другое значимое с медицинской точки зрения событие.

Смерть пациента по любой причине (даже, например, насильственная смерть с криминальными мотивами), безусловно, относится к серьезному нежелательному явлению. Клиническая смерть, закончившаяся успешной реанимацией, относится к состояниям, угрожающим жизни. Вообще, к состояниям, угрожающим жизни, относят обстоятельства, когда действительно имелась непосредственная угроза жизни пациента, которая была устранена соответствующим вмешательством. К таким состояниям можно отнести, например, сильное кровотечение с потерей сознания, которое, не будучи остановленным, привело бы к смерти пациента, или развитие астматического статуса с выраженным удушьем и гипоксией. В то же время события, которые могли бы при их неблагоприятном развитии привести к угрозе жиз-

ни пациента, но не стали развиваться таким образом, к угрожающим жизни состояниям не относят. Например, тяжелую пневмонию, если не было непосредственно-го риска того, что пациент может погибнуть в ближайшее время, не следует относить к этой категории, несмотря на то, что такое заболевание при неблагоприятной динамике может представлять угрозу жизни.

Плановые госпитализации, предполагавшиеся до включения пациента в исследование, также не относят к серьезным нежелательным явлениям. В первичных медицинских документах должна присутствовать запись о том, что такая госпитализация планируется. Также к серьезным нежелательным явлениям не относят, например, госпитализации для косметических операций. Неоднозначна ситуация с так называемыми госпитализациями (или продлениями пребывания в стационаре) по социальным причинам. Речь идет о ситуациях, когда тяжесть состояния позволяет пациенту получать лечение дома, однако из-за отсутствия соответствующей медицинской помощи больной госпитализируется. Чтобы не относить такую госпитализацию к серьезным нежелательным явлениям, в первичной медицинской документации пациента должно содержаться подробное объяснение причин его помещения в стационар, с четким указанием того, что не тяжесть состояния больного явилась основанием для госпитализации. Однако мнение аудиторов и инспекторов на этот счет может не совпадать с мнением врача-исследователя, поэтому возможным выходом из такой ситуации может быть все-таки сообщение о серьезном нежелательном явлении (госпитализации), но с приведенными выше комментариями. В этом случае ответственность за то, рассматривать ли такой случай как серьезное нежелательное явление, будет лежать на соответствующем отделе компании-спонсора или на официальных инстанциях.

Также неоднозначной может быть и трактовка «значительной» утраты трудоспособности или дееспособности. Значительной утратой трудоспособности может считаться неспособность выполнять свои профессиональные обязанности, что в российской медицинской практике подтверждается выдачей больничного листа. Сложнее с понятием значительной утраты дееспособности. Обычно этот термин применяется для неработающих лиц и подразумевает невозможность выполнять привычные работы по ведению хозяйства или ухаживать за собой. Определить развитие такого состояния можно путем подробного расспроса больного.

В подавляющем большинстве клинических исследований запрещено участвовать беременным, а женщины детородного возраста должны использовать надежные средства контрацепции. Однако если пациентка все-таки забеременеет во время приема исследуемого препарата, необходимо проследить развитие беременности до ее разрешения. Если новорожденный будет страдать дефектом развития, это следует расценить как серьезное нежелательное явление.

Под определение серьезного нежелательного явления может попасть любое значимое с точки зрения врача-исследователя медицинское событие. Данная категория введена для того, чтобы не ограничивать выбор врача узким перечнем формальных определений в многообразии медицинских ситуаций. Поэтому если исследователь считает, что развившееся у пациента состояние заслуживает особого внимания, хоть и не попадает под перечисленные выше критерии серьезного нежелательного явления, он может сообщить о нем как о серьезном нежелательном явлении.

Нежелательная лекарственная реакция (adverse drug reaction)

Это все неблагоприятные реакции и непреднамеренные реакции организма на препарат, принятый (введенный) в любой дозе. Причинная связь между препаратом и нежелательным явлением должна быть как минимум вероятной, т.е. не может быть исключена. Другими словами, о нежелательной лекарственной реакции как о частном случае нежелательного явления следует говорить, когда с большой долей вероятности это нежелательное явление вызвано приемом исследуемого препарата.

Существует несколько способов определить (естественно, не претендуя на абсолютную достоверность), связано ли неблагоприятное с медицинской точки зрения событие с приемом лекарства. Во-первых, это сравнительная частота события у лиц, не принимающих и принимающих препарат. Во-вторых, реакция организма на отмену и повторное назначение исследуемого препарата. Если нежелательное явление исчезло после отмены и вновь появилось после повторного назначения лекарственного средства, скорее всего, речь идет о нежелательной лекарственной реакции. Обработав данные наблюдений за большим числом пациентов, фармацевтические компании относят часть выявленных нежелательных явлений к нежелательным лекарственным реакциям и вносят эту информацию в материалы о препарате (брошюру исследователя – до регистрации, инструкцию к препарату – после выхода лекарственного средства на рынок).

Иногда встречается термин «побочный эффект» препарата (side effect). Некоторые считают термины «нежелательная лекарственная реакция» и «побочный эффект» синонимами. Другие считают, что побочный эффект – это «другое известное действие» препарата, которое не является неблагоприятным для конкретного пациента. Например, сонливость у принимающих антигистаминные средства – неблагоприятное событие. Однако димедрол в России активно использовался в качестве снотворного средства как раз вследствие своего «второго действия». Мы предлагаем использовать термин «нежелательная лекарственная реакция», так как в международных документах, регулирующих порядок проведения клинических исследований, используется словосочетание «adverse drug reaction», а не «side effect».

Неожиданные нежелательные лекарственные реакции (unexpected adverse drug reaction)

Это нежелательные лекарственные реакции, появление или наблюдающаяся тяжесть которых не описаны ранее в доступных материалах о препарате. Для клинических исследований таким основным документом является брошюра исследователя – свод материалов, статей, отчетов о ранее проведенных испытаниях и т.д., описывающий свойства исследуемого препарата, известные к моменту начала исследования.

Например, если в брошюре исследователя в числе возможных нежелательных лекарственных реакций исследуемого препарата указана легкая головная боль, а у данного пациента возникли сильные боли, то такое событие будет рассматриваться как неожиданная нежелательная лекарственная реакция.

Сообщение о нежелательных явлениях, наблюдавшихся в клиническом исследовании

Информация о нежелательных явлениях, не относящихся к серьезным, переносится из первичной документации в ИРК пациента. Обычно ИРК содержат отдельные модули (формы) для регистрации сведений о нежелательных явлениях. Внесенные в них данные по нежелательным явлениям обрабатываются в конце исследования вместе с остальной информацией, содержащейся в ИРК. В процессе обработки нежелательные явления перечисляются, классифицируются по тяжести проявления, а также по органам и системам и оценивается частота их возникновения. Результаты такого анализа являются основой для оценки безопасности исследуемого препарата.

Помимо регистрации серьезного нежелательного явления в ИРК, исследователь должен сообщить о нем спонсору исследования как можно скорее. Обычно спонсоры устанавливают срок в 24 ч или иногда 2 рабочих дня с того момента, как врач узнал о серьезном нежелательном явлении. Для сбора информации о серьезном нежелательном явлении также существуют специальные формы, которые должны быть заполнены исследователем и отсланы по факсу спонсору исследования в указанные выше сроки. Эти формы могут являться частью ИРК или могут быть специальными формами, не имеющими отношения к ИРК.

Необходимость строго следовать установленным правилам сообщения о нежелательных явлениях, особенно серьезных, – пункт, который несколько раз подчеркивается компанией-спонсором при контактах с исследователем как до начала, так и в ходе исследования. Чуть ли не в первую очередь монитор проверяет, полностью и вовремя ли о таких событиях информирован спонсор. Это связано с тем, что нарушение этих правил чревато серьезными проблемами для компании. Не только Food and Drug Administration, но и Федеральное бюро расследований США изучали, надлежащим ли образом американская фармацевтическая компания American Home Products Corporation (АНР) сообщала о серьезных нежелательных явлениях, связанных с приемом препарата Redux (дексенфлюрамин). Чтобы закрыть иски, АНР была вынуждена добровольно заплатить 3,75 млрд. долл., что значительно снизило рыночную стоимость компании.

Зачастую возникает ситуация, когда о серьезном нежелательном явлении, произошедшем с пациентом, исследователь узнает через несколько дней, а то и месяцев – например, во время очередного визита больного. Врач все равно должен собрать всю доступную информацию о событии и направить ее спонсору исследования в установленные сроки (24 ч или 2 рабочих дня) – отсчет времени начинается не с момента появления серьезного нежелательного явления, а с той минуты, когда врач узнал об этом.

Если собрать всю информацию, необходимую для заполнения всех полей формы, быстро не удастся, исследователь должен сообщить хотя бы те сведения, которые он смог получить в течение отведенного периода времени. Затем необходимо собрать недостающие данные и послать их спонсору, заполнив еще одну форму сообщения о серьезном нежелательном явлении. Начальное сообщение может быть сделано даже по телефону, если, например, существуют технические проблемы с отсылкой бумажного документа, однако затем все равно необходимо передать сведения и в письменном виде.

Особенно внимательно следует относиться к серьезным нежелательным явлениям, которые одновременно являются неожиданными и смертельными или жизнеугрожающими. О таких явлениях спонсоры обычно требуют сообщать немедленно, в минимально возможные сроки.

В некоторых странах законодательство требует, чтобы исследователь сам направлял сведения о серьезных нежелательных явлениях в официальные инстанции и ЭК. Иногда ответственность за это несет спонсор исследования.

Встречаются ситуации, когда по предварительному согласованию с официальными инстанциями и ЭК о некоторых серьезных нежелательных явлениях не надо сообщать в ускоренном порядке, а информация о них анализируется в конце исследования, так же как и о нежелательных явлениях, не относящихся к серьезным. Четкий список таких состояний должен быть приведен в протоколе исследования с описанием порядка сообщения о них.

Всегда следует стремиться установить причинную связь между нежелательным явлением и исследуемым препаратом. Для установления этой причинной связи используют многочисленные термины и определения, такие как «несомненная связь», «определенная», «вероятная», «возможная», «причинная связь не выявлена» и т.п. К сожалению, стандартной международной терминологии не существует, поэтому каждая компания-спонсор должна разъяснить исследователям, какими определениями пользоваться и на основании чего определять вероятность причинной связи между приемом исследуемого препарата и развившимся нежелательным явлением.

Помимо отдельных нежелательных явлений, могут возникнуть **ситуации, требующие быстрого сообщения официальным инстанциям**. Это появление информации, которая может существенно повлиять на общий баланс риск/польза для конкретного препарата, или сведений, на основании которых требуется внести поправки в способы применения препарата, или информации, которая может повлиять на ход клинического исследования. К таким ситуациям относятся: а) для уже известных серьезных нежелательных лекарственных реакций – клинически достоверное увеличение частоты их встречаемости; б) высокий риск для исследуемой популяции пациентов вследствие отсутствия заявленной эффективности препарата, направленного на лечение угрожающих жизни заболеваний; в) новые сведения из продолжающихся исследований на животных (например, новые данные по канцерогенности).

При возникновении нежелательного явления (особенно серьезного и угрожающего жизни) в двойном слепом исследовании спонсор и исследователь должны принять решение, необходимо ли раскрыть код данного пациента. В крайнем случае, действуя в интересах больного, исследователь сам может принять решение о раскрытии кода. Если код раскрыт, об этом необходимо немедленно поставить в известность монитора исследования.

Также непростым является вопрос о том, следует ли прекращать прием исследуемого препарата при возникновении серьезного нежелательного явления. Иногда протокол исследования может содержать конкретные указания, при возникновении каких нежелательных явлений следует прекратить исследование. Например, если препарат неблагоприятно влияет на тромбоциты, протокол может содержать сведения о количестве тромбоцитов в крови, при котором необходимо

снизить дозу или отменить исследуемую терапию. Если таких указаний нет, решение должен принимать врач-исследователь, действуя в интересах больного на основании своего клинического опыта, желательно в контакте с монитором исследования.

Российское законодательство в области правил сообщения о побочных действиях лекарственных средств

В соответствии с требованиями Федерального закона от 22.06.98 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах», субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать федеральному органу исполнительной власти в сфере здравоохранения, органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения, федеральному органу контроля качества лекарственных средств и территориальным органам контроля качества лекарственных средств обо всех случаях побочных действий лекарственных средств и об особенностях взаимодействия лекарственных средств с другими лекарственными средствами, которые не соответствуют сведениям о лекарственных средствах, содержащимся в инструкциях по их применению.

Принципиальных отличий законодательства РФ от международных стандартов в области сообщения о нежелательных явлениях практически нет, но существует ряд параметров, требующих более детального рассмотрения и описания российскими законодателями.

Нежелательные явления, возникающие после окончания исследования

Официально утвержденной практики сообщения о нежелательных явлениях, возникших после окончания исследования, не существует; тем не менее при возникновении серьезного нежелательного явления в периоде последующего наблюдения, когда прекращен прием исследуемого препарата, исследователь должен сообщить о нем спонсору в порядке, установленном для всех серьезных нежелательных явлений. Причинная связь нежелательного явления с приемом исследуемого препарата должна в таких случаях тщательно взвешиваться исследователем. Иногда протокол прямо указывает на тот период времени после окончания исследования, в течение которого исследователь должен продолжать сообщать о ставших ему известными после окончания исследования нежелательных явлениях. Обычно этот срок составляет 14 дней. Однако в любом случае исследователь должен продолжать наблюдать пациента с нежелательным явлением до разрешения этого явления, независимо от того, закончилось исследование или нет, и сообщить об исходе явления спонсору.

Российское законодательство в области сообщения о побочных действиях лекарственных средств

В соответствии с Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. (ст. 64), «субъекты обращения лекарствен-

ных средств обязаны сообщать в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов».

Пункт 2.12 ICH GCP требует, чтобы «изготовление исследуемого продукта, обращение с ним и хранение находились в соответствии с «Правилами производства лекарств» (Good Manufacturing Practice, GMP). Исследуемый продукт должен использоваться в соответствии с одобренным протоколом исследования». Под исследуемым продуктом подразумевается фармацевтическая форма активного ингредиента или плацебо, исследуемая или используемая для сравнения в клиническом испытании. Ответственность за учет исследуемого препарата в исследовательском центре лежит на исследователе или учреждении, где проводится исследование. Правила обращения с лекарственными препаратами иногда называют Good Distribution Practice.

Столь большое внимание обращению с исследуемым препаратом уделено по целому ряду причин. Во-первых, в исследованиях I–III фазы используется препарат, который не разрешен для применения в условиях обычной медицинской практики (незарегистрирован), либо находящееся на рынке лекарственное средство исследуется по еще официально не разрешенным (незарегистрированным) показаниям, в незарегистрированной дозе или лекарственной форме либо у незарегистрированной группы пациентов (например, у детей). Поэтому этика проведения биомедицинских исследований требует, чтобы все стороны, участвующие в клиническом исследовании, гарантировали, что новое лекарственное средство используется только у тех пациентов и только таким образом, как это описано в протоколе исследования, который получил одобрение официальных инстанций и ЭК. Любое отклонение от этого принципа может поставить под угрозу жизнь и здоровье пациентов и, следовательно, является нарушением этических принципов.

Во-вторых, учет исследуемого препарата и контроль над его использованием являются требованием международных официальных инстанций и регулирующих научных исследования структур большинства стран. Поэтому ошибки в использовании исследуемого препарата и обращении с ним являются нарушением официальных правил проведения клинических исследований.

В-третьих, спонсор сам в первую очередь заинтересован в том, чтобы исследуемый препарат использовался в соответствии с протоколом исследования. Если лекарственное средство назначено не так, как предписано, или применено у пациентов, не подходящих для исследования, или нарушены условия хранения лекарственного средства, то полученные данные не могут быть включены в обработку и, следовательно, снижается научная ценность проекта.

В-четвертых, в большинстве современных исследований оценивается так называемая комплаентность, т.е. соблюдение пациентами установленного режима приема исследуемого препарата. Нарушения в учете и распределении препарата не позволяют провести эту оценку.

Комплаентность (compliance) – это приверженность пациента к проводимой терапии. Она сама по себе может быть предметом изучения. Например, сравниваются две формы одного и того же препарата – первую необходимо принимать всего один раз в день, а другую – три раза. Оценивается, как часто пациенты нарушали предписанный график приема лекарства (забывали принять дозу или, напротив, принимали лишнюю) в том и другом случае. Считается, что чем меньше кратность приема препарата, тем проще пациенту соблюдать режим лечения, и если исследование комплаентности это подтвердит, то можно заявить о преимуществах первой лекарственной формы над второй. Кроме кратности приема, на комплаентность влияют еще несколько факторов: удобство использования лекарственной формы (например, ингалятора); характер самого заболевания (чем тяжелее заболевание, тем серьезнее пациенты относятся к предписаниям); взаимоотношения пациента и врача, способность последнего убедить в необходимости соблюдать режим дозирования; нежелательные лекарственные реакции (неприятные ощущения, возникающие после приема препарата, побуждают больного пропустить несколько доз или вообще прекратить его прием, несмотря на то, что риск основного заболевания может превышать риск лекарственных реакций), особенности самого пациента (например, забывчивость). Но и в том случае, когда основной переменной интереса является эффективность или безопасность препарата, оценивать комплаентность очень важно – ведь отсутствие эффективности или изменение (увеличение или уменьшение) числа нежелательных лекарственных реакций может быть связано как со свойствами самого препарата, так и с тем, что пациент просто неправильно его принимал. Обычно некомплаентностью считают прием менее 80% или более 120% предписанных на определенный период доз. Для оценки комплаентности пациента используют: а) подсчет выданного и возвращенного препарата; б) беседу с пациентом; в) дневники или записи пациента; г) наблюдение за реакцией организма пациента на проводимое лечение; д) механические или электронные счетные устройства-дозаторы; е) в редких случаях биологические маркеры исследуемого препарата или терапевтический лекарственный мониторинг, т.е. определение концентрации препарата в крови.

Исследуемый препарат проходит следующие этапы своей жизни: синтез, упаковка, маркировка, доставка в исследовательские центры, распределение пациентам, возврат и уничтожение. При синтезе (изготовлении) исследуемого препарата необходимо соблюдать правила GMP, так как, по словам Cecil Nick, менеджера компании Novo Nordisk, «качество данных исследования зависит от качества исследуемого продукта». Однако описание правил GMP не является целью настоящей главы. Полученный препарат подвергается всестороннему тестированию для уверенности в том, что он соответствует требуемым качествам, и для установления срока годности. На каждую произведенную партию препарата выпускается сертификат, который содержит следующую информацию: производитель, упаковщик, генерическое название, номер партии (лот), результаты анализа образцов, срок годности. Этот сертификат в дальнейшем сопровождает каждую поставку исследуемого препарата до самого лечебного учреждения.

После изготовления лекарственной формы, предназначенной для использования в клиническом исследовании, препарат упаковывается и маркируется. Упаков-

ка соответствует лекарственной форме, используемой в клиническом исследовании (например, таблетки чаще всего упаковываются в блистеры или пластиковые флаконы). Упаковка делится на первичную (непосредственно соприкасающуюся с исследуемым лекарственным средством) и вторичную (коробки, в которых находится препарат в первичной упаковке).

Первичная упаковка должна быть достаточно прочной, чтобы защищать лекарство от механических повреждений, света и сырости, а также быть удобной в использовании. Она должна предотвращать доступ детей к препарату (например, с помощью специальной крышки, для открытия которой необходим определенный алгоритм). Первичная упаковка не должна вступать в химические взаимодействия с исследуемым препаратом, поэтому она чаще всего изготавливается из химически инертного стекла, полипропилена или сочетания полихлорвинила с алюминиевой пленкой (блистеры). В амбулаторных исследованиях количество препарата в одной единице первичной упаковки (например, в одном флаконе) обычно соответствует потребности в нем на период между двумя визитами.

Вторичная упаковка защищает препарат от загрязнения, влаги и механических повреждений при транспортировке, а также может использоваться для создания особых условий транспортировки и хранения (например, пониженной температуры).

Маркировка на упаковке с исследуемым препаратом должна содержать следующую информацию: идентификатор исследования (номер, короткое название, аббревиатуру и т.п.), номер партии (лота), номер упаковки, название исследуемого препарата (в двойном слепом исследовании – возможные варианты, например «препарат А или плацебо»), номер пациента, лекарственная форма и количество препарата в упаковке (например, «30 таблеток, покрытых оболочкой»), доза и путь введения (например, «принимать по одной капсуле внутрь каждый день перед сном, не разжевывая»), указание «только для клинического исследования», условия хранения, срок годности, название компании-спонсора. Иногда этикетка имеет отрывную часть, которая содержит краткую информацию о том, кому и когда выдана данная упаковка с исследуемым препаратом. Эта часть этикетки отрывается и клеивается в ИРК пациента.

Протокол исследования содержит несколько разделов, посвященных обращению с исследуемым препаратом. Исследователь должен иметь возможность найти в протоколе следующую информацию: название исследуемого лекарственного средства, описание изученных к настоящему моменту свойств препарата и аналогов, дозы и указания по назначению, описание упаковки и этикетки, путь приема (введения) и описание периодов лечения исследуемым препаратом, процедуры хранения, распределения и учета препарата. Кроме того, протокол обычно содержит стандартные положения вроде «исследуемый препарат должен применяться только у субъектов исследования», «препарат, возвращенный одним пациентом, ни при каких обстоятельствах не может быть передан другому пациенту» и т.д.

Более подробная информация о свойствах изучаемого лекарства (для незарегистрированных препаратов) содержится в брошюре исследователя. Брошюра исследователя предоставляет сведения о физических, химических и биологических свойствах продукта, механизме действия, ФК и ФД, подробно описывает все проведенные к настоящему моменту доклинические и клинические исследования и их

результаты. Кроме того, в брошюре исследователя содержится список опубликованных работ по исследуемому препарату. Если с течением времени появляются новые сведения об исследуемом лекарственном средстве, брошюра переиздается, и новая редакция распределяется по исследовательским центрам, а также передается в ЭК.

В последние годы все большее распространение получает прямое распределение исследуемого препарата из одного международного склада непосредственно в клиники, располагающиеся по всему миру (принцип прямого распределения в исследовательские центры, Direct Site Distribution), а также распределение препарата с использованием систем интерактивной голосовой рандомизации (Interactive Voice Randomization System). Такая схема действует следующим образом:

- после инициации исследовательского центра исследователи подтверждают наличие определенного количества исследуемого препарата у них в центре;
- исследователь находит пациента, подходящего для включения в исследование;
- исследователь по телефону сообщает в международный центр информацию о пациенте;
- международный центр решает, какое лечение следует назначить пациенту;
- международный центр отправляет в адрес исследователя факс, который подтверждает, что именно этот пациент должен получить соответствующий препарат.

Подобным образом осуществляется распределение не только первой упаковки, но и дополнительных партий препарата для продолжения лечения каждого конкретного больного.

После упаковки исследуемый препарат поступает в исследовательский центр, врачу-исследователю – иногда напрямую, со склада, иногда через монитора, который привозит его в центр. В исследовательском центре лекарственное средство хранится либо у врача-исследователя, либо в аптеке. Затем врач-исследователь – лично или через медицинскую сестру – назначает препарат пациентам, участвующим в исследовании. Таким образом, существует два основных этапа: передача исследуемого препарата от спонсора к врачу-исследователю и распределение лекарства пациентам. Каждый из двух этапов может состоять из некоторого числа промежуточных действий – например, пересылка исследуемого препарата с завода-изготовителя на склад, со склада – в центр, занимающийся распределением материалов для конкретного исследования, затем в локальный офис компании-спонсора и т.д. В самом исследовательском центре препарат может передаваться от главного исследователя фармацевту аптеки, затем второму исследователю, медицинской сестре и, наконец, пациенту. Однако каждый этап передачи исследуемого препарата должен подчиняться одинаковым простым правилам:

- а) получателем должно быть уполномоченное лицо, например соисследователь, в обязанности которого входит назначение препарата пациентам, при условии, что эти обязанности официально зафиксированы в форме по распределению обязанностей в исследовательском подразделении (site responsibility log);
- б) документально должно быть зафиксировано, что, в каком количестве, когда и кому передано;

- в) получающая сторона должна проконтролировать, соответствует ли имеющееся в действительности сопроводительным документам.

Хранение исследуемого препарата

Хранение препарата должно подчиняться следующим правилам:

- а) лекарственное средство должно находиться в месте с ограниченным доступом;
- б) условия хранения должны соответствовать инструкциям спонсора;
- в) необходимо следить за истечением срока годности препарата;
- г) находящийся на хранении препарат необходимо время от времени пересчитывать.

Если принято решение, что исследуемый препарат будет храниться в аптеке исследовательского подразделения, а отвечать за его распределение будет фармацевт лечебного учреждения, он должен стать полноценным членом исследовательской команды. Его участие в проекте должно начинаться еще на стадии предварительного изучения протокола, с тем, чтобы во время самого первого визита в центр (визит для отбора центров – site selection visit) монитор получил полное представление о том, как предполагается хранить и распределять исследуемое лекарство. Очень желательно присутствие фармацевта во время иницирующего визита (site initiation visit) и обязательно – во время визитов монитора в ходе исследования, когда проверяется учет и хранение исследуемого препарата. В идеале, для каждого исследования фармацевт должен разработать стандартную процедуру, описывающую взаимоотношения между всеми участниками клинического исследования в центре. В ходе исследования фармацевт должен вести специальный файл, который должен содержать следующие документы:

- протокол исследования;
- стандартную процедуру по обращению с исследуемым препаратом в данном исследовании;
- сертификаты анализов всех партий исследуемого препарата, поступивших в исследовательский центр;
- все дополнительные документы, описывающие свойства исследуемого препарата или особенности обращения с ним, включая копию брошюры исследователя;
- все формы получения и передачи препарата;
- все материалы по перемаркировке исследуемого препарата (например, при продлении срока годности);
- контактную информацию о представителях спонсора, компетентных в вопросах применения и распределения исследуемого препарата;
- всю корреспонденцию с монитором, исследователем и т.д. по поводу исследуемого препарата;
- журнал для регистрации измерений температуры и влажности.

Понятие «ограниченный доступ» (limited access) не уточняется в ICH GCP. Это может быть закрытая комната, доступ в которую имеют только лица, уполномоченные иметь дело с исследуемым препаратом. Например, кабинет главного исследователя может считаться местом с ограниченным доступом только в том случае, если никто никогда не находится в нем в его отсутствие, а кабинет имеет надежно закрывающуюся дверь и, при необходимости, решетки на окнах. Ограниченным доступом может считаться и хранение исследуемого препарата в металлическом

шкафу (сейфе), который может находиться в открытом для доступа других лиц помещении, однако ключ от шкафа должен быть только у уполномоченных членов исследовательского коллектива. Предпочтительно хранить лекарство в аптеке лечебного учреждения, складские помещения которой являются местом с ограниченным доступом. Исследуемый препарат должен храниться отдельно от других лекарств, и доступ к нему должен иметь только уполномоченный фармацевт, входящий в список лиц, принимающих участие в исследовании.

Условия хранения исследуемого препарата – в первую очередь, температуру и влажность – необходимо контролировать с помощью откалиброванных приборов. Показания термометра (и, например, гигрометра – если соответствующая влажность имеет большое значение), находящегося в месте хранения исследуемого препарата, следует постоянно контролировать и записывать в специальный журнал.

За некоторое время до истечения срока годности лекарственного средства необходимо либо запросить новую партию исследуемого препарата, либо новый сертификат, официально продлевающий срок годности имеющейся партии. Это время должно быть достаточным для того, чтобы спонсор мог прислать новый препарат или сертификат с новыми наклейками. Перемаркировка исследуемого препарата осуществляется исследователем в присутствии монитора исследования.

Передача препарата от спонсора исследователю

Передача осуществляется не раньше, чем получены разрешение официальных инстанций на проведение исследования и одобрение ЭК. Кроме того, исследователь должен подписать протокол клинического исследования и для некоторых исследований, проходящих в соответствии с так называемой процедурой IND (Investigational New Drug), форму о финансовой незаинтересованности (Financial Disclosure Form) и форму FDA 1572. Наличие подписанного контракта между компанией-спонсором и исследовательским подразделением тоже является обязательным для передачи препарата в исследовательский центр. Исследуемый препарат передается вместе с сертификатом, брошюрой исследователя и инструкциями по применению (протоколом клинического исследования). При получении лекарственного средства исследователь должен подписать документ, удостоверяющий этот факт и содержащий следующую информацию: идентификатор исследования, номер и название центра, имя исследователя, название препарата, номер партии (лот), доза, лекарственная форма, количество переданного препарата, дата. По одной копии документа должно храниться у исследователя и спонсора (монитора).

Распределение препарата пациентам

Производится после того, как пациент прошел все необходимые обследования, признан пригодным для участия в исследовании по всем критериям включения/исключения и подписал ИС на участие в клиническом исследовании. При исследованиях в амбулаторной практике исследователь должен объяснить пациенту особенности приема и хранения исследуемого препарата. Информация о выданном пациенту препарате вносится в первичную медицинскую документацию, ИРК и специ-

альную форму, которая должна содержать следующие сведения: идентификатор исследования, номер и название центра, имя главного исследователя центра, номер и инициалы пациента, инициалы исследователя, выдавшего препарат, название препарата, номер партии (лот), доза, лекарственная форма, количество выданного препарата, дата, подпись заполнившего форму.

В двойных слепых исследованиях вместе с исследуемым препаратом спонсор передает исследователю рандомизационные коды. В экстренной ситуации – например, при развитии острого медицинского состояния, для купирования которого необходимо знать, какую терапию получал пациент, – исследователь может, открыв код, эту информацию получить. Согласно п. 4.7 ICH GCP, открытие кода может производиться только в соответствии с протоколом, при этом исследователь должен документировать причины, по которым код был вскрыт, и немедленно поставить об этом в известность спонсора. Однако раскрытия кода следует по мере возможности максимально избегать. Дело в том, что: а) дальнейшая оценка состояния пациента уже не будет производиться в «слепых» условиях, что может привести к субъективности; б) скорее всего, такой пациент будет исключен из анализа эффективности, что снизит мощность сделанных выводов; в) при использовании блоковой рандомизации раскрытие информации об одном пациенте может позволить с большой долей вероятности предположить, какую терапию получают другие пациенты блока.

Серьезное нежелательное явление не является прямым показанием для раскрытия кода! Факт передачи рандомизационных кодов также должен быть отражен в документации исследования.

Возврат исследуемого препарата

При каждом визите пациента врач подсчитывает количество препарата, оставшегося в упаковке, выданной пациенту во время предыдущего визита, и, если необходимо, забирает у пациента неиспользованные остатки препарата или пустые упаковки от него. Информация об этом вносится в первичную медицинскую документацию, ИРК и специальную форму, которая должна содержать следующие сведения: идентификатор исследования, номер и название центра, имя главного исследователя центра, номер и инициалы пациента, инициалы исследователя, получившего препарат, название препарата, номер партии (лот), доза, лекарственная форма, количество возвращенного препарата, дата, подпись заполнившего форму. Если пациент вернул пустую упаковку, все равно необходимо сделать соответствующую запись об этом, указав в графе «количество» ноль. Зачастую сведения о возвращенном препарате указываются в дополнительных разделах той же формы, которая используется для учета выданного пациентам лекарственного средства. Эта информация очень важна для анализа комплаентности. Возвращенный пациентом исследуемый препарат не может быть распределен другому пациенту.

В конце исследования или на каком-то его этапе по указанию спонсора неиспользованный исследуемый препарат и пустые упаковки возвращаются исследователем спонсору. При возврате лекарственного средства исследователь и монитор должны подписать документ, удостоверяющий этот факт и содержащий следующую информацию: идентификатор исследования, номер и название центра, имя исследователя, название препарата, номер партии (лот), доза, лекарственная

форма, количество возвращенного препарата, дата. По одной копии документа должно храниться у исследователя и спонсора (монитора).

Неиспользованный исследуемый препарат уничтожается. Ответственность за это несет спонсор исследования. Иногда спонсор может поручить исследователю уничтожение исследуемого препарата. Это возможно в тех редких случаях, когда лечебное учреждение имеет возможности для этого и официальное разрешение заниматься подобной деятельностью. В такой ситуации спонсор должен предоставить исследователю подробные инструкции по уничтожению лекарственного средства.

В любом клиническом испытании участвует несколько сторон – спонсор, монитор, исследователь, официальные инстанции, ЭК и, естественно, больной. Легко понять, какую роль выполняет исследователь или, например, пациент. Однако функции монитора не всегда представляют себе даже сотрудники фармацевтических компаний, не имеющие прямого отношения к научным исследованиям.

Понятие мониторинга клинических исследований и функции монитора

Согласно ICH GCP (п. 1.38), «мониторинг – это контроль за ходом клинического испытания с целью обеспечить проведение исследования, регистрацию данных и составление отчетов в соответствии с протоколом, стандартными процедурами, правилами GCP и требованиями официальных инстанций». Процесс мониторинга – один из ключевых элементов клинических исследований.

Монитор – лицо, отвечающее за мониторинг клинического испытания. Он является основным связующим звеном между исследователем и спонсором. В то время как «спонсор» воспринимается чаще всего как фармацевтическая компания в целом, монитор – это конкретный человек, который приезжает к исследователю, отвечает на его вопросы и проверяет первичную документацию, карты пациентов и всю другую документацию, имеющую отношение к исследованию, за его рабочим столом. Перед монитором стоит сложная задача не только реагировать на проблемы исследовательского коллектива, но и следить за выполнением требований различных отделов компании и рабочих групп, участвующих в клиническом испытании: отделов обработки данных и статистики, контроля/гарантии качества, наблюдения за безопасностью лекарственных средств и т.д.

Обеспечить адекватный мониторинг клинического испытания – обязанность спонсора исследования. Компания-спонсор может возложить обязанности монитора на своего сотрудника, на представителя КИО или на независимое лицо, которые должны работать по официальному соглашению со спонсором, соблюдая его стандартные процедуры. Важно, чтобы этот человек был действительно независим от исследователя. Поэтому не принято приглашать аспиранта выступать в качестве монитора исследования, которое проводит его научный руководитель.

Профессия монитора требует специальной подготовки и определенного склада характера. Помимо умения работать с компьютером, формального знания общих

правил проведения клинических исследований, процедур компании и требований официальных инстанций, необходимо умение в течение длительного времени концентрировать внимание на рутинной деятельности. Большую часть рабочего дня монитор проводит в исследовательском центре, проверяя заполненные исследователем индивидуальные регистрационные карты и медицинские документы пациентов. Кроме того, монитор постоянно находится в рамках придуманных не им правил и процедур. Чтобы получать удовольствие от такой работы, нужно иметь подходящую нервно-психическую организацию. Люди, не склонные к кропотливой работе и нуждающиеся в частой смене занятий, обычно начинают испытывать внутренний дискомфорт, совершают ошибки и спустя какое-то время начинают предпринимать попытки поменять профессию.

В переводе с английского «to monitor» означает «проверять, контролировать, наблюдать». Good Clinical Practice Journal в 1995 г. писал, что «исследователь отвечает за качество исследования, а монитор несет ответственность за проверку этого качества». Однако, на наш взгляд, главная задача монитора – помогать исследователю в проведении исследования. И монитор, и исследователь в одинаковой степени отвечают за качество клинического испытания и благополучие пациентов. Самые плохие мониторы – те, кто считает, что они призваны только проверять работу исследователя и находить ошибки в его работе. Качество исследования при таком подходе снижается. Как писал W. Edwards Deming, «качество не улучшается после факта проверки; оно может быть улучшено только в процессе работы».

Несмотря на то что слово «monitor» можно перевести как «наблюдатель», это тоже не совсем верно в контексте клинических исследований. Наблюдатель обычно занимается созерцанием процесса со стороны, в то время как монитор – активный участник и одна из ключевых фигур клинического испытания. «Мониторинг клинического испытания – одновременно наука и искусство, и персонал, выполняющий эту важную роль, должен обладать широким спектром профессиональных качеств» (редактор Good Clinical Practice Journal D. Hutchinson).

Еще одно качество монитора, совершенно необходимое для успешной работы, – умение устанавливать доброжелательные деловые отношения с исследователями. К сожалению, во многих исследованиях проблемы возникают не из-за незнания протокола исследователями или нехватки препарата в клинике, а вследствие отсутствия нормального контакта между исследователем и монитором.

Практически все работающие в России мониторы имеют высшее медицинское образование, в то время как в Западной Европе, и особенно в США, врачей среди них меньшинство. Вследствие этого исходная подготовка и профессиональная квалификация мониторов в России в среднем выше, и, соответственно, они имеют более ответственные обязанности. Поэтому если в западных странах функции монитора иногда ограничиваются проверкой карт и исходных медицинских документов, в России мониторы часто выполняют роль лидеров проектов и отвечают за многие аспекты научного исследования.

Однако исследователям не стоит ожидать от монитора таких же знаний медицинских проблем, которые есть у них, – монитор не обязан быть высококлассным специалистом в той области медицины, в которой проходит исследование. Мониторы иногда параллельно занимаются клиническими испытаниями, относящимися к нескольким медицинским дисциплинам, а обладать глубокими познаниями, срав-

нимыми с многолетним опытом исследователей, одновременно в кардиологии, эндокринологии и психиатрии невозможно. Монитор должен хорошо знать правила проведения клинических испытаний, исследуемый препарат, протокол клинического испытания и процедуры исследования. Для этого компании проводят специальные курсы для мониторов, в которые включают базовые сведения из медицинской области предстоящих исследований. После этого, как и в других профессиях, монитор какое-то время работает под руководством более опытного коллеги, прежде чем начать самостоятельно работать над проектом.

К сожалению, не существует учебных заведений, где мониторов готовили бы специально, поэтому мониторы получают опыт и совершенствуют квалификацию в основном в процессе ежедневной работы. Объективно оценить эту квалификацию с помощью экзаменов и тестов практически невозможно – можно наизусть знать правила GCP и успешно проваливать исследования из-за неумения устанавливать правильные взаимоотношения с исследователями. F. Geelen предлагает умножить число лет, которые отработал монитор, на количество компаний-спонсоров, с которыми он имел дело, или количество медицинских показаний, в области которых он мониторировал исследования. Если результат будет больше 9, монитор может считаться достаточно опытным.

Описание обязанностей монитора содержится в официальных (раздел 5.18 ICH GCP) документах. Кроме того, каждая фармацевтическая компания и КИО имеют множество стандартных процедур, в деталях описывающих каждый шаг монитора. Поэтому мы остановимся на некоторых аспектах повседневной работы монитора и его взаимоотношениях с персоналом исследовательского подразделения.

Обязанности монитора до начала исследования

Обычно работа монитора начинается задолго до того, как первый пациент включается в исследование. Правильный подбор исследователей и хорошая подготовка центров имеют огромное значение для успеха предстоящего клинического испытания. «Время и усилия, затраченные на поиск подходящего исследователя, <...> не только обязанность компании, но и хорошее вложение средств» (N. Cherrington). Монитор должен выбрать таких исследователей, которые имеют:

- высокую профессиональную квалификацию;
- соответствующее оборудование, включая наличие хорошей лаборатории;
- необходимый штат помощников;
- время и желание проводить клиническое испытание;
- достаточное количество подходящих для исследования пациентов.

Даже обстановка при посещении потенциального центра может многое подсказать монитору. Порядок в кабинете будущего исследователя является отражением аккуратности в предстоящей работе. Наличие протоколов и карт других компаний говорит об исследованиях, идущих параллельно. Чистота в лаборатории свидетельствует о том, что с анализами исследования скорее всего все будет в порядке.

Опытный монитор скорее откажется от проведения исследования в центре, который вызывает у него даже небольшие сомнения. Обычно по ходу исследования они превращаются в большие проблемы. Типичный пример – неуверенность в том, что центр может быстро включить в исследование необходимое количество паци-

ентов. Предпочтительнее даже в условиях дефицита времени на подготовку исследования и поиск исследовательских подразделений отложить начало клинического испытания на неделю, найти другой центр и завершить набор пациентов за три месяца, чем набирать пациентов в течение года или, еще хуже, прекращать исследование в центре через месяц его после начала из-за нарушений протокола.

Потенциальная скорость набора пациентов – одна из главных характеристик исследовательского центра. Чем медленнее набор пациентов, тем дольше продлится исследование и, в конечном итоге, тем позже исследуемый продукт окажется на рынке. Поэтому монитор должен особенно тщательно исследовать возможности центра по подбору подходящих пациентов, доверяя больше не словам исследователя, который может ошибаться в оценках, а архиву врача с карточками пациентов, статистическому отчету лечебного учреждения о движении больных за прошлый год, скорости набора в предыдущие подобные исследования и т.п. Можно попросить врача фиксировать всех подходящих пациентов со дня первого контакта с монитором на протяжении одного-двух месяцев, а затем проанализировать полученную информацию.

Обычно исследователи завышают в своих оценках предполагаемую интенсивность набора пациентов. Основная причина этого – не желание обмануть монитора и получить любой ценой возможность участвовать в исследовании, а недостаточное внимание к тем факторам, которые отличают испытание от обычной клинической практики. Например, из 20 пациентов, которые, по мнению исследователя, подойдут для участия в испытании, 7 не пройдут по критериям включения/исключения при более глубоком обследовании, трое откажутся дать ИС, четверо изменят свое решение или не подойдут для рандомизации после вводного периода и т.д. Эти факторы особенно сложно оценить исследователям, ранее не принимавшим участие в клинических испытаниях.

К сожалению, переоценка исследователями своих способностей в плане набора пациентов является таким распространенным явлением, что известный специалист в области клинических исследований, декан Медицинской школы Тафтского университета Louis Lasagna сформулировал правило: число пациентов в центре, подходящих для включения в исследование, значительно снижается с началом испытания.

Чем больше внимания монитор уделит исследователям до начала клинической части испытания, тем меньше времени придется потратить потом на решение возникших проблем. Очень полезно собрать исследователей вместе и обсудить с ними протокол и процедуры исследования, ИРК и правила GCP, уделив особое внимание защите прав субъектов исследования, процедурам получения ИС и взаимодействию с ЭК. План такой встречи необходимо составить заранее. Если монитор в ходе этого совещания сумеет не только изложить принципы GCP, но и внятно объяснить, почему необходимо им следовать, больше шансов, что персонал исследовательского подразделения будет их выполнять – легче подчиняться тем правилам, смысл которых понятен.

Во время первых визитов стоит уделить внимание описанию предстоящих процедур мониторинга и объяснить, что основная цель визитов монитора – не выполнение полицейских функций, а помощь исследователям в проведении исследования. Р. Meijer и F. Geelen советуют мониторам проанализировать 3 предыдущих подобных исследования, составить список из 10 наиболее часто встречающихся

проблем и обсудить их с исследователями. Никогда не стоит уповать на то, что исследователи сами знают, как проводить исследования, – это не является их основной работой.

Заслуживает подробного разбора в процессе подготовки центра и доступность для монитора первичной медицинской документации пациентов, участвующих в исследовании (амбулаторных карт, историй болезни, выписок, результатов анализов). Исследователи и монитор должны четко согласовать между собой:

- ❑ что будет считаться первичными документами;
- ❑ где эти документы будут находиться до и, особенно, в течение многих лет после окончания исследования – даже в ситуации, если исследователь покинет свое место работы;
- ❑ куда будут подшиваться результаты анализов и обследований – в ИРК или в официальные медицинские документы;
- ❑ возможность для монитора и аудиторов просматривать в удобное для них время больничные записи пациентов.

Еще до начала исследования все сотрудники центра, участвующие в исследовании (а не только главный исследователь), должны быть подробно проинформированы о порядке регистрации и сообщения о нежелательных явлениях, особенно о серьезных или являющихся объектом особого внимания в предстоящем исследовании. Исследователи должны знать номера телефонов (в том числе мобильных) не только монитора, но и еще 2–3 человек, с которыми они могут связываться в случае необходимости.

Вообще наличие хорошей телефонной, факсовой и электронной связи с центром и лично с исследователям – непереносимое условие успешного проведения исследования. Необходимость срочно передать важную информацию может возникнуть в любой момент как у исследователя (серьезное нежелательное явление), так и у монитора (например, необходимость срочно уменьшить дозу препарата у всех пациентов, участвующих в исследовании).

Монитор должен обсудить с исследователями распределение обязанностей в центре и иметь четкую информацию (зафиксированную письменно в форме по распределению обязанностей) о том, кто за какой аспект исследования отвечает.

Функции монитора в процессе исследования

Когда исследование началось, монитор продолжает регулярно посещать центр. Частота визитов должна быть такой, чтобы обеспечить надлежащее качество исследования. Для очень сложных исследований ранних фаз мониторы могут находиться в клинике практически постоянно; в то же время для простых исследований поздних фаз может быть достаточно всего двух визитов – в начале и в конце исследования. Однако можно считать обязательным посещение центра сразу же после включения первых пациентов. Это позволит выявить типичные ошибки и недостатки в организации исследования на ранних этапах и даст возможность избежать их повторения у большего количества пациентов.

Обычно монитор посещает центр с интервалом от одного раза в 2 нед до одного раза в 2 мес, что определяется руководством по мониторингу конкретного исследования. Частота визитов в различные периоды исследования может меняться.

Например, после завершения периода набора пациентов или в период наблюдения за пациентами после окончания приема исследуемого препарата визиты могут быть реже, чем во время набора пациентов и фазы лечения. Естественно, дату и время посещения необходимо согласовать с исследователем (а не назначить!). Необходимо подтвердить договоренность о визите письмом или факсовым сообщением. Это письмо отражает план предстоящей работы монитора в исследовательском центре с указанием всех документов, которые будет проверять монитор. Если во время визита предполагается посетить вспомогательные службы или представителей администрации исследовательского центра, договориться об этом заранее особенно важно.

Оптимально построить визит монитора следующим образом:

- ❑ завершить дела, оставшиеся с предыдущего посещения: например, ответить на вопросы, на которые монитор обещал ответить, и исправить то, что не было исправлено при предыдущем визите;
- ❑ дать исследователю возможность задать вопросы и обсудить появившиеся проблемы;
- ❑ рассказать исследователю об общем состоянии дел в клиническом испытании и сообщить, если необходимо, о появившихся новых требованиях к проведению исследования;
- ❑ проверить исходные документы, ИРК и файл исследователя. Обычно присутствие исследователя при этом необязательно – не стоит отвлекать врача от его повседневной работы для того, чтобы через каждые пять минут задавать ему вопрос или просить что-то исправить в карте. Лучше собрать все вопросы и замечания (выписать на листок бумаги, для удобства пометить наклейками в файле и картах) и обсудить их в конце визита. Исследователь может выделить монитору место для работы и вернуться ко времени, когда проверка будет закончена;
- ❑ обсудить результаты проверки документации, внести исправления и дать рекомендации, как избежать ошибок в дальнейшем;
- ❑ еще раз подчеркнуть детали, нуждающиеся в особом внимании исследователя (например, необходимость сообщать о серьезных нежелательных явлениях в течение 24 ч с момента, когда о них стало известно исследователю; возможные сложности/ошибки при определении показателя, являющегося основной переменной интереса и т.п.). При необходимости провести дополнительный тренинг с исследователями;
- ❑ договориться о дате следующего визита.

Очень трудно сразу же проверять полноту заполнения ИРК (т.е. чтобы во все требуемые поля была внесена информация) и правильность внесенной информации по сравнению с первичными медицинскими документами. Поэтому более эффективной (и, в конечном итоге, экономящей время) является двухэтапная проверка – вначале на полноту, а затем на соответствие данных. Чем более «чистые» ИРК монитор заберет из исследовательского центра, тем меньше времени придется потратить потом на дополнительные визиты в центр для разрешения проблем с данными. Повысить качество проверки карт можно, проанализировав наиболее типичные ошибки и их причины – как говорил специалист по вопросам качества J.M. Juran, «80% ошибок происходят из 20% работы».

Если при обработке данных выяснится, что уровень пропусков и ошибок в ИРК превышает критический порог, возникнет вопрос о том, можно ли вообще доверять данным из этого центра и, соответственно, квалификации монитора. После того как в базу данных будут внесены ответы на вопросы, появившиеся из-за нарушений в ИРК, проверка на состоятельность данных будет проведена повторно, с учетом внесенных корректив. При этом вследствие большого количества исправлений возникнет вторая волна вопросов, уже по вновь внесенным данным, на разрешение которых снова понадобится время и, может быть, новые визиты в центр.

Кроме обсуждения с исследователем различных проблем клинического испытания и проверки документации исследования монитор должен уделять внимание многим другим аспектам – лабораториям и отделениям, помогающим в проведении исследования, учету, хранению и распределению исследуемого препарата, обращению с рандомизационными кодами и т.д.

В особых случаях (например, при исследовании с участием здоровых добровольцев, необходимости видеозаписи психиатрического обследования/опроса) монитор имеет право присутствовать при осмотре пациентов, однако исследователь должен быть поставлен в известность о необходимости такого присутствия еще до начала исследования, а у пациентов должно быть получено письменное согласие на это.

После визита монитор составляет отчет о посещении центра; форма отчета и содержащиеся в нем сведения определяются стандартными процедурами компании. Очень важна и обратная связь с исследователем – письмо с кратким изложением результатов проверки и необходимых действий. Кроме того, полезно проанализировать качество исследования в этом центре. Остановимся на этом немного подробнее.

Ошибки и отклонения от протокола почти неизбежны в процессе любого клинического испытания. С возрастанием сложности и продолжительности исследования, увеличением количества пациентов у одного исследователя их вероятность повышается. Кроме того, количество ошибок при выполнении исследования в большой степени зависит от опыта и квалификации персонала, разрабатывавшего протокол и ИРК. Поэтому вывести «средний допустимый уровень ошибок» для всех исследований невозможно. Однако сравнить между собой центры, участвующие в одном исследовании, вполне реально, и на основании этого сделать вывод, в каких клиниках есть значительный потенциал для улучшения качества работы.

Существует несколько способов оценки качества работы исследовательского центра. К ним относятся:

- среднее число вопросов, полученных из группы обработки данных после ввода информации из ИРК, в расчете на одного пациента;
- время, в течение которого исследователи отвечают на эти вопросы;
- скорость набора пациентов;
- число отклонений от протокола;
- процент пациентов, потерянных для анализа по различным причинам;
- время монитора, требующееся для «очистки» данных одного пациента при работе в исследовательском подразделении.

Кроме посещения центров необходимо с определенными интервалами звонить исследователю. Периодичность звонков, собираемая информация и форма регистрации телефонных контактов также определяются процедурами компании-спонсора.

Действия монитора после окончания исследования

После того как последний пациент закончил исследование, собраны и подписаны все ИРК пациентов, получены ответы на все вопросы, собраны неиспользованный исследуемый препарат и пустые флаконы и приведен в окончательный порядок файл исследователя, монитор должен еще раз обговорить с исследователем условия длительного хранения материалов исследования и исходных медицинских документов. Исследователь должен показать, где, в каком виде и с какой маркировкой он предполагает их хранить. Монитор должен быть уверен, что, если через пять лет в исследовательское подразделение приедет инспектор Food and Drug Administration, он найдет все в том же порядке, в котором это оставляет монитор.

Кроме формальных обязанностей монитора, определенных правилами Good Clinical Practice, существует еще один важный аспект – взаимоотношения с персоналом исследовательского подразделения. Специалист в области клинических испытаний Francois Geelen пишет, что «80% работы монитора – это общение». Монитор может великолепно разбираться в теории клинических исследований и досконально знать протоколы, но постоянно испытывать трудности в работе из-за отсутствия взаимопонимания с врачами.

Врач Оксфордской клиники «Джон Редклифф» д-р Patrick Magill в статье, опубликованной в 1996 г., вспоминает, как обстояли дела до середины 70-х годов: «Может быть, всего 20 лет отделяют нас от времени, когда протокол исследования мог быть написан на обратной стороне меню ресторана, в котором медицинский советник одной большой фармацевтической компании ужинал с известным клиницистом и потенциальным исследователем. Различные аспекты – например, одобрение ЭК – ненавязчиво обсуждались за рюмкой хорошего арманьяка. Прощаясь после ужина, коллеги договаривались «держать друг друга в курсе» и «вернуться к теме в течение месяца-двух» в такой же обстановке. Иногда воспоминания о дизайне исследования меркли перед воспоминаниями о Medaillons de Lotte et Moules au Safran, однако наличие интересной проблемы все-таки могло привести к тому, что исследование приобретало определенную форму». Такой подход к планированию и выполнению клинических исследований хотя и способствовал установлению приятных отношений между врачами-исследователями и сотрудниками фармацевтических компаний, но приводил к тому, что зачастую исследования оканчивались ничем. Как продолжает Patrick Magill, «индивидуальные регистрационные карты, если они вообще существовали в теперешнем понимании, не проверялись монитором и более-менее достоверно отражали только извилистый путь пациента по различным отделениям клиники. Некоторые исследования могли бы привести к полезным выводам, однако из-за недостаточного размера выборки демонстрировалась не более чем тенденция. В результате этого ошибки II рода делали невозможным оценить препарат, клинициста, медицинского советника или пациента, но в то же время служили предметом дальнейших обсуждений в приятной обстановке...»

Современный протокол, который является основным документом каждого клинического испытания, содержит десятки страниц трудночитаемого текста, с многочисленными ссылками и обилием информации. Большинство этой информации не имеет ничего общего с лечением пациента, т.е. с тем, чем врач-исследователь привык заниматься. Введение правил GCP породило огромное количество бумажных документов – графиков визитов, журналов по учету исследуемого препарата, листов с образцами подписей, форм исправления данных, поправок к протоколу, по-

правок к поправкам и т.д. Разбираться с этим в клинике иногда должен отдельный человек, иначе исследователю просто не остается времени для наблюдения за пациентами. Фармацевтические компании-спонсоры, стоящие перед необходимостью соблюдать требования официальных инстанций, плодят одну за другой стандартные процедуры, регламентирующие каждый шаг исследования. На самом деле, они не являются «стандартными» – каждая фирма имеет свои собственные правила. Мало того, что сотрудники компаний сами должны знать и соблюдать эти бесчисленные инструкции, они еще должны убедить исследователя их выполнять. Положение усугубляется тем, что все нужно делать быстро, а еще лучше немедленно, так как от этого зависит скорость появления препарата на рынке и, соответственно, прибыль компании.

И тогда, и сейчас исследователи и спонсоры имеют общую цель – разработать новый эффективный и безопасный препарат, способный помочь пациентам. Однако их интересы на пути достижения этой цели иногда не совпадают. Исследователи хотели бы заполнять как можно меньше бумаг, смысл которых иногда остается для них неведом до конца исследования, заниматься лечением больных, а не выполнением описанных в протоколе процедур, манипуляций и обследований, в лучшем случае безвредных для здоровья пациента, и получать за все это приличный гонорар. Желательно, чтобы весь процесс проходил спокойно и без спешки. Фармацевтические компании, со своей стороны, требуют от исследователей быстрого включения всех пациентов, аккуратного ведения сотен и тысяч листов исследовательских документов, точного соблюдения протокола и умеренности в оценке собственной работы. Монитор является связующим звеном между спонсором и исследователем – другими словами, находится между молотом и наковальней. Он должен обладать искусством установить такие отношения с исследователем, чтобы отстаивание интересов компании не приводило к постоянным конфликтам, взаимным обидам, противостоянию амбиций и в итоге не отражалось на успехе исследования. По данным Groenewould и Bell, от 10 до 30% клинических испытаний и в наше время заканчиваются неудачей; одна из основных причин этого – проблемы общения. Если принять во внимание, что затраты на разработку нового лекарственного средства составляют несколько сотен миллионов долларов, проваленные исследования ведут к существенным финансовым потерям. К сожалению, мониторы редко проходят специальные тренинги по разрешению конфликтов, преодолению межличностных проблем и навыкам профессионального общения. Это приводит к тому, что многие из них работают в условиях постоянного стресса, обусловленного не только большой нагрузкой, но и коммуникационными проблемами. В последнее время даже стал изучаться феномен, получивший название «monitor burnout», что близко русскому понятию «сгореть на работе». Чтобы этого не произошло, отношения монитора и исследователя должны быть равными, уважительными, равными, профессиональными и доброжелательными. Такие отношения невозможно построить без желания обеих сторон, однако в большей степени ответственность за это несет монитор, так как, в отличие от исследователя, клинические испытания являются его основной работой.

КОНТРАКТНЫЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ И РАЗРАБОТКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

12

В последние годы произошло драматическое увеличение среднего количества пациентов в одном клиническом исследовании, среднего количества пациентов, которых необходимо включить в клинические исследования каждой новой субстанции, среднего числа визитов пациента в одном проекте и среднего количества самих клинических исследований, необходимых для регистрации нового препарата. Доля расходов на клинические исследования в общей стоимости разработки препарата возросла с 33% в 1990 г. до 40–45% в наше время, а период от синтеза субстанции до регистрации нового лекарственного средства, составлявший 7,9 года в 1960-х годах, увеличился до 12,8 года в 90-х годах прошлого века и несколько снизился (приблизительно до 10 лет) к середине первого десятилетия XXI века.

Несмотря на существование отлаженных систем поиска и тестирования новых субстанций, создание успешного препарата все еще скорее счастливая случайность, чем закономерность, – слишком много факторов влияет на клиническую ценность вещества. Не существует алгоритма, позволяющего фармацевтической компании гарантированно создавать каждый год хотя бы одно принципиально новое успешное лекарственное средство. Даже через два-три года после появления молекулы на свет предсказать ее судьбу практически невозможно. Поэтому фармацевтическая компания в текущем году может начать клинические исследования одного-двух препаратов, на следующий год – трех-четырех, а еще через год – вообще ни одного. Объем работы отдела компании, занимающегося клиническими исследованиями, непостоянен, его не всегда можно предсказать даже на 2–3 года вперед. Поэтому фармацевтическая компания вынуждена либо постоянно держать много сотрудников, которые могут справиться с пиками нагрузки, но не нужны во время ее спада, либо содержать минимальный штат, увеличивая и вновь сокращая его по мере необходимости.

Большинство фармацевтических фирм пришли к решению постоянно содержать такое количество специалистов в области клинических исследований, которое является минимально достаточным для выполнения более или менее постоянной для компании работы в этой области, а при необходимости быстро увеличить объем клинических исследований привлекать на контрактной основе специальные компании. Спрос рождает предложение. Так появились контрактные исследовательские организации. Как писал председатель FDM Pharma Group д-р Venoit Boche, «следуя путем, проложенным производителями автомобилей и одежды, такими как Nike и Marks & Spenser, фармацевтическая индустрия нашла способ снизить расходы и ускорить процесс разработки препаратов, в то же время сохраняя

контроль над стратегическими задачами, такими как выработка концепции (выбор субстанций-кандидатов), маркетинг и продажи».

По определению ICH GCP (п. 1.20), КИО – это организация, которой спонсор официально передает одну или несколько своих обязанностей и функций при проведении клинического исследования. В начале 1970-х годов в мире насчитывалось около 50 КИО, в 1980 г. – порядка 150, в середине 1990-х – около 1500. Сегодня в мире насчитывается свыше 2500 КИО; в США работает около 500 КИО, в Великобритании – около 200, во Франции – около 150, в Германии – свыше 100. В России работает несколько десятков КИО.

ICH GCP под КИО понимает не только организацию, выполняющую какие-либо функции вместо спонсора, но и отдельное лицо (п. 1.20). Это имеет значение только для трактовки некоторых положений ICH GCP – если часть функций спонсора в клиническом исследовании выполняет нанятое по контракту частное лицо, на него распространяются все требования, которые предъявляются официальными документами к деятельности КИО.

Крупные современные КИО в области клинических исследований могут практически все – от разработки протокола исследования до написания заключительного отчета, но основной доход большинство из них получает от мониторинга клинических исследований и общего менеджмента проектов. Ведущие международные компании, начинавшие как КИО, превратились в многопрофильные структуры, занимающиеся не только организацией и мониторингом клинических исследований, но и выводом препаратов на рынок, предоставлением новых решений в области фармацевтического бизнеса на основании компьютерных и сетевых технологий, лабораторным анализом биологических образцов и другими видами деятельности, имеющими отношение уже не только к клиническим исследованиям, а к фармацевтическому рынку в целом. Они по своей структуре очень схожи с фармацевтическими компаниями, с той лишь разницей, что они не производят свои, а разрабатывают чужие препараты. С другой стороны, существуют компании, попадающие под определение контрактных исследовательских организаций, но специализирующиеся в какой-либо одной узкой области – например, в обработке данных и статистике, расфасовке и распределении препаратов для клинических исследований и т.д.

Опыт показывает, что при работе с КИО большинство проблем у спонсоров вызывают не научные или регуляторные вопросы, а взаимодействие и обмен информацией. Причина этого в том, что при выборе КИО спонсоры, в первую очередь, «покупаются» на обещания выполнить исследование качественно и в срок и не уделяют должного внимания тому, как в данной компании построено взаимодействие с клиентами, основами которого являются умелое бизнес-общение, честность, уважение. Проблема многих КИО в том, что «продают» услуги и пытаются выиграть конкурс за право проведения проекта одни сотрудники, а выполняют проект и общаются со спонсором в процессе его выполнения другие. Такая ситуация при отсутствии развитой корпоративной культуры в конкретной КИО может привести спонсора к разочарованиям – одни сотрудники КИО обещали одно, другие оказались не в состоянии или не хотят эти обещания выполнить. Как писал В. Powers, «контрактные проекты могут быть успешными только в том случае, если обе стороны действительно являются партнерами и обоюдно укрепляют эти партнерские взаимоотношения. Такой подход требует значительных вложений времени и средств, но эти вложения окупаются с лихвой».

Еще в 1996 г. шесть ведущих международных КИО контролировали одну треть всего контрактного рынка клинических исследований, на котором работало примерно 1000 компаний. В то же время проведенный компанией DataEdge опрос 25 компаний-спонсоров показал, что на первое место при выборе КИО выходят качество проведения исследования и опыт в данной терапевтической области, а размер самой КИО был признан наименее важным фактором.

Таким образом, если в начале 1970-х годов КИО были небольшими компаниями, просто выполнявшими «избыточную» для фармацевтических компаний работу, то к 1990-м годам они стали важным элементом системы клинической разработки новых лекарственных средств. К настоящему времени их роль выросла до такой степени, что создание большинства новых препаратов без их участия стало бы невозможным. Фармацевтические компании видят в КИО важных стратегических партнеров, помогающих им быстро вывести препарат на рынок. Например, большинство японских фармацевтических компаний почти все исследовательские проекты за пределами своей страны выполняют с помощью КИО.

В создании новых препаратов, как, может быть, нигде более, актуальна старая сентенция «good, fast, cheap – choose any two» («хорошо, быстро, дешево – выберите любые два»). Необходимо получить полные и достоверные данные о препарате, сделать это быстро и уложиться в рамки отведенного бюджета. В середине 1990-х годов доминировала тенденция максимального сокращения времени от момента создания субстанции до ее выхода на рынок. Были модны подсчеты, аналогичные тем, которые приводил в 1996 г. в журнале SCRIP старший вице-президент контрактной исследовательской организации Corning Pharmaceutical Services д-р John Mills: «Представьте, что если вывести на рынок препарат, который будет продаваться на 350 млн. долл. в год, всего на три дня ранее, это даст разницу в 3 млн. долл. Если мы сможем сделать это быстрее на 60 дней, это будет 60 млн.». Использование контрактных исследовательских организаций действительно позволяет сократить сроки разработки нового препарата – для фазы I со стандартных 12–15 до 5–6 мес, для фазы II – с 2 лет до 9 мес, а весь период разработки от момента создания субстанции до регистрации препарата – с 10–13 лет, включая период регистрации, до 5 лет (например, в такие короткие сроки был выведен на рынок препарат Pulmozyme компании Genetech). Поэтому предполагаемые выгоды от быстрого вывода препарата на рынок оправдывали высокую стоимость услуг контрактных исследовательских организаций. Однако в последние годы произошло несколько случаев отзыва с рынка препаратов, обещавших миллиардные продажи, на разработку которых были потрачены сотни миллионов долларов. Разработка еще большего количества препаратов была прекращена на поздних фазах, т.е. когда на них уже были затрачены существенные средства. Естественно, не контрактные исследовательские организации, участвовавшие в разработке препаратов-неудачников, виноваты в этом – просто сделать так хорошо, как требуют современные официальные инстанции, за такой короткий срок нельзя уже ни за какие деньги. Эти неудачи заставили пересмотреть стратегию максимального сокращения периода разработки в ущерб двум другим составляющим, что повлияло на объем бизнеса контрактных исследовательских организаций, одним из основных преимуществ которых являлось как раз ускорение процесса. В то же время ожидается, что картирование каждой новой группы генов в рамках проекта по расшифровке генома че-

ловека приведет к созданию 10–20 перспективных препаратов, а первые лекарственные средства, созданные на этой основе, поступили на клинические исследования в 2005 г. Большая доля этих исследований будет проводиться КИО, что внушает некоторый оптимизм при анализе экономических перспектив контрактного рынка клинических исследований. Кроме того, считается, что созданные на основе генных технологий препараты будут более специфичными, это сделает допустимым включение в клинические исследования меньших по объему и более гомогенных популяций пациентов, что приведет к снижению общей стоимости разработки препарата.

В современных клинических исследованиях большое внимание уделяется контролю качества. Система контроля качества состоит из мониторинга (см. главу «Мониторинг клинических исследований»), аудита и инспекции.

В соответствии с ICH GCP (п. 1.6), аудит – это «систематический и независимый контроль связанных с исследованием процедур и документов с целью убедиться в том, что эти процедуры проводятся, а данные регистрируются, анализируются и сообщаются в соответствии с протоколом, стандартными процедурами спонсора, правилами GCP и соответствующими требованиями официальных инстанций».

Цели аудита:

- проверить, не нарушались ли при проведении исследования права его участников;
- оценить достоверность исходных данных;
- установить, проводилось ли исследование в соответствии с протоколом и стандартными процедурами;
- установить, не использовались ли при получении данных процедуры или приемы, которые могли бы отрицательно повлиять на достоверность данных;
- получить дополнительную информацию, не изложенную в материалах исследования или заключительном отчете, если проект завершен.

Виды аудита

Выделяют **системный аудит** и **аудит конкретного клинического исследования**.

При системном аудите в фокусе внимания находятся не материалы какого-либо испытания, а организация деятельности компании-спонсора или КИО в области клинических исследований. В ходе системного аудита проверяется наличие стандартных процедур, описывающих общие для всех исследований процессы (например, получение разрешения официальных инстанций на проведение исследования или визит монитора), соответствие этих процедур международным правилам проведения клинических исследований, местным законам и указаниям официальных инстанций, а также соблюдение всеми участниками исследований изложенных в процедурах требований к выполнению того или иного процесса и заполнению необходимой документации. Например, аудитор хочет проверить, как организован учет исследуемого препарата. Вначале он должен узнать, какая

стандартная процедура (или стандартные процедуры) описывает этот аспект деятельности, сопоставить содержание этой процедуры с принятыми международными и государственными правилами обращения с исследуемым препаратом, убедиться, что процедура одобрена и подписана уполномоченным менеджером компании и все сотрудники, участвующие в процессе получения и распределения лекарств, ознакомлены с данной процедурой. Обычно процедура содержит образцы форм, которые необходимо заполнять (например, при передаче исследуемого препарата от монитора врачу-исследователю или от врача-исследователя пациенту). Аудитор берет материалы конкретного исследования и проверяет, соблюдались ли при обращении с лекарственным средством в данном проекте требования стандартной процедуры, использовались ли для регистрации всех этапов движения препарата соответствующие формы и правильно ли эти формы заполнялись.

Фармацевтические компании-спонсоры проводят системный аудит контрактной исследовательской организации, с которой они сотрудничают или собираются сотрудничать. В ходе аудита может быть проверен любой аспект работы организации – от обеспечения безопасности компьютерных систем до внутренних процедур контроля качества.

Существуют три ключевых компонента клинического исследования, правильная организация которых повышает шансы на успешное прохождение аудита или инспекции. Это документация, процедуры и мониторинг.

Документация. Составляется список документов, которые требуются для каждого проекта. Документы можно разделить на три категории: необходимые для всех исследований (например, стандартные процедуры), для конкретного исследования (протокол, ИРК, форма ИС, брошюра исследователя и т.д.) и для конкретного исследовательского центра (профессиональные автобиографии исследователей, одобрение ЭК, нормальные значения лабораторных показателей и т.д.). Следует помнить, что в ходе исследования появляются новые виды документов (отчеты о нежелательных явлениях, промежуточные отчеты, корреспонденция).

Процедуры. Разрабатываются процедуры, описывающие обращение с документами: порядок подготовки конкретного документа, его получения, проверки, передачи и хранения. Все участники процесса должны знать, как следует обращаться с находящимися в их ведении документами. Если это возможно, оригиналы документов (например, подписанный протокол) следует хранить в файле, а для ежедневной работы использовать копии.

Мониторинг. Регулярный мониторинг с тщательной проверкой всей документации исследователя в исследовательском центре и постоянным обновлением файла монитора в офисе позволяет в любой момент быть готовым к аудиту и инспекции.

Аудит конкретного клинического исследования чаще всего включает проверку материалов проекта, хранящихся в офисе компании-спонсора или КИО, и проверку документации исследовательского центра, включая первичные медицинские документы пациентов. Иногда аудиторов могут интересовать либо только офисная документация по проекту, либо только материалы, находящиеся в исследовательском центре.

Различают также **внутренний и внешний** аудит. Внутренний аудит проводится сотрудниками компании-спонсора или КИО, не работающими в проверяемом отде-

ле (при системном аудите) или не участвующими в конкретном исследовании (при аудите клинического испытания). В крупных компаниях существуют специальные отделы контроля качества, сотрудники которых занимаются внутренним аудитом других подразделений и проверкой проводимых компанией клинических исследований. Для проведения внешнего аудита привлекают сотрудников других компаний или независимых аудиторов. Например, проведение аудита клинического проекта компания-спонсор может поручить КИО, не принимавшей участия в данном исследовании.

Выбор исследовательских центров, в которых будет проходить аудит

Чаще всего для аудита выбирают исследовательские центры, которые принимают участие в так называемых базовых (pivotal) исследованиях, т.е. исследованиях, данные которых будут представлены в официальные инстанции для регистрации препарата. Кроме того, аудит может проводиться по требованию руководителей проекта (on request audit), например перед планирующейся инспекцией, или при необходимости (for cause). Аудит for cause чаще всего проводится, когда монитор, менеджмент проекта или группа обработки данных начинают сомневаться в качестве работы конкретного исследовательского центра. Центры могут быть подобраны и методом случайной выборки, например когда программа контроля качества конкретного исследования подразумевает аудиторскую проверку, допустим, 10% исследовательских групп. Наибольшую вероятность принимать аудиторов имеют центры, которые:

- набрали больше всех пациентов;
- набирали пациентов очень быстро (считается, что чрезмерно высокая скорость включения больных негативно отражается на качестве данных);
- имеют большой по сравнению с другими центрами процент выбывших пациентов;
- предоставили данные, существенно отличающиеся от данных, полученных в других исследовательских подразделениях (например, значительно большее или меньшее число зарегистрированных нежелательных явлений или сопутствующих заболеваний);
- систематически не выполняют требования монитора клинического исследования.

Проведение аудита исследовательского центра

В большинстве случаев аудитор информирует монитора исследования о предстоящем визите заранее (обычно за несколько недель). В свою очередь, монитор должен письменно сообщить исследователю о:

- предполагаемых сроках аудиторской проверки;
- целях аудита;
- графике визита аудитора (в том числе о времени, в течение которого необходимо присутствие каждого из членов исследовательского коллектива);
- документах, которые необходимо подготовить к аудиту;

-
- ❑ дополнительных требованиях аудитора (например, о том, что планируется посещение аптеки лечебного учреждения, если там хранится исследуемый препарат, или посещение лаборатории).

Официальные инстанции или ЭК имеют право проверить исследовательское подразделение, не ставя об этом в известность спонсора. Поэтому исследователь, получив информацию о предстоящей проверке, должен незамедлительно поставить об этом в известность монитора проекта.

В период до визита аудитора монитор помогает исследователю подготовить центр к проверке. Обычно аудит исследовательского подразделения проходит по следующему сценарию:

- ❑ беседа аудитора с исследователями: знакомство и проверка знаний протокола и основных процедур исследования;
- ❑ проверка файла исследователя;
- ❑ проверка 100% информированных согласий;
- ❑ выборочная проверка идентичности данных, содержащихся в ИРК и в первичной документации пациентов;
- ❑ осмотр помещений, где проводится исследование, и лабораторий;
- ❑ осмотр оборудования, используемого при проведении исследования;
- ❑ проверка хранения и учета исследуемого препарата;
- ❑ подведение предварительных итогов аудита с исследователями и монитором.

После проведения аудита монитор и исследователь получают отчет аудитора. В отчете содержится описание проблем (находок), обнаруженных в центре, и рекомендации по их устранению. Находки (findings) делятся на:

- ❑ критические (critical): ставят под сомнение все данные, полученные в этом центре или легитимность проведения в нем исследования; к ним относятся, например, отсутствие информированных согласий, неправильное назначение исследуемой терапии, несоответствие критериям включения/исключения, отсутствие одобрения ЭК;
- ❑ существенные (major): значительно влияют на ценность сведений о конкретном пациенте, которые должны быть включены в анализ основных переменных интереса (например, отсутствие важных обследований); выявляют существенное нарушение прав пациента (например, начало процедур исследования у пациента до получения его ИС);
- ❑ менее существенные (minor): в целом не влияют на достоверность данных, входящих в основные переменные интереса, однако создают проблемы для исчерпывающего анализа; к ним относятся, например, отсутствие сведений о второстепенных обследованиях в ИРК или отсутствие не играющей существенной роли части корреспонденции в файле исследовательского центра;
- ❑ рекомендации (recommendations): не требующие устранения или каких-либо других действий комментарии аудитора, которые следует принять к сведению для повышения общего качества работы центра.

Монитор вместе с исследователем составляют план по устранению тех выявленных нарушений, которые можно устранить, и действуют согласно этому плану. После того как замечания устранены, монитор составляет отчет о проделанной работе и направляет его аудитору.

Инспекция

В соответствии с ICH GCP (п. 1.29), инспекция – это «процесс проверки официальными инстанциями документов, оборудования, записей и других материалов, имеющих, по мнению этих инстанций, отношение к клиническому испытанию и которые находятся в исследовательском центре, у спонсора или КИО, а также в любых других учреждениях». К таким учреждениям относятся, например, ЭК. Другими словами, инспекция – это, по сути, аудит, проведенный представителями официальных инстанций.

Инспекция – это серьезное испытание, выпадающее на долю исследователя и монитора. Хорошие результаты инспекции могут открыть центру зеленый свет для участия в клинических испытаниях, а противоположный результат может привести к внесению исследователя в список врачей, которым запрещено принимать участие в исследованиях (Disbarment List Food and Drug Administration). Неблагоприятные выводы инспекции могут иметь еще более неприятные последствия для спонсора: например, если исследование закончено, препарат находится на регистрации, а полученные в центре данные признаны не заслуживающими доверия, официальные инстанции могут задержать процесс регистрации и потребовать от компании-спонсора провести повторный анализ результатов, исключив из него сомнительные данные.

С июля 1977 г. по 2007 г. FDA провела несколько тысяч инспекций. Проблемы отсутствовали только в 12% случаев. Наиболее частыми нарушениями были: неправильные процедуры получения ИС (найденно при 42% инспекций), отступления от протокола (33%), некорректное ведение записей данных (28%). В 1% были выявлены случаи фальсификации данных, причем все – при проведении инспекций «for cause».

Как и аудит, инспекция заканчивается написанием отчета, который направляется исследователю и спонсору. FDA требует, чтобы спонсор и исследователь разработали план по устранению выявленных нарушений и направили его инспектору в течение 15 рабочих дней. План должен содержать перечень мер, которые спонсор и исследователь собираются предпринять, чтобы не допускать подобных нарушений в будущем. В случае значительных нарушений спонсор и исследователь могут получить так называемое письмо-предупреждение (Warning Letter), требующее очень серьезного внимания, быстрого реагирования и иногда перестройки всей системы контроля качества компании-спонсора или КИО.

Бенджамин Франклин когда-то сказал: «В мире нет ничего неизбежного, за исключением смерти и налогов». Ari Gnanasakhty и Katrina Masih, сотрудники компании Novartis, как-то пошутили: «Если бы он работал в области клинических исследований, он должен был бы сказать то же самое в отношении отступлений от протокола». К сожалению, в этой шутке есть огромная доля истины. Даже в хорошо спланированных клинических исследованиях не все пациенты заканчивают испытание, а среди тех, кто закончил, не все точно следуют протоколу.

Как уже говорилось в главе 6, обычно используются два термина, определяющие степень отступления от требований протокола: отклонения и нарушения.

Отклонения от протокола – небольшие расхождения между протоколом и реальным ходом исследования. В качестве примеров можно указать отсутствие какого-либо второстепенного обследования, сдвиг визита пациента на небольшое время, пропуск нескольких дней приема препарата при длительном лечении. Однако не следует считать, что отклонения от протокола, в отличие от нарушений, безобидная вещь. При значительном количестве отклонений в центре создается определенная «критическая масса», которая ставит под сомнение аккуратность исследователей и достоверность собираемых ими данных. Кроме того, наличие значительного числа отклонений от протокола, особенно имеющих одинаковую тенденцию, может говорить о том, что само исследование было спланировано некорректно. Проанализировав эти отклонения, можно сделать соответствующие выводы для планирования других проектов.

Нарушения протокола – серьезные отклонения, которые могут поставить под сомнение правильность полученных данных: нарушение критериев включения и исключения, неправильный прием исследуемого препарата, отсутствие обследований, направленных на определение основной переменной интереса, прием запрещенных сопутствующих лекарств.

Бывает весьма трудно отличить отклонение от протокола от его нарушения. В таких ситуациях решение должно быть принято совместными усилиями исследователя, монитора и биостатистика.

Перед статистиками, проводящими анализ данных, встает вопрос – включать ли в него пациентов с нарушениями протокола? Анализ данных всех пациентов, включенных в исследование («intent-to-treat» – «все включенные пациенты», ИТТ), в том числе и с нарушениями протокола, позволяет получить картину, максимально приближенную к реальной медицинской практике. Собственно эффект исследуемой

терапии на таком фоне может быть «смазан». Поэтому проводится второй анализ «per-protocol» («по протоколу», PP), в который включают данные пациентов, которые выполнили все требования протокола. Результаты PP-анализа отражают эффект терапии в «идеальных» условиях клинического исследования (см. главу «Обработка данных клинических исследований и представление результатов»). Хорошо, если в сравнительном исследовании ИТТ- и PP-популяции не сильно отличаются, и выводы обоих видов анализа совпадают. Но если нарушений протокола много, то PP-популяция будет существенно меньше ИТТ-популяции и может быть недостаточной для получения соответствующей мощности вывода, что поставит под сомнение научную ценность исследования в целом.

Иногда deviation трактуется как неумышленное отклонение от протокола, а violation как умышленное. Иногда выделяют «значительные отклонения» (major deviations) и «незначительные отклонения» (minor deviations). Даже ICH в руководстве по статистике определяет отступление от протокола как «deviation», а в правилах представления результатов клинических испытаний и как «violation». Кроме того, существует такое понятие, как «естественная вариабельность» (natural variation), которое в данном контексте означает, что любым сложным процессам присуща зависимость от большого числа факторов, влияющих на их выполнение. Например, если в протоколе написано, что исследователь должен начать химиотерапию через 72 ч после радиотерапии, то вследствие зависимости от большого числа обстоятельств (вовремя ли пациент пришел на процедуру; готовность к работе внутривенного насоса; подготовленность медицинской сестры) процедура может начаться, допустим, через 72 ч 20 мин. Вряд ли такое отступление от требований протокола следует относить к отклонениям.

Отклонения и нарушения протокола не всегда носят случайный, хаотичный характер. Иногда в их основе лежат системные причины, которые перечислены в книге В. Spilker «Guide to Clinical Trials» (с. 103). Вот некоторые из них:

- причины, связанные с самим заболеванием (например, легкая, пограничная степень выраженности симптомов, затрудняющая их оценку, или, напротив, терминальная стадия заболевания, когда соблюдение требований протокола приносится в жертву интересам здоровья пациента);
- поведение пациента (забывчивость при приеме исследуемого препарата, неверие в успех лечения и связанное с этим небрежное отношение к предписанным процедурам, развитие нежелательных лекарственных реакций);
- поведение исследователя (например, плохие взаимоотношения «врач–пациент»);
- причины, связанные с проводимым в рамках протокола лечением (большое количество таблеток, которые необходимо принимать; сложный режим дозирования; большая длительность лечения).

Считается, что при проведении исследований в условиях стационара ошибки происходят реже, а в процентном отношении выявляются чаще, чем в амбулаторной практике.

Число отклонений и нарушений можно снизить путем правильного планирования исследования. Прежде всего спонсор должен создать хороший протокол, не содержащий положений, в принципе невыполнимых, и оставляющий некоторую свободу действий. Если протоколом предписано, что пациент должен явиться к врачу на 93-й день от начала исследования, это предпосылка отклонений – большинство пациентов скорее всего явится с 90-го по 95-й день. Поэтому правильнее

указать (если это допустимо), что пациент должен явиться к врачу на 93 ± 3 -й день. Кроме того, желательно ограничить количество визитов, измерений и процедур необходимым минимумом, позволяющим достичь целей исследования.

Далее, важно тщательно отобрать исследователей и обучить их особенностям проведения конкретного исследования и правилам GCP. Например, если в пульмонологическом проекте предполагается измерять функцию внешнего дыхания с помощью нового аппарата, весь персонал исследовательского центра, который будет работать с этим устройством, должен пройти соответствующее обучение.

Естественно, спонсор и исследователи должны ставить перед собой реальные цели, например установить разумные сроки включения пациентов – слишком быстрый набор пациентов, спешка и перегрузка приведут к снижению качества исследования и нарушениям протокола.

Наконец, исследователь должен иметь постоянный контакт с монитором, а монитор должен обладать достаточной квалификацией и ответственностью, чтобы дать необходимые разъяснения при возникновении проблем.

Если ошибка все же произошла, исследователь обязан зафиксировать факты в материалах исследования и тут же сообщить об этом монитору. В каждом конкретном случае после соответствующих консультаций принимается решение – исключить пациента из проекта или оставить в исследовании, назначить дополнительное обследование и т.д. Самое недопустимое – попытка скрыть ошибку. Это подорвет доверие ко всей работе исследовательского центра.

Вместе с тем, возможны ситуации, когда под угрозой находится здоровье и благополучие субъекта исследования – например, пациенту по медицинским показаниям необходимо срочно назначить лечение, запрещенное условиями протокола. В таких случаях права субъекта и этические нормы имеют абсолютный приоритет над целями научных изысканий, поэтому исследователь не только имеет право, но даже обязан отступить от требований протокола. Обо всех случаях отступления от протокола по медицинским показаниям также необходимо незамедлительно информировать монитора и ЭК.

Кроме того, существует еще несколько причин, по которым в исследовании могут быть собраны недостоверные данные или же на основании достоверных данных могут быть сделаны неверные выводы. Среди этих причин:

- ❑ использование неподходящих инструментов для сбора данных (например, неадаптированных к реальности или не прошедших процедуру языковой валидации вопросников для пациентов);
- ❑ ошибки при планировании исследования (например, неправильно рассчитанный размер выборки);
- ❑ слишком сложная для заполнения ИРК;
- ❑ использование неправильных способов получения лабораторных образцов и нарушение режима их транспортировки;
- ❑ неправильное кодирование терминов на этапе обработки данных;
- ❑ использование неадекватных методов статистического анализа;
- ❑ вскрытие кодов существенного числа пациентов в слепом исследовании.

К сожалению, наряду с непреднамеренным отступлением от требований протокола в клинических исследованиях встречается умышленная фальсификация дан-

ных. Сообщения о подобных случаях время от времени появляются как в специальной литературе, так и в средствах массовой информации. На рабочем совещании FDA в 1999 г., посвященном проблемам обмана в клинических исследованиях, говорилось о том, что фальсифицированные данные обнаруживаются в 1–3% инспекций исследовательских центров США.

FDA различает три типа сфальсифицированных данных:

- ❑ измененные (altered) данные – заведомо неточные данные (например, результаты лабораторных обследований, полученные на заведомо неисправном оборудовании) или данные, полученные правильными методами, но преднамеренно измененные;
- ❑ пропущенные (omitted) данные – незафиксированные исследователем сведения о больном, которые могли бы повлиять на исход исследования (например, информация об имевших место серьезных нежелательных явлениях);
- ❑ сфабрикованные (manufactured) данные – данные, которые были вымышлены исследователем, а необходимые для их получения обследования вообще не проводились.

Иногда выделяют «специально приготовленные» (cooking) данные – своего рода альтернатива пропущенным данным, когда исследователь сообщает только о тех результатах обследований, которые поддерживают желаемый вывод.

Нет нужды говорить о недопустимости обмана при проведении клинических исследований – он наносит вред как конкретному проекту, так и обществу в целом. Например, д-р Francois Brackman (директор по терапевтическим исследованиям компании Servier) считает, что сфальсифицированные данные сыграли основную роль при отзыве с рынка Великобритании препарата хальцион. Британский медицинский совет (British Medical Council) регулярно исключает из своего регистра врачей, проявивших нечестность при проведении клинических исследований. FDA постоянно ведет доступный для научной общественности список исследователей, уличенных в обмане.

К сожалению, даже самые жесткие меры не останавливают тех, кто хочет заработать научное имя, ничего при этом не делая. В середине 1990-х годов некто д-р Malcolm Pearce, бывший старший консультант госпиталя Св. Георга в Лондоне, не только полностью сфальсифицировал исследование в гинекологии, которое он якобы провел с участием 190 женщин, но и придумал имя фармацевтической компании, которая будто бы являлась спонсором проекта. Удивительно, что никто из его коллег не обратил внимание на то, что такой компании никогда не существовало.

Обнаружение сфальсифицированных данных чаще всего приводит к исключению из анализа всех данных, полученных в этом исследовательском центре. Например, в начале 1990-х годов в США проводилось исследование US National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. В одном из центров, который включил в этот проект 354 пациента, был установлен факт фальсификации данных 6 пациентов. Все 354 пациента были исключены из анализа, что, естественно, отразилось на результатах исследования, в котором всего принимало участие 2163 пациента. Если обман обнаруживается в момент рассмотрения материалов в FDA, это грозит компании-спонсору как минимум задержкой регистрации препарата. Агентство обычно требует проведения повторного анализа результатов и исключения из массива фальсифицирован-

ных данных, а иногда и всей информации, полученной в запятнавшем свою репутацию исследовательском центре. Если же обман выявлен после регистрации препарата, FDA может аннулировать разрешение на его медицинское применение. В декабре 2000 г. компания Johnson & Johnson выплатила 60 млн. долл. по иску, касавшемуся устройства для определения уровня глюкозы в крови. В основе иска лежало обвинение, что FDA получила неполную информацию о нежелательных явлениях («пропущенные данные»), связанных с использованием этого устройства.

Снизить вероятность фальсификации данных можно следующими способами:

- подбирать исследователей с безукоризненной научной репутацией;
- осуществлять образовательные программы по правилам проведения клинических исследований для членов исследовательского коллектива и обучать их конкретным навыкам работы;
- не включать в проект исследовательские центры, в которых ведется несколько параллельных проектов по схожим показаниям;
- тщательно просматривать первичные документы пациента, уделяя особое внимание признакам, подтверждающим, что пациент действительно существует и ему проведены все необходимые обследования;
- обеспечить качественный мониторинг проекта в целом;
- проводить регулярный аудит исследовательских подразделений.

Слишком хорошие данные в исследовательском центре, особенно по сравнению с другими клиниками, тоже наводят на мысль о фальсификации. Это превосходная комплаентность пациентов, необычно высокий процент завершивших исследование, отсутствие нежелательных явлений, отсутствие пропущенных обследований, необычно высокая эффективность лечения, отсутствие у пациентов предшествующих заболеваний, отсутствие сопутствующей терапии, меньшее число аномальных результатов физикального обследования, идеальное соблюдение пациентами графика визитов. Опытный монитор или аудитор сразу обратит внимание на то, что данные «слишком идеальные, чтобы быть правдой» (Senerchia C. et al.) – например, нехарактерное для пожилого возраста мизерное количество сопутствующих заболеваний. Однако и слишком отличающиеся в худшую сторону данные тоже не должны оставаться без внимания – например, одинаково плохая эффективность исследуемого препарата и плацебо в слепых исследованиях. Кроме того, подозрительно выглядят визиты в выходные или праздники или одни и те же часто встречающиеся «любимые» цифры в результатах обследований – в общем, все, что противоречит здравому смыслу и обычной практике. Как в свое время заметил директор медицинского научного и технологического отдела Ассоциации британской фармацевтической индустрии (ABPI) д-р Frank Wells по поводу одного из случаев обмана, «врачи потратили столько времени на подготовку фальшивых данных, сколько у них вряд ли бы ушло на то, чтобы выполнить свою работу честно».

Если все же существуют достаточные основания предполагать, что исследователь сфальсифицировал данные, монитор и другие сотрудники компании-спонсора или КИО должны действовать в соответствии со стандартной процедурой компании, описывающей подобные случаи. Это неприятное событие должно быть исследовано со всех сторон, чтобы избежать повторения подобных случаев в будущем, поскольку использование недостоверных данных и случаи обмана не только ставят под сомнение результаты конкретного проекта, но и дискредитируют в глазах общественности всю индустрию клинических исследований.

После получения данных клинического исследования – обычно в виде заполненных индивидуальных регистрационных карт пациента – начинается процесс их обработки. Он включает несколько этапов:

- создание компьютерной (электронной) базы данных;
- проверка данных на достоверность;
- контроль качества;
- подготовка данных к проведению анализа;
- анализ данных (статистическая обработка);
- написание отчета о результатах исследования.

Создание компьютерной базы данных

Ввод и проверка данных начинается, как только первые ИРК начинают поступать из исследовательских центров, т.е. когда большинство пациентов продолжает находиться в исследовании. Это делается с целью максимально сократить период между днем, когда последний пациент заканчивает исследование, и подготовкой заключительного отчета.

Чтобы ввести информацию из ИРК в компьютер, для каждого клинического исследования разрабатывается специальная компьютерная база данных, которая является электронной копией бумажной ИРК (или части ИРК). На экране появляются поля, аналогичные соответствующим полям ИРК, в которые оператор вносит необходимую информацию. Для снижения количества ошибок, допускаемых при вводе данных, поля для ввода максимально точно повторяют структуру и дизайн ИРК. Кроме того, компьютерная программа для ввода данных имеет встроенную логику, которая позволяет, например, определить, что в данное поле могут быть внесены только текст или только цифры, – это также позволяет снизить ошибки операторов при вводе. Компьютерная база проходит тщательное тестирование, исключающее возможность искажения и утери хранящихся в ней данных.

Для ввода информации из ИРК в компьютерную базу данных используется двойной ввод данных (double data entry): два оператора вводят всю информацию независимо друг от друга, и обе полученные компьютерные базы сравниваются между собой. Не соответствующие друг другу значения одинаковых полей проверяются по отношению к данным в ИРК и исправляются. Этот процесс носит название «верификация результатов ввода данных».

В настоящее время в подавляющем большинстве серьезных исследований используется двойной ввод данных. Проведенное G. Charlwood, D. McEntegart и A. Merginio-Murgatroyd сравнение однократного и двойного ввода в небольшом (70 пациентов) исследовании показало, что различие в количестве ошибок между этими двумя подходами является статистически значимым – естественно, не в пользу однократного. Количество ошибок, например, при вводе информации о нежелательных явлениях составляло 0,5 на 1000 при двойном и 3,7 на 1000 при однократном вводе; а в идентификации исследовательских центров – 0 и 58,8 соответственно (!). Общий уровень ошибок при однократном вводе (1,45%) превышал установленный фармацевтической индустрией порог качества, составляющий 1%.

Проверка данных на достоверность

Включает в себя визуальную и программную проверки.

В ходе **визуальной проверки** оценивается:

- наличие всех необходимых документов (ИРК, бланки с результатами анализов) для обработки данных, а также их содержание и полнота;
- качество заполнения документов (некорректные исправления, опечатки, нечитаемые данные и т.д.).

Кроме того, поступившие для обработки материалы просматривает медицинский эксперт. Он проводит проверку информации на достоверность с точки зрения врача.

Программная проверка осуществляется компьютерными программами, которые автоматически проверяют данные, содержащиеся в компьютерной базе. Эти программы осуществляют поиск недостоверной информации. Например, с их помощью могут быть заданы верхнее и нижнее допустимое значение цифрового поля (например, цифры артериального давления от 40 до 300 мм рт. ст.), прослежена связь между различными полями (например, дата следующего визита должна находиться в определенном временном интервале по отношению к дате предыдущего) и т.п.

В отличие от визуальных методов проверки, однажды написанная и протестированная программа может осуществлять проверку большого объема данных с любой периодичностью и в короткие сроки. Кроме того, эти проверки включают в себя промежуточные вычисления, которые сложно реализовать при проверке визуальными методами. Примером может служить алгоритм последовательных проверок веса пациента:

- проверка на пропущенное значение;
- проверка на диапазон допустимых для данного параметра значений;
- относительная проверка достоверности веса путем просчета индекса массы тела и проверки этого индекса на достоверность;
- проверка значения индекса массы тела на наличие у пациента сопутствующих заболеваний (дистрофии или ожирения);
- проверка динамики веса от визита к визиту путем просчета и анализа его процентных изменений по сравнению с исходным значением;
- проверка специфических требований протокола (критерии включения/исключения).

В рамках программной проверки могут применяться статистические методы, например контроль частоты регистрации нежелательных явлений в разных иссле-

довательских центрах, поиск «выпадающих» значений (редко встречающихся величин) и т.д.

Результатом проверки данных на достоверность является список сомнительных, ошибочных, пропущенных и недостоверных данных, который направляется исследователю для внесения корректив или уточнений. За исключением исследователя, ни один из участников клинического исследования не должен интерпретировать сомнительные данные, поэтому если получить разъяснения от исследователя невозможно, такие сведения не включаются в базу.

Коррекция данных в базе может быть произведена только на основании письменного подтверждения от врача-исследователя, даже если ошибка кажется очевидной.

Контроль качества

После того как все данные введены в базу, проверены и исправлены на основании письменной информации от исследователей, проводится контроль качества базы данных.

Контроль качества проводится независимым лицом, непосредственно не участвовавшим в обработке данных по проекту. При этом производится перекрестная проверка данных из случайно выбранных ИРК и распечатки из базы данных. Количество проверяемых ИРК рассчитывается как квадратный корень от общего числа ИРК. Проверке также могут подлежать ИРК пациентов, у которых были зарегистрированы серьезные нежелательные явления и явления, связанные с приемом исследуемого препарата.

Подготовка данных к проведению анализа

Подготовка данных к проведению анализа включает в себя следующие этапы:

- пересчет результатов измерений в стандартные единицы;
- кодирование информации в целях проведения статистического анализа;
- преобразование структуры базы данных.

Пересчет результатов измерений в стандартные единицы характерен для многоцентровых исследований, когда, например, один и тот же параметр в разных лабораториях измеряется в разных единицах.

Кодирование информации осуществляется для обеспечения возможности проведения статистического анализа неформализованной информации, зарегистрированной в ИРК (названия препаратов, нежелательные явления). В ходе кодирования медицинский эксперт присваивает исходным диагнозам и названиям препаратов определенные коды в соответствии с международными словарями (ICD-10, COSTART, MEDDRA, WHO).

Преобразование структуры базы данных производится для обеспечения удобства при анализе данных, например, однотипная информация собирается в одну базу.

Когда выполнено все описанное выше, база данных «закрывается». После этого случайное или преднамеренное редактирование данных в базе невозможно.

Создается две копии базы – одна поступает на статистический анализ, другая переносится на внешний носитель (дискета, магнитооптический диск, компакт-

диск, магнитная лента) и архивируется вместе с остальной документацией по исследованию.

Анализ данных

Анализ данных подытоживает результаты клинического исследования, отвечая на исследовательские вопросы, поставленные перед исследованием, и подтверждая либо не подтверждая верность выдвинутых гипотез, а иногда даже позволяя выдвинуть новые.

Анализ данных – это статистический анализ собранных в ходе исследования данных с применением методов медицинской статистики. Существует целый перечень книг по так называемой вводной медицинской статистике, дающих описание основных методов анализа и их применения в практике медицинских исследований, а также литература, дающая более углубленное описание теории. Кроме того, разработаны специальные программные пакеты статистического анализа, с помощью которых компьютер за несколько секунд может выдать результат трудоемкого метода расчета статистических показателей. Однако быстрота и легкость выполнения статистического анализа являются только кажущимися. Правильное проведение статистического анализа требует больших затрат времени и усилий. Проведение анализа неподходящими методами, без учета дизайна исследования либо особенностей сбора данных, приводя к ошибочным заключениям, в итоге может подрывать доверие ко всему клиническому исследованию.

Какие данные включаются в анализ?

Вопрос порожден неизменно возникающими в ходе исследования случаями выбывания больных из исследования до его завершения, нарушениями протокола (не были выполнены определенные процедуры, больной нарушал схему приема препарата либо уже в ходе исследования выяснилось, что больной не соответствует критериям включения и др.). Возможна также потеря некоторых данных при их регистрации, например при проведении лабораторных тестов может быть утеряно описание результатов либо результаты получились некорректными вследствие сбоя работы оборудования в лаборатории.

Если включить в анализ только больных, которые выполнили все требования протокола, то мы рискуем приукрасить результаты исследования, получая более оптимистически смещенную оценку результатов (анализ «per-protocol» – «по протоколу», РР). Анализируя данные всех включенных в исследование больных, мы получим более пессимистические результаты (анализ «intent-to-treat» – «все включенные пациенты», ИТТ). Однако пессимистически смещенная оценка результатов как раз и будет давать лучшее приближение к реальной эффективности и безопасности препарата, так как применение препарата в жизни будет происходить не в строгих условиях клинического исследования, а в реалиях обычной медицинской практики.

Итак, из двух существующих подходов анализ на основе ИТТ-подхода является первичным. Анализ на основании РР-подхода может быть дополнительно выполнен, если в исследовании имелось большое количество отклонений от протокола и/либо был большой процент выбывания больных (как правило, более 25%).

Всех включенных в исследование больных называют ИТТ-популяцией, из которой, в свою очередь, могут быть сформированы популяции для различных видов анализа в зависимости от специфики исследования, например ИТТ-популяция эффективности, ИТТ-популяция безопасности, ИТТ-популяция микробиологической эффективности и т.п.

Как правило, ИТТ-популяция безопасности представляет собой всех пациентов, которые были включены в исследование, даже если они не приняли ни одной дозы исследуемого препарата.

ИТТ-популяция эффективности включает в себя тех пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имеют хотя бы одно наблюдение по параметру эффективности во время активного периода лечения. Однако границы ИТТ-популяции эффективности могут еще более сужаться по мере прибавления критериев исключения из анализа. Такими критериями могут быть: минимально достаточный для суждения об эффективности срок приема препарата, низкая compliance (ниже 80%), серьезные нарушения протокола, которые могут повлиять на суждение об эффективности препарата у больного (например, прием запрещенных протоколом препаратов) и др. Критерии исключения больных из определенных видов анализа должны быть сформулированы в протоколе клинического исследования. Однако перед началом статистического анализа проводится коллегиальное совещание для принятия решения об исключении больных из анализа в каждом конкретном случае.

Что делать, если у больного пропущены данные?

Существует ряд стандартных методов замещения пропущенных данных: метод продвижения последнего зарегистрированного наблюдения, метод наихудшего исхода, метод замещения с использованием соседних значений, метод аппроксимации по математической модели и др.

Наиболее часто применяемым методом для замещения пропущенных данных переменной интереса количественного типа является метод продвижения последнего зарегистрированного наблюдения (Last Observation Carried Forward, LOCF). Данный метод является консервативным, который в итоге не улучшает оценку эффективности препарата, а, наоборот, занижает ее, продвигая на заключительный визит данные больного, который, например, мог выбыть из исследования после 2-недельного приема препарата, в то время как эффект от его применения оценивается на 8-й неделе. Это означает, что если за 2 нед эффект не наступил, то данный больной пополнит категорию больных, у которых 8-недельное лечение исследуемым препаратом оказалось неэффективным.

Консервативным подходом для переменных качественного типа является замещение методом наихудшего исхода. Данный подход часто используется в исследованиях антибактериальных препаратов при анализе клинической и бактериологической эффективности, так как главная переменная интереса эффективность, как правило, оценивается качественными категориями. Например, если больной выбыл до заключительного визита, во время которого оценивалась клиническая эффективность исследуемого препарата, то, согласно методу наихудшего исхода, считается, что у данного больного клинический эффект лечения не наступил.

Метод замещения с использованием соседних значений и метод аппроксимации по регрессионной модели в основном используются в тех случаях, когда больной не выбыл из исследования, но для некоторых его визитов имеются «дырки» в данных. Тогда пропущенное значение можно заменить средним арифметическим из значений, полученных во время двух соседних визитов либо максимальным/минимальным из этих значений, а также, опираясь на имеющиеся данные, построить регрессионную прямую для предсказания пропущенных значений.

В исследованиях, где главной переменной интереса является время до появления какого-либо неблагоприятного события, такого как смерть, рецидив и т.п. (анализ дожития), стандартным методом замещения пропущенных данных является замещение времени наступления события временем наблюдения больного.

Использование того или иного метода замещения пропущенных данных должно быть определено в протоколе клинического исследования, т.е. до начала анализа данных.

С чего начинается анализ?

В сравнительных исследованиях первым этапом анализа является сравнение групп больных, получающих различную терапию, на сопоставимость по демографическим и ключевым исходным характеристикам. Рандомизация не может гарантировать создания одинаковых по характеристикам групп лечения (если специально не использовалась стратификация по прогностическим факторам). Как правило, в силу закона случайного распределения и ограничений, накладываемых критериями включения/исключения, при использовании рандомизации группы лечения статистически достоверно не различаются по демографическим и исходным характеристикам. Однако если такое различие существует, то при анализе результатов исследования необходимо внести поправку влияния исходных различий на эффект лечения. Для этого используется ковариационный анализ с включением исходных характеристик в качестве ковариант.

Как выбрать подходящий метод анализа?

В данной главе мы не будем пересказывать содержание учебников по методам статистического анализа, а ограничимся указанием направления поиска. Следующая логическая цепочка приведет к нужному разделу учебника с подробным описанием методов для проведения простого сравнительного анализа двух групп лечения.

1. Необходимо определить тип данных: количественные или качественные. Переменная количественного типа (*continues variable*) измеряется количественно с помощью непрерывной цифровой шкалы (например, возраст, рост, артериальное давление, уровень глюкозы). Переменная качественного типа (*categorical variable*) является классификацией параметра по категориям. Например, пол больного разделяется на две категории: мужской и женский; тяжесть нежелательного явления: легкая, умеренная, тяжелая; клиническая эффективность: есть эффект, нет эффекта и т.д.
2. Если данные качественные, то необходимо обратиться к непараметрическим методам анализа, таким как критерий хи-квадрат (*Chi-square test*) и все его модификации (критерии МакНемара (*McNemar test*), Стьюарта–Максвела

(Stuart–Maxwell test), Мантела–Хенцеля (Mantel–Haenszel test), точный критерий Фишера (Fisher’s Exact test) и др. Если тип данных количественный, необходимо перейти к п. 3.

3. Необходимо определить тип распределения данных: нормальный либо другой. Если тип распределения нормальный, то можно обратиться к параметрическим методам анализа, таким как критерий Стьюдента (Student t-test), дисперсионный анализ (ANOVA) и др. Если тип распределения не является нормальным, то необходимо обратиться к непараметрическим методам, таким как ранговый критерий Вилкоксона (Wilcoxon rank test), критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney test), а также можно произвести специальную математическую трансформацию данных (например, логарифмирование, ранжирование) и применять методы параметрического анализа. Если стоит задача не просто сравнить значение показателя между группами, а изучить взаимосвязь двух показателей, то используются методы дисперсионного, корреляционного и регрессионного анализа.

К сожалению, анализируя медицинские данные, мы не всегда можем свести анализ к простой модели сравнения двух групп либо поиску зависимости от одного фактора. В зависимости от дизайна исследования бывает необходимо сравнить три группы и более лечения либо изучить зависимость успешного или неуспешного исхода лечения от нескольких факторов, включая их в единый комплекс взаимодействия. Иногда из-за специфики изучаемого параметра мы имеем не одно его измерение, а серийные измерения за определенный промежуток времени. В таких случаях возникает проблема множественного анализа.

Типичная ошибка при проведении множественного анализа – это простое парное сравнение групп лечения. Например, если необходимо сравнить результаты лечения А, Б и В, то сравниваются три пары АВ, АВ, БВ. Главная опасность при таком подходе заключается в том, что при множественном выводе накапливается ошибка первого рода. В данном примере она утраивается, т.е. чтобы получить вывод о достоверности различия между группами для уровня значимости 0,05, каждый тест сравнения необходимо проводить для уровня значимости 0,016.

Для множественного анализа разработаны специальные статистические критерии, которые делают поправку ошибки первого рода, например, поправки Бонферрони (Bonferroni), Шефе (Scheffe), Тьюки (Tukey), Сидака (Sidak). Их использование в дополнение к дисперсионному анализу позволит методически правильно провести множественный статистический анализ данных клинического исследования.

Если необходимо исследовать значимость влияния на результат лечения множества факторов, недопустим подход вычисления огромного количества парных коэффициентов корреляции. Один коэффициент из 20 может оказаться статистически значимым для уровня 0,05 по случайности, что может привести к неверным выводам. Применять рекомендуется дисперсионный анализ с включением в модель факторов и их взаимодействия, а также можно использовать множественный регрессионный анализ.

Для случаев серийных измерений, когда одинаковые измерения проводятся при нескольких визитах, неразумно выполнять сравнительный анализ для каждого отдельного значения в серии. Рекомендуемый подход заключается в обобщении, сведении серии измерений к одному значению, по которому затем проводится

анализ. В зависимости от целей исследования обобщенной величиной может выступать среднее арифметическое из всех измерений серии, наибольшее (пиковое) значение, площадь под кривой, построенной по значениям серийных измерений, время достижения пика, время достижения (превышения) заданного уровня и др.

Мы не затронули методы статистического анализа для сложной структуры данных, такие как дискриминантный анализ, кластерный, факторный анализ. Применение данных методов крайне сложно. В основном сложность заключается в правильной постановке задачи и интерпретации результатов, так как выполнение техники анализа без проблем реализуется программными пакетами углубленного статистического анализа. Без консультации опытного статистика использования данных методов лучше избегать.

Следует отметить, что с помощью компьютерных программ, существующих на сегодняшний день, можно формально выполнить любой статистический анализ. Можно, например, соединить данные по коровам и лошадям и искать зависимость надоев молока от длины хвоста. Самое главное – не увлечься игрой в математику, а, принимая во внимание медицинские аспекты клинического исследования, подобрать соответствующие методы статистического анализа, правильно его выполнить и дать понятную интерпретацию полученных результатов.

Отчет о результатах исследования

В соответствии с ICH GCP, отчет о клиническом исследовании должен иметь следующую структуру.

1. Титульный лист.
2. Краткое содержание.
3. Оглавление.
4. Список сокращений и определение терминов.
5. Этика (описывает, каким образом было получено одобрение ЭК на проведение исследования, каким этическим принципам следовали исследователи, как получали ИС пациента).
6. Исследователи и административная структура исследования.
7. Введение.
8. Цели исследования.
9. План исследования (общий дизайн исследования и описание плана, обсуждение дизайна исследования, включая выбор контрольных групп, подбор пациентов, виды лечения, параметры эффективности и безопасности, обеспечение качества данных, запланированные в протоколе статистические методы и определение размера выборки, изменения в ходе исследования или запланированном анализе).
10. Исследуемые пациенты (распределение пациентов, отклонения от протокола).
11. Оценка эффективности (анализируемые наборы данных, демографические и другие исходные характеристики, оценки комплаентности, результаты эффективности и таблицы, содержащие данные по отдельным пациентам).
12. Оценка безопасности (воздействие препарата, нежелательные явления, летальные случаи, другие серьезные и значительные нежелательные явления, оценка лабораторных данных, жизненно важные показатели, результаты фи-

зикального осмотра и другие служащие оценке безопасности наблюдения, выводы относительно безопасности).

13. Дискуссия и общие выводы.

14. Таблицы, рисунки и графики, которые отсутствуют в тексте, но на которые в тексте есть ссылки.

15. Список литературы.

16. Приложения.

Обычно в крупных исследованиях отчет пишут не сами исследователи, а специальный персонал компании-спонсора (medical writers). Черновик отчета проверяется группой специалистов в соответствующей области медицины, чаще всего из числа исследователей. Окончательная версия отчета должна быть подписана его авторами.

В клиническом цикле разработки нового препарата время, затраченное на обработку данных, в среднем составляет 20%, а на статистический анализ – 10%. Поэтому четкая организация работы отделов статистики и обработки данных позволяет существенно сократить этот цикл и, следовательно, быстрее вывести препарат на рынок.

Помимо ставших уже обычными функций создания и редактирования документов, связи, доступа в Интернет и математических расчетов, при разработке лекарственных средств компьютеры также используются для решения целого ряда специфических задач. Среди них:

- ❑ моделирование новых молекул и их взаимодействия с рецепторами при создании субстанций, которые потенциально могут стать лекарственными средствами (доклинический этап разработки препарата);
- ❑ накопление данных, полученных в клинических исследованиях, их проверка и статистическая обработка (см. «Обработка данных клинических исследований и представление результатов»);
- ❑ использование интерактивных голосовых систем (Interactive Voice Response System, IVRS);
- ❑ ввод данных в электронные устройства непосредственно в исследовательском центре и передача этих данных в электронном виде спонсору (Electronic Data Capture, EDC).

Остановимся на последних двух более подробно.

Интерактивная голосовая система

Интерактивные голосовые системы предназначены для сбора строго стандартизированной информации, когда тратить на это дорогое время телефонных операторов бессмысленно. В клинических исследованиях IVRS работает так же, как, например, система автоматизированного приема платежей по пластиковым карточкам операторов сотовой связи. Исследователь звонит по определенному номеру и, нажимая клавиши телефона с тоновым набором, набирает свой пароль. Затем, следуя голосовым указаниям, вводит запрашиваемые системой сведения, например демографические данные о пациенте, которого исследователь предполагает включить в клиническое исследование. Поскольку исследователь должен связываться с IVRS всякий раз, когда появляется новый пациент, постоянный поток информации из центров позволяет менеджерам проекта отслеживать, как идет набор пациентов. Обычно после каждого сеанса «переговоров» система сообщает исследователю рандомизационный номер нового пациента, определяя тем самым номер упаковки с лекарством, которую необходимо выдать этому пациенту. Упаковка может содержать исследуемый препарат или вещество сравнения. Таким об-

разом, система является ключевым элементом процесса рандомизации, поэтому иногда IVRS расшифровывают как Interactive Voice Randomization System – система интерактивной голосовой рандомизации.

Помимо информации о состоянии набора пациентов, IVRS позволяет отслеживать расходование материалов исследования, в первую очередь исследуемого препарата, каждым исследовательским центром. При необходимости заказывается дополнительное количество этих материалов, и они направляются исследователю. Это очень важная функция системы, которая позволяет снабжать исследовательские центры точно рассчитанным количеством исследуемого препарата, в отличие от традиционного подхода, когда количество передаваемого центру в начале исследования препарата рассчитывается на основании планируемого числа пациентов. Если исследователь не набирает запланированное число больных, препарат, зачастую весьма дорогостоящий, пропадает. Кроме того, при использовании IVRS снижается риск, что быстро набирающие пациентов центры останутся без исследуемого препарата.

В ходе исследования в IVRS может вноситься и другая информация, важная для управления проектом: сведения о выбывших пациентах, данные о прохождении визитов и т.д. На ее основании система может предоставить менеджерам проекта много полезных сведений: например, даты включения первого и последнего пациентов, процент пациентов, набранных в каждую страту при стратифицированном исследовании, процент выбывших пациентов.

Обычно для подтверждения контакта система направляет исследователю факс, содержащий переданную ранее по телефону информацию. Кроме того, факс может содержать, например, автоматически рассчитанный график визитов только что рандомизированного пациента. Копии этих факсов являются первичными медицинскими документами и должны храниться в файле исследователя.

Чтобы избежать несанкционированных входов в систему, обычно IVRS позволяет не более чем трижды повторить неправильно введенный пароль, после чего блокируется. Поэтому при вводе пароля нужно быть особенно внимательным, так как разблокирование системы занимает какое-то время.

Ввод данных в исследовательском центре и передача их в электронном виде спонсору (Electronic Data Capture, EDC)

В лучшем случае последняя заполненная ИПК пациента поступает на обработку через 6–8 нед после того, как закончено исследование. С учетом того что каждый день задержки с выводом препарата на рынок обходится фармацевтической компании в миллионы долларов, сокращение этого срока может дать существенное экономическое преимущество. Это одна из причин, по которой с начала 1980-х годов начались активные работы по созданию систем EDC, позволяющих вводить данные в компьютер прямо на рабочем месте врача непосредственно после визита пациента в клинику. Это существенно сокращает период между завершением клинической части исследования и созданием компьютерной базы данных. В одном стандартном исследовании применение EDC позволило уменьшить срок получения окончатель-

ных версий ИРК с 45 до 9 дней. Существуют примеры, когда в EDC-проектах база данных была закрыта в тот же день, когда последний пациент закончил исследование, по сравнению с 3–6 мес, необходимыми для этого в обычных условиях (Chadwick B.J. et al., 2002).

Кроме того, заполненные бумажные ИРК необходимо доставить из исследовательского центра компании-спонсору. Компания-спонсор должна хранить документы, а часть ИРК вместе с другими материалами исследования, в свою очередь, должна передать в официальные инстанции. Это требует существенных затрат времени и сил всех участвующих в процессе сторон: если сложить все документы, поступавшие в FDA в середине 1990-х за год, получится стопка высотой 7,5 миль, так как каждая заявка на регистрацию нового препарата (New Drug Application, NDA) содержала в среднем 300 000 страниц. Поэтому в 1997 г. FDA внедрило полностью компьютеризованную систему представления документов для регистрации нового препарата (Computer-Assisted New Drug Application, CANDAs), и несколько оптических дисков заменили сотни томов материалов. В частности, копии ИРК представляются в FDA в формате PDF (Adobe Acrobat portable document format), при этом каждая карта представляет собой отдельный файл.

Одним из первых шагов при разработке систем ввода данных в исследовательских центрах было создание системы удаленного ввода данных (Remote Data Entry, RDE). При использовании RDE на компьютер исследователя установлена программа сбора данных, напоминающая на экране ИРК. Данные вводятся исследователем в компьютерную базу, находящуюся на жестком диске этого компьютера в режиме «офф-лайн» (т.е. при вводе данных неважно, подключен компьютер в настоящий момент к Интернету или нет). База обладает свойством указывать исследователю на ошибки при вводе и пропущенные поля, и врач сразу же может внести необходимые исправления. Через определенные интервалы исследователь подключает свой компьютер к сети Интернет (режим «он-лайн») или к специальному телефонному каналу, и база данных передается по электронной почте с компьютера исследователя на компьютер спонсора. Монитор получает доступ к базе, данные в которой уже проверены компьютерной системой, имеет возможность еще раз просмотреть электронные ИРК перед визитом в центр и при возникновении вопросов связаться с исследователем. Во время визита в центр монитор проверяет содержащуюся в компьютерной базе информацию, сравнивая ее с первичными медицинскими документами пациента.

Однако десятилетний опыт использования таких систем показал, что, к сожалению, надежды на то, что внедрение подобного метода приведет к уменьшению времени на обработку данных, снизит число ошибок и позволит снизить затраты на проведение клинического исследования, оправдались не полностью. Единственным достижением является существенно более низкий процент ошибок в первичном массиве данных, получаемых из исследовательского центра. Сократить сроки клинического исследования и существенно сэкономить финансовые и человеческие ресурсы тоже не удалось. Поэтому в настоящий момент только около 5% исследований проходят с использованием технологии RDE, и считается, что вряд ли этот процент существенно возрастет.

Более современным подходом является прямой ввод данных (Direct Data Capture, DDC). При этом исследователь должен подключиться через Интернет к

компьютеру спонсора (режим «он-лайн»), и вводимые исследователем данные записываются не на его компьютер, а непосредственно в центральную базу, хранящуюся на компьютере спонсора. Технология DDC имеет ряд преимуществ перед RDE. В частности, она позволяет центральному компьютеру напрямую собирать данные инструментальных обследований пациентов, например результаты электрокардиографии и электроэнцефалографии, если ЭКГ- и ЭЭГ-аппараты имеют возможность выводить и передавать информацию в цифровом виде. Кроме того, при использовании DDC центральный сервер может получать информацию напрямую из **электронных дневников пациентов**.

Электронные дневники представляют собой устройства, в которые пациент самостоятельно вносит информацию о себе и своем заболевании. Электронные дневники имеют целый ряд преимуществ перед обычными бумажными дневниками:

- ❑ они позволяют значительно улучшить качество собираемых данных, так как способны подсказывать пациенту правильную последовательность заполнения дневника и сразу же указывать на ошибки при вводе информации;
- ❑ электронные дневники формализуют вводимые в них данные, что позволяет избежать затрат времени и усилий на обработку плохо читаемой, некорректной или ненужной информации, часто встречающейся в бумажных дневниках;
- ❑ они позволяют приблизительно на 80% сократить период между заполнением последнего дневника в исследовании и закрытием базы данных;
- ❑ электронные устройства повышают дисциплинированность пациентов при заполнении дневника, так как позволяют, например, точно установить время, когда была сделана запись;
- ❑ большинство пациентов (от 59 до 98% в разных исследованиях) предпочитают заполнять электронные дневники, а не традиционные бумажные (Tiplady B. et al., 1997; Rabin J.M. et al., 1996); при этом предварительного опыта обращения с компьютерами от пациентов не требуется.

Еще большие просторы открывает мобильный доступ в Интернет с использованием, например, соединения GPRS (General Packet Radio Service), дающего возможность входа на центральный сервер (коллектор данных) через сотовую телефонную сеть, а также технологии Blue Tooth и WLAN (Wireless Local Area Network, стандарт 802.11b), которые обеспечивают связь компьютеров между собой по радиоканалам. Легкие и удобные устройства для ввода данных, поддерживающие GPRS, делают работу исследователя совершенно независимой от наличия кабинета с компьютером и качества телефонных линий в лечебном учреждении.

DDC-технологии по сравнению с RDE способны еще больше снизить процент ошибок при первичном вводе данных. Это достигается за счет того, что возможности центрального сервера и находящегося на нем программного обеспечения, используемого для проверки внесенной информации, выше, чем аналогичные возможности компьютера на столе у исследователя.

Эти преимущества являются объяснением того, что, по данным Brian Chadwick, в 1999 г. технология DDC использовалась уже в 10% всех клинических исследований. Очень важно, что, по оценкам Pricewaterhouse-Coopers (1998 г.), использование систем EDC может уменьшить стоимость клинических исследований на 20%. Такая экономия является весьма существенной, так как, по оценкам бостонского The Tufts

Center for the Study of Drug Development, стоимость разработки нового рецептурного препарата в 2001 г. составляла 802 млн. долл.

Однако в полной мере реализовать преимущества компьютерного ввода данных в исследовательском центре можно будет лишь тогда, когда первичные медицинские документы пациентов будут официально существовать в электронном формате. Разрабатываемые для ведения документации пациентов стандарты EPR (Electronic Patient Record) и EHR (Electronic Health Record) должны быть совместимы с форматами EDC, что позволит существенно сократить время и средства: электронная ИРК, по сути, будет представлять собой «экстракт» из электронных первичных медицинских документов пациентов. Для разработки единых стандартов хранения клинических данных создан специальный комитет – CDISC (Clinical Data Interchange Standards Committee).

Системы компьютерного ввода данных должны соответствовать целому ряду требований, чтобы обеспечить безопасность и конфиденциальность внесенной информации. Эти требования включают:

- невозможность того, что два человека имеют одинаковое имя и один и тот же пароль для входа в систему;
- периодическую проверку и смену паролей;
- предотвращение возможных потерь данных и быструю замену вышедших из строя систем;
- периодическую проверку всех устройств;
- меры предосторожности против несанкционированного завладения данными или физическими устройствами (например, против кражи);
- регистрацию попыток несанкционированного входа в систему.

Внедрение EDC требует от исследователей и мониторов хорошего знания компьютерной техники. Создают информационные системы и следят за их работой компьютерные специалисты, однако даже мощная служба технической поддержки не в состоянии быстро решать все мелкие проблемы, возникающие у сотен участвующих в проекте исследователей и мониторов. Поэтому хорошо организованное обучение в начале исследования является залогом успешного использования передовых технологий сбора данных.

Электронные технологии уже в ближайшее десятилетие должны полностью изменить обращение с данными клинических исследований, так же как эти технологии изменили другие области нашей жизни.

Одно и то же лекарственное средство может иметь разную токсичность или обладать различными эффектами у детей и взрослых. Это делает невозможной экстраполяцию данных исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, на детскую популяцию и требует клинических испытаний в педиатрии. Как писали педиатры Детской клиники штата Пенсильвания Peter Adamson и Stuart Starr, «с точки зрения клинической фармакологии ребенок – это не просто маленький взрослый».

Существуют четыре основные группы отличий детского организма от организма взрослого человека в контексте фармацевтических исследований.

1. Фармакокинетические отличия: различная степень связывания одного и того же препарата с белками плазмы крови, замедленное или ускоренное выведение, трудно предсказуемая степень всасывания.
2. Фармакодинамические отличия: другие эффекты препарата вследствие отличающейся работы рецепторов, эффекторных систем и гомеостатических механизмов.
3. Отличия, связанные с ростом и развитием ребенка: некоторые лекарственные средства оказывают влияние на процессы роста и развития детского организма, что не может в принципе быть изучено у взрослых.
4. Отличия, связанные со спецификой детских заболеваний: различной частотой встречаемости (например, средний отит), различной тяжестью проявления (например, диарея), различной природой заболевания (например, в случаях острой лейкемии или нефротического синдрома) или существованием патологических состояний, не встречающихся у взрослых (например, апноэ новорожденных, недостаток сурфактанта в легких).

Печальным подтверждением того, что предназначенная для взрослых доза препарата не может быть просто пропорционально снижена для ребенка, является, например, история применения хлорамфеникола у новорожденных в 50-е годы XX века на основании результатов исследований, проведенных у взрослых. Такой подход привел к развитию у детей сердечно-сосудистого коллапса, получившего название «синдром серого ребенка» («gray baby syndrome»). Дальнейшие исследования показали, что метаболизм хлорамфеникола существенно отличается не только у детей и взрослых, но и у детей разного возраста.

Не все лекарственные средства, применяемые у взрослых, используются у детей. Зачастую это связано не столько с опасностью их применения в педиатрии или

с отсутствием эффективности у детской популяции, сколько с тем, что фармацевтические компании, основываясь, в первую очередь, на финансовых соображениях, просто не стали проводить исследования этих препаратов у детей. В 90-х годах XX века только 30–35% новых лекарств, зарегистрированных для лечения взрослых пациентов, получили разрешение на медицинское применение в педиатрической практике. Чтобы стимулировать поиск новых лекарств для лечения детских болезней, в 1997 г. FDA приняла Modernization Act, который разрешал фармацевтическим компаниям, зарегистрировавшим педиатрические показания для какого-либо препарата, продлить срок его патентной защиты на 6 мес. Только после принятия этого акта компании начали педиатрические исследования и получили разрешение на медицинское применение у детей таких известных препаратов, как, например, ранитидин, кромолин и абакавир. Всего же за три первых года действия акта педиатрические показания получили 23 новых препарата. Чтобы еще больше интенсифицировать разработку лекарственных средств для детей, в 1998 г. FDA принимает правило (Pediatric Rule), согласно которому все новые препараты, использование которых у детей может оказаться эффективным для лечения тяжелых или распространенных заболеваний, в обязательном порядке должны проходить оценку эффективности и безопасности на педиатрической популяции. В Европе исследования в педиатрии регулирует документ под названием «Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children», принятый 17 марта 1997 г. Комитетом по патентованным медицинским продуктам (Committee for Proprietary Medicinal Products).

С точки зрения научных исследований, дети, особенно младшего и среднего возраста, представляют собой очень уязвимую популяцию. Они не могут сами отстоять свои права участников исследования – более того, они даже не знают о них. Дети не могут взвесить потенциальный риск и возможную пользу от участия в исследовании. Ни дети, ни их родители или опекуны не имеют права получать вознаграждение за участие в клиническом испытании, за исключением обоснованной компенсации разумных затрат, связанных с проектом (например, дорожных расходов).

При изучении медицинских продуктов в Европейском союзе дети делятся на следующие возрастные группы:

- недоношенные новорожденные (pre-term new-born infants): родившиеся при сроке беременности менее 36 нед;
- доношенные новорожденные (term new-born infants): с 0 по 27-й день жизни;
- младенцы (infants and toddlers): от 28 дней до 23 мес;
- дети (children): от 2 до 11 лет;
- подростки (adolescents): от 12 до 17 лет.

Популяция детей, включенных в исследования лекарственного средства, должна быть по возрастной структуре сопоставима с популяцией, у которой предполагается использование нового препарата.

С официальной точки зрения исследования в педиатрии имеют две главные особенности. Во-первых, участие родителей или опекунов в процедуре получения ИС (см. главу «Информированное согласие»). Во-вторых, исследования у детей начинаются только после того, как доказана эффективность и безопасность лекарственного средства на животных и у взрослых, за исключением случаев, когда препарат показан исключительно для лечения детских заболеваний (т.е. когда клинические исследования у взрослых провести в принципе невозможно). Кроме того, в не-

которых странах (например, в США и России) при рассмотрении вопроса о разрешении клинического исследования у детей материалы предстоящего испытания проходят особенно тщательную экспертизу.

В действующем в России Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. говорится: «Проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения с участием в качестве пациентов детей допускается только с согласия в письменной форме их родителей, усыновителей. Дети могут рассматриваться в качестве потенциальных пациентов такого исследования, только если его проведение необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте либо если целью такого исследования является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата для лечения детей. В этих случаях такому исследованию должно предшествовать клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения на совершеннолетних гражданах» (ст. 43, п. 5). Закон запрещает проведение клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних, не имеющих родителей (ст. 40, п. 6).

В США педиатрические исследования относят в одну из 4 групп риска. Первая группа (минимальный риск) включает проекты, когда риск, которому подвергаются дети, не превышает риска, которому они подвергаются в обычной жизни или при оказании им регулярной медицинской помощи. Исследования, отнесенные к четвертой группе (максимальный риск), можно проводить только если нет никакой другой возможности понять механизмы развития серьезного заболевания, предотвратить его или вылечить, при условии, что это заболевание действительно представляет угрозу для жизни и благополучия ребенка. Количество и «вес» участвующих в рассмотрении материалов исследования сторон (ЭК, независимые экспертные советы, различные подразделения и бюрократические уровни официальных инстанций) зависят от того, в какую группу риска отнесен исследовательский проект.

Исследователи, работающие с детьми, должны принимать в расчет особенности популяции. Обычно дети боятся каких бы то ни было процедур, даже самых безобидных. Простая венепункция является для ребенка значительным и неприятным событием, поскольку сопровождается страхом и ожиданием боли. Необходимо предпринимать максимум усилий, чтобы щадить ребенка в такой ситуации: создать вокруг него атмосферу доверия и комфорта, использовать наиболее квалифицированный персонал для выполнения инвазивных процедур, установить душевный контакт с маленьким пациентом. Можно оборудовать специальную комнату, где дети могли бы играть во время длительных визитов в клинику, а сопровождающие их взрослые отдохнуть.

Все вышесказанное, без сомнения, относится и к обычной педиатрической практике, однако имеет особое значение в ходе исследования. Во-первых, некоторые из травмирующих манипуляций нужны только для целей клинического испытания, а не для лечения или диагностики. Во-вторых, отказ ребенка от процедуры может существенно нарушить ход исследования. Поэтому клинические испытания в педиатрии должны включать минимум неприятных для ребенка вмешательств. Рекомендуются, чтобы объем крови, который предполагается взять у ребенка в ходе всего исследования, не превышал 10% от общего объема циркулирующей крови (приблизительно 75 мл/кг), 3 мл/кг в день и 7 мл/кг в течение любых 6 нед проекта.

Тщательная разработка дизайна педиатрического проекта имеет особое значение, например, с целью определения минимально возможного для достижения целей исследования размера выборки, чтобы не подвергать риску излишнее количество пациентов.

Кроме того, маленький ребенок не всегда может точно описать, что его беспокоит. Это опасно тем, что токсические проявления исследуемого препарата могут быть не распознаны вовремя. Поэтому за детьми в педиатрических исследованиях необходимо наблюдать особенно тщательно: не только регулярно брать анализы крови и мочи и проводить общий клинический осмотр, но и, например, систематически выполнять углубленное неврологическое обследование, если данные предшествующих испытаний или известный механизм действия препарата позволяют предположить возможность нейротоксичности изучаемого лекарственного средства. Естественно, проводить исследования с участием детей должны только врачи-педиатры.

Мы уже несколько раз упоминали о том, что сокращение сроков разработки новых препаратов позволяет фармацевтическим компаниям выигрывать конкурентную борьбу и получать дополнительную прибыль. Быстрый набор пациентов в клинические исследования является фактором, который позволяет существенно сократить период от создания лекарственного средства до его выхода на рынок. Поэтому компании-спонсоры устанавливают все более жесткие сроки от начала проекта до включения в него всех пациентов.

Будут выполнены эти сроки или нет, во многом зависит от исследовательских центров. Как писал J. Schoenberger, «первой проблемой в любом клиническом исследовании и, зачастую, наиболее сложной для преодоления является набор пациентов». Поэтому при выборе исследователей организаторы исследования (компания-спонсор или КИО) тщательно оценивают способность исследовательского центра быстро начать исследование и набрать пациентов в отведенные сроки. Источниками информации для такой оценки могут быть:

- предшествующий опыт работы с данным исследовательским центром;
- сбор информации об исследовательском подразделении с помощью вопросника, который предлагают заполнить исследователю; предоставленные врачом сведения проверяются во время предварительного визита в центр на основании документации исследовательского центра, например архивных данных о количестве пациентов с требуемой нозологией, обратившихся в центр в течение года;
- база данных пациентов с определенными заболеваниями, которую ведет потенциальный исследователь.

При анализе возможностей центра быстро начать проект и следовать установленному графику набора пациентов используются следующие критерии:

- общее количество пациентов, включенных в предыдущее аналогичное исследование на протяжении всего периода набора;
- среднее число пациентов, включенных в проект в течение месяца или недели;
- время от предоставления исследователю всех необходимых документов до получения одобрения локального ЭК;
- время от передачи администрации исследовательского центра первого образца до подписания заключительной версии контракта;

-
- количество встреч и телефонных звонков, потребовавшихся для согласования контракта*.

Кроме того, важно получить информацию о том, не проходят ли в данном центре другие исследования по схожим показаниям, которые могут составить конкуренцию в плане набора пациентов, а также есть ли у исследователя достаточное количество помощников, чтобы одновременно работать с большим потоком больных при их интенсивном включении в проект.

При выборе центров обычно просматривается и оценивается заведомо большее число лечебных учреждений, чем будет включено в исследование. Чем больше клиник сумели посетить организаторы проекта до его начала, тем больше шансов выбрать максимальное количество центров, способных быстро выполнить исследование. Несколько клиник рассматриваются в качестве запасных до самого последнего момента. Иногда для этих клиник даже получают разрешение официальных инстанций на проведение исследования и одобрение ЭК. Это делается для того, чтобы имелась возможность быстро включить в проект новый исследовательский коллектив, если какой-то из основных центров откажется от участия в исследовании или вскоре после начала проекта станет понятно, что центр не может выполнить взятых на себя обязательств по набору пациентов.

Иногда используется стратегия конкурентного выбора центров: в проект включаются клиники, которые раньше других готовы к участию в исследовании. «Опоздавшим» центрам выплачивается определенная заранее компенсация за работу по подготовке к проекту. Важно, чтобы центры заранее знали о таком конкурентном подходе к выбору участников проекта и условиях компенсации клиникам, оставшимся вне исследования.

Кроме того, в процессе выбора центров для клинического исследования необходимо четко сформулировать и донести до врача требования компании-спонсора, в какие сроки должно быть получено разрешение локального ЭК, заключен контракт с администрацией лечебного учреждения, а также обозначить конкретную дату, когда в исследование должен быть включен последний пациент. Врач, в свою очередь, должен решить, сможет ли центр уложиться в эти сроки. Организаторы исследования должны донести до врача важность соблюдения этих сроков и объяснить потенциальному исследователю, что нарушение сроков может поставить под угрозу не только планы российских участников проекта, но и график международного исследования в целом.

Обычно организаторы исследования неохотно работают с клиниками, где процесс заключения контрактов с администрацией сложен и непредсказуем по времени; намного проще работать с центрами, которые согласны подписывать стандартные соглашения без длительных обсуждений и имеют фиксированные расценки на различные процедуры в рамках клинического исследования. Кроме того, длительные сроки получения одобрения локального ЭК также снижают привлекательность клиники для размещения исследовательского проекта.

* Здесь перечислены только некоторые из требований к потенциальному исследовательскому центру, которые относятся к своевременному началу проекта и быстрому набору пациентов в исследование. Более подробно процесс выбора центров рассматривается в главе «Мониторинг клинических исследований».

После того как получены все необходимые разрешения, подписаны контракты и исследуемый препарат доставлен в центр, начинается включение пациентов в исследование. Но еще до начала проекта монитор должен подробно обсудить с исследователями критерии включения и исключения, чтобы исследователи смогли провести предварительный подбор пациентов и не тратили время на обсуждение этих критериев с монитором после того, как включение больных уже началось.

Кроме того, **набор пойдет быстрее, если исследователь еще до начала проекта проинформирует своих коллег в других медицинских учреждениях о предстоящем исследовании и предложит направлять к нему подходящих для участия в проекте пациентов.** Необходимо снабдить врачей из других учреждений критериями подбора пациентов и компенсировать им затраты времени и сил на поиск таких больных.

В последнее десятилетие в мире активно развивается концепция «исследовательских сетей» (site network). Сеть представляет собой объединение нескольких клиник (иногда нескольких десятков), предлагающих услуги по проведению клинических исследований. Преимуществами таких сетей являются: а) наличие единого административного аппарата, например, в виде Site Management Organization (SMO), представляющей интересы сразу всех клиник сети перед лицом компании-спонсора, что сокращает время на переговоры; б) единые требования к форме договоров и согласованные цены, что упрощает процесс заключения контрактов; в) возможность централизованного представления в ЭК и, таким образом, сокращения сроков получения одобрений; г) наличие обширной базы данных и возможность доступа к большому количеству пациентов; д) помощь исследователю на уровне работы с документацией исследования, что упрощает процесс мониторинга и повышает качество данных; е) централизация и, соответственно, удешевление дополнительных услуг, например отправки биологических образцов с использованием курьерских служб.

Очень важно адекватно компенсировать труд врачей-исследователей. Чтобы стимулировать быстрый набор пациентов, некоторые компании увеличивают гонорар за больных, включенных, например, в течение первого месяца после начала исследования. Возможны и другие формы поощрения центров, набравших больше всех пациентов, например организация встречи исследователей в курортном месте. Однако чрезмерно высокие премиальные за набор пациентов, как и непомерно большой гонорар за исследование в целом, на каком-то этапе перестают играть стимулирующую роль (подходящих пациентов просто больше неоткуда взять) и в то же время провоцируют снижение качества исследования из-за спешки с набором.

По различным данным, в среднем 50–60% подходящих по критериям включения/исключения пациентов отказываются подписать ИС. Если бы все больные соглашались принять участие в исследовании, сроки набора пациентов можно было бы сократить в два раза! Поэтому исследователь должен знать, как правильно построить беседу с пациентом и получить ИС на участие в исследовании. Это отнюдь не означает способность врача, что-то скрывая, а что-то необоснованно подчеркивая, убедить пациента подписать согласие – наоборот, честность и открытость врача, которые очевидны для пациента, вызывают его доверие и повышают шансы, что больной согласится участвовать в проекте. Хорошо, если исследователь открыт для контактов не только с пациентом, но и с его родственниками, друзьями, лече-

щим врачом и т.д., которые зачастую оказывают решающее влияние на решение пациента.

В западных странах информация о предстоящих или выполняющихся в настоящий момент исследовательских проектах размещается в газетах, журналах, в Интернете, на радио и телевидении. Эта своего рода реклама клинических исследований призывает пациентов с определенными заболеваниями обращаться в те медицинские центры, где идут испытания. Используемые при этом информационные материалы для пациентов должны получить одобрение ЭК. В России подобная практика пока не нашла широкого распространения. Более того, уровень понимания того, что представляют собой клинические исследования, в российском обществе очень низок. Поэтому эффективным и в то же время этичным способом увеличить общее число желающих принимать участие в клинических исследованиях могла бы стать образовательная программа в средствах массовой информации. В рамках этой программы общество могло бы получать взвешенную информацию о рисках и пользе участия в клинических исследованиях, включая пользу для конкретного пациента, медицинской науки и общества в целом.

Широко распространенным способом ускорения темпов включения пациентов является конкурентный набор – своего рода соревнование между исследователями. В этом случае каждому центру позволено набрать столько пациентов, сколько он сможет (естественно, в рамках здравого смысла). Включение больных прекращается, когда набрано необходимое для всего исследования количество пациентов.

Обеспечить быстрое начало исследования и соответствующий темп набора можно только совместными усилиями исследователей и мониторов. Поэтому очень важно, чтобы между монитором и исследователем существовали доверительные, деловые отношения. Монитор должен быть готов в любое время прийти на помощь центру в решении вопросов, влияющих на скорость набора, и постоянно отслеживать скорость набора в каждом центре. Руководители проекта должны систематически подчеркивать важность соблюдения установленных сроков и периодически передавать во все участвующие в проекте центры сведения о состоянии набора пациентов в других исследовательских подразделениях.

Каждый из перечисленных в этой главе способов позволяет ускорить включение субъектов в исследование, однако наибольший эффект дает их комбинация. Эта комбинация может быть изложена в виде документа, составленного до начала исследования, который, по сути, представляет собой стратегию набора пациентов в конкретный проект.

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ*

Active Ingredient (Активное вещество). Фармакологически активная часть любого лекарственного препарата. Многие лекарственные формы фармацевтических продуктов кроме активного вещества содержат неактивные компоненты, которые необходимы для изготовления данной лекарственной формы (например, таблеток, капсул, растворов и т.д.). Плацебо может содержать все неактивные компоненты, но не содержит активного вещества. (См. **Placebo**.)

Adverse Drug Reaction, ADR (Нежелательная лекарственная реакция). При исследованиях незарегистрированного лекарственного средства или при изучении зарегистрированного препарата по новым показаниям, особенно если терапевтические дозы точно не установлены, к нежелательным лекарственным реакциям относят все отрицательные или непредвиденные реакции организма, связанные с введением (приемом) любой дозы лекарственного препарата. Термин «связанные с введением (приемом) лекарственного препарата» означает, что существует хотя бы минимальная вероятность причинно-следственной связи между лекарственным средством и нежелательным явлением.

* По материалам «Справочника по клиническим исследованиям» (Brookwood Medical Publications, 1999) и ОСТа 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации», утвержденного МЗ РФ 29 декабря 1998 г.

Для зарегистрированных лекарственных препаратов термин «нежелательная лекарственная реакция» означает все отрицательные или непредвиденные эффекты, связанные с введением (приемом) лекарственного препарата в обычных дозах, которые используются для профилактики, диагностики или лечения заболеваний или для воздействия на какие-либо физиологические функции организма.

Adverse Event, AE (Нежелательное явление). Любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, имевшее место у пациента, получившего какой-либо фармацевтический продукт, в том числе в ходе клинического исследования. Это неблагоприятное событие не обязательно должно быть связано с приемом этого фармацевтического продукта. К нежелательным явлениям относится любое непреднамеренное появление неблагоприятных объективных или субъективных симптомов, аномальных значений лабораторных анализов (как разновидность объективных симптомов), появление сопутствующего заболевания, утяжеление его течения, которые связаны по времени с использованием лекарственного (исследуемого) препарата, независимо от наличия причинной связи с его применением.

Aim of a Study (Цель исследования). Цель клинического исследования. Каждое исследование может иметь только одну главную цель.

Alfa Error (statistics) (Ошибка альфа (α) в статистике). См. **Type I error**.

Amendment (to the protocol) (Поправка к протоколу). См. **Protocol Amendment**.

Animal Testing (Тестирование на животных). Установленные официальными правилами исследования на животных, которые должно пройти новое вещество – кандидат в лекарственные средства до того, как может быть начато тестирование этого вещества у человека, при условии, что исследования на животных дали удовлетворительные результаты.

Applicable Regulatory Requirements (Требования разрешительных (официальных) инстанций). Все государственные законы и официальные правила, имеющие отношение к проведению клинических исследований.

Audit (Аудит). Систематический и независимый контроль связанных с исследованием процедур и документов с целью проверить, как выполняются эти процедуры, а также как регистрируются и анализируются данные исследования. Проверка производится на предмет соответствия протоколу исследования, стандартным процедурам, правилам GCP и требованиям официальных инстанций.

Audit Certificate (Сертификат аудиторской проверки). Письменное подтверждение аудитором факта аудиторской проверки.

Audit Trail («Документальный след»). Документация, позволяющая восстановить ход клинического исследования.

Balanced Study (Сбалансированное исследование). Исследование, в котором каждая исследуемая группа имеет примерно одинаковые характеристики пациентов (пол, возраст, сопутствующие заболевания и т.д.).

Baseline Assessment (Исходная оценка). Результаты обследований пациента в начале клинического испытания, до назначения исследуемого препарата.

Beta Error (statistics) (Ошибка бета (β) в статистике). См. **Type II Error**.

Bias (Смещение). Систематическая тенденция, вызванная каким-либо нарушением при планировании, выполнении, анализе или оценке результатов клинического исследования. Приводит к тому, что полученная оценка какого-либо эффекта отклоняется от его истинного значения.

Bioavailability Study (Исследование биодоступности). Исследование, определяющее скорость, с которой исследуемый препарат достигает системного кровотока, и количество препарата в системном кровотоке через разные интервалы после приема (введения) определенной дозы. Обычно проводится с участием здоровых добровольцев.

Bioequivalence Study (Исследование биоэквивалентности). Сравнительное исследование биодоступности двух одинаковых лекарственных средств, произведенных разными компаниями. Если биодоступность двух препаратов примерно одинакова, они признаются биологически эквивалентными.

Blinding/Masking (Слепой/маскированный метод). Метод, при котором одна или более сторон, участвующих в клиническом исследовании (пациент, врач, монитор), не знают, какой из сравниваемых между собой исследуемых препаратов назначен конкретному пациенту. Простой слепой метод – когда пациент не знает о назначенном ему лечении. Двойной слепой метод – когда об этом не знают ни пациент, ни другие участники исследования (исследователь, монитор и в некоторых случаях лица, выполняющие статистическую обработку данных).

Blister Packaging (Блистерная упаковка). Упаковка исследуемого препарата, удобная для разделения индивидуальных дневных доз. Повышает точность соблюдения пациентами предписаний по приему препарата.

Block Size (Размер блока). Количество пациентов в одном рандомизационном блоке. Каждый рандомизационный блок в сравнительных многоцентровых исследованиях содержит определенное количество пациентов, которым предстоит принимать исследуемый препарат.

дуемый препарат, и определенное количество пациентов, которые должны получать препарат сравнения: например, 2 пациента должны принимать препарат А и 2 пациента – препарат Б. Внутри рандомизационного блока последовательность назначения препарата А или Б может быть разной. Каждый исследователь должен набрать количество пациентов, кратное размеру рандомизационного блока (например, 8 или 12, если размер блока 4). Цель использования блоков – обеспечить приблизительно равное запланированному числу пациентов, принимающих каждый из исследуемых препаратов.

Brand Name (Торговое название). Торговое (обычно патентованное) название лекарственного средства, принадлежащее фармацевтической компании.

Carryover Effect (Влияние предшествующей терапии). Эффект препарата, который остается на некоторое время после окончания лечения этим препаратом.

Case Record Form, Case Report Form, CRF (Индивидуальная регистрационная карта). Отпечатанный на бумаге, магнитооптический или электронный документ, предназначенный для сбора требуемой по протоколу информации о каждом субъекте исследования и передачи этой информации спонсору.

Categorical Data (Качественные данные). Данные, которые можно отнести в какую-либо категорию или классифицировать по степени (например, «слабый», «умеренный» и «тяжелый»).

Central Ethics Committee (Центральный комитет по этике). Комитет по этике, который рассматривает материалы клинических исследований, поступившие от исследователей из разных учреждений, а иногда из разных стран. Примером центрального комитета по этике может служить российский Комитет по этике при Федеральном органе (в настоящее время Министерство здравоохранения и социального развития РФ) контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств.

Certificate of Destruction (Сертификат уничтожения). Все возвращенные исследователями и неиспользованные спонсором препараты должны быть уничтожены в конце исследования. При этом выписывается сертификат уничтожения, в котором указывается название и количество уничтоженного препарата.

Child Proof Container (Безопасный для детей контейнер). Упаковка исследуемого препарата, которую не может открыть ребенок.

Chi-squared Test (statistics) (Критерий хи-квадрат (χ^2) в статистике). Критерий проверки гипотез, используемый при анализе взаимосвязи между двумя качественными переменными.

Clean Database (Чистая база данных). База данных клинического исследования, в которой исправлены все ошибки.

Cleaning Data (Очистка данных). Процесс работы над ошибками и пропусками в данных клинического исследования.

Clinical Investigation Brochure (Брошюра исследователя). См. Investigator's Brochure.

Clinical Phase (of a Study) (Клиническая фаза исследования). Период между началом и окончанием исследования в исследовательском центре, когда проводится набор пациентов, лечение и наблюдение за ними.

Clinical Research Assistant (Ассистент по клиническим исследованиям). Сотрудник, помогающий монитору при проведении клинического исследования.

Clinical Research Associate, CRA (Специалист по клиническим исследованиям, монитор). Сотрудник компании-спонсора, КИО или независимый специалист, который является основным связующим звеном между спонсором клинического исследования и исследователем, а именно отвечает за выбор исследователей, подготовку центров к началу исследований, мониторинг проекта и закрытие исследования в исследовательских центрах после его окончания и т.д.

Clinical Research Coordinator (Координатор по клиническим исследованиям). См. **Clinical Trial Coordinator**.

Clinical Research Director (Директор по клиническим исследованиям). Руководитель отдела по клиническим исследованиям.

Clinical Research Manager, CRM (Менеджер по клиническим исследованиям). Лицо, которое руководит деятельностью определенного числа сотрудников, занимающихся клиническими исследованиями.

Clinical Significance (Клиническая значимость). Изменение клинического состояния пациента или результатов лабораторных/инструментальных обследований, которое может считаться существенным (важным) с клинической точки зрения. Иногда изменения каких-либо показателей, отмеченные в клинических исследованиях, могут быть статистически значимыми, но не быть клинически значимыми.

Clinical Study (Клиническое исследование, клиническое испытание). См. **Clinical Trial/Study**.

Clinical Trial (Клиническое испытание, клиническое исследование). См. **Clinical Trial/Study**.

Clinical Trial Centre (Исследовательский центр). Медицинское учреждение, где проходит клиническое испытание.

Clinical Trial Coordinator (Координатор по клиническим исследованиям). Иногда этот термин соответствует термину «специалист по клиническим исследованиям». Кроме того, так может называться сотрудник исследовательского центра, отвечающий за координацию исследования в месте его проведения и правильное заполнение ИРК.

Clinical Trial Facilities (Условия для проведения клинического исследования). Условия и средства, имеющиеся в месте проведения исследования (оборудование для проведения необходимых обследований, штат сотрудников для проведения клинического испытания, помещения и т.д.).

Clinical Trial Master File (Главный файл исследования). См. **Trial Master File**.

Clinical Trial Materials (Материалы для клинических исследований). Все материалы (документы, исследуемые препараты, лабораторные наборы и т.д.), которые компания-спонсор предоставляет исследователю.

Clinical Trial Manager, CTM (Менеджер по клиническим исследованиям). См. **Clinical Research Manager**.

Clinical Trial Report, CTR (Отчет о клиническом испытании, отчет о клиническом исследовании). См. **Clinical Trial/Study Report**.

Clinical Trial Site (Клиническая база, место проведения исследования). См. **Clinical Trial Centre**.

Clinical Trial Status Report (Отчет о статусе клинического исследования). Отчет, содержащий информацию о текущем статусе конкретного исследования. Обычно включает следующие сведения:

- число пациентов, набранных в исследование;
- число пациентов, закончивших исследование;
- число пациентов, продолжающих исследование в данный момент (т.е. получающих лечение или находящихся в периоде последующего наблюдения);
- число пациентов, выбывших из исследования;
- число серьезных нежелательных явлений к данному моменту.

Если исследование является многоцентровым, такая информация предоставляется по каждому исследователю, а затем комбинируется с целью получить сведения об исследовании в целом.

Clinical Trial/Study (Клиническое испытание, клиническое исследование). Изучение безопасности и/или эффективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств и нежелательных лекарственных реакций, а также всасывания, распределе-

ния, биотрансформации и выведения препарата.

Clinical Trial/Study Report (Отчет о клиническом испытании, отчет о клиническом исследовании). Представленные в письменной форме результаты клинического исследования терапевтического, профилактического или диагностического средства. Отчет включает в себя описание клинических и статистических методов, а также представленные в наглядной форме результаты анализа данных исследования. Разновидностями отчета являются заключительный отчет (см. **Final Report**) и промежуточный отчет (см. **Interim Clinical Trial/Study Report**).

Clinical Trial Supplies (Препараты для исследования). Препараты для конкретного клинического исследования: исследуемый препарат и препарат сравнения (плацебо или активное вещество).

Clinical Trial Update (Информация о ходе исследования). Информация о статусе исследования в настоящий момент как по исследованию в целом, так и по каждому участвующему в нем исследователю.

Clinical Trial Variable (Переменные клинического исследования). Параметры жизнедеятельности организма или течения заболевания, которые оцениваются в ходе клинического исследования.

Close Down (Закрытие исследования). Акт закрытия исследования в исследовательском центре. Проводится, если центр завершил исследование как планировалось, или исследование прекращено по требованию спонсора или официальных инстанций (например, из-за появившихся новых данных по безопасности препарата), или исследование прекращено по другим причинам.

Coding of Clinical Trial Data (Кодирование данных клинического исследования). Данные из ИРК часто кодируются (т.е. заменяются на другие термины или символы) перед вводом в компьютерную базу данных. Например, нежелательные явления могут кодироваться с использованием Словаря ко-

довых терминов для нежелательных реакций COSTART, что необходимо для единообразия терминологии при анализе данных.

Coinvestigator (Соисследователь). Врач, являющийся членом исследовательского коллектива и участвующий в наборе пациентов в исследование, их лечении и оценке их состояния. Подчиняется руководителю исследовательской группы (главному исследователю).

Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP (Комитет по патентованным лекарственным средствам). Официальная инстанция Евросоюза, располагающаяся в Брюсселе.

Comparative Study (Сравнительное исследование). Исследование, в котором исследуемый препарат сравнивается с другим лекарственным средством – активным веществом или плацебо.

Compassionate Use (Использование до регистрации). Специальная процедура получения разрешения официальных инстанций на клиническое применение незарегистрированного препарата у конкретного пациента в неотложных ситуациях.

Compensation for Drug Induced Injury (Компенсация за ущерб здоровью, вызванный препаратом). Компенсация, выплачиваемая фармацевтической или страховой компанией пациенту, здоровью которого нанесен ущерб вследствие приема исследуемого препарата или участия в клиническом исследовании. Добровольная выплата компенсации фармацевтической компанией не означает факт признания ответственности за этот ущерб.

Compliance (in relation to patient) (Комплаентность). Приверженность пациента к проводимой терапии.

Compliance (in relation to trial) (Соответствие требованиям клинического исследования). Следование всем правилам и условиям конкретного клинического исследования, требованиям GCP и официальных инстанций.

Concomitant Medication (Сопутствующая лекарственная терапия). Лекарственная терапия, принимаемая пациентом в дополнение к исследуемому

препарату. В ходе исследования разрешается только та сопутствующая лекарственная терапия, которая не влияет на оценку исследуемого лечения.

Concomitant Treatment (Сопутствующее лечение). Лечение, получаемое пациентом параллельно с исследуемой терапией (не только медикаментозное: например, психотерапия, диета). Допустимо использование сопутствующего лечения, если оно не взаимодействует с исследуемой лекарственной терапией и не влияет на результаты исследования.

Confidential Disclosure Agreement, CDA (Соглашение о конфиденциальности). Документ, подписанный двумя сторонами и гарантирующий конфиденциальность информации, которую одна сторона предоставила другой. Получатель информации обязуется соблюдать ее конфиденциальность в течение определенного периода времени или до того момента, когда она станет доступна широкой общественности. Соглашение о конфиденциальности заключается между фармацевтической компанией-спонсором и врачом до передачи информации о новом препарате потенциальным исследователям.

Confidentiality (regarding trial subjects) (Конфиденциальность в отношении субъектов исследования). Сохранение в тайне информации о субъектах исследования (пациентах или здоровых добровольцах), включая личную медицинскую информацию и сведения, с помощью которых можно было бы их идентифицировать (Ф.И.О., адрес и т.д.). При проверке данных доступ к такой информации может иметь только уполномоченное лицо. Перед началом клинического испытания необходимо получить согласие пациента на просмотр его медицинских записей в ходе проверки данных исследования (с соблюдением конфиденциальности).

Confidentiality Agreement (Соглашение о конфиденциальности). См. Confidential Disclosure Agreement.

Consent (Согласие). См. Informed Consent.

Contract (Договор, контракт). Письменное датированное и подписан-

ное соглашение между двумя или более сторонами, которое устанавливает распределение задач и обязанностей и содержит финансовые вопросы. Основой для составления контракта может служить протокол.

Contract CRA (Контрактный специалист по клиническим исследованиям, контрактный монитор). Специалист по клиническим исследованиям, который на контрактной основе работает для фармацевтической компании или КИО. Контракт может заключаться на определенный период времени (например, на срок проведения проекта).

Contract Research Organization (CRO) (Контрактная исследовательская организация). Коммерческая, научно-исследовательская или другая организация (или физическое лицо), которая в рамках договора со спонсором выполняет одну или более из функций спонсора в клиническом исследовании.

Control Group (Контрольная группа). Группа, с которой сравниваются эффекты приема исследуемого препарата.

Controlled Study (Контролируемое исследование). Исследование, в котором эффекты исследуемого препарата сравнивают с эффектами какого-либо изученного действия на организм – прием плацебо, стандартное лечение или отсутствие лечения вообще (контрольные группы).

Coordinating Committee (Координационный комитет). Комитет, который может быть организован спонсором для координации исследования.

Coordinating Investigator (Исследователь-координатор). Исследователь, координирующий работу других исследовательских центров в многоцентровом клиническом испытании.

CRA Visit Log (Журнал визитов монитора). Журнал, который хранится в файле исследователя и который монитор подписывает во время каждого посещения центра.

Crossover Study (Перекрестное исследование). Исследование, в котором каждый пациент получает каждый из исследуемых видов лечения, предпочтительнее в случайном порядке.

Cross-sectional Studies (Исследования методом «поперечного среза»). Исследования, проводимые на большом количестве пациентов, в которых каждый субъект обследуется всего один раз, без последующего наблюдения за этими пациентами.

Curriculum Vitae (CV) (Профессиональная автобиография). Документ, описывающий полученное образование и профессиональный опыт.

Data Archiving (Архивирование данных). Хранение данных после окончания исследования в виде компьютерных файлов или в виде бумажных документов.

Data Audit Trail (Документы для аудита данных). Бумажные документы, последовательно отражающие изменения, внесенные в базу данных исследования. Предоставляют возможность отследить и объяснить различия, существующие между оригинальными данными, содержащимися в ИРК, и данными, находящимися в окончательном варианте базы данных клинического исследования. Содержат перечень изменений, которые были сделаны, и причины для этого.

Database (База данных). Хранение данных в электронной форме, которая позволяет обработать их с помощью компьютера.

Database Monitoring (Мониторинг базы данных). Процесс, в ходе которого данные, введенные в компьютерную базу данных, сверяются с оригинальными записями в ИРК. Цель – гарантировать правильность переноса данных в базу.

Data Collection (Сбор данных). Процесс сбора информации о каждом пациенте в ходе исследования.

Data Collection Form (Индивидуальная карта испытуемого, индивидуальная регистрационная карта). См. **Case Record Form**.

Data Handling (Обработка данных). Работа с данными от момента внесения записей в ИРК до их представления в официальные инстанции.

Data Integrity (Целостность данных). Точность и правильность данных.

Data Management Report (Отчет по обработке данных). Отчет, который создается в процессе обработки данных конкретного исследования. Включает в себя следующую информацию:

- местонахождение данных;
- структура данных;
- нарушения протокола исследования;
- общие и специальные комментарии по исследованию и ИРК;
- все референтные значения, которые использовались при работе с данными;
- описание всех проверок на достоверность, которые были проведены с целью обеспечения правильности (валидности) данных;
- компьютерные программы, которые использовались при анализе данных, вместе с информацией об использовавшихся способах обработки данных;
- информация об использовавшихся словарях кодовых терминов (название и местонахождение);
- списки всех вопросов, появившихся в процессе проверки данных.

Data Monitoring (Мониторинг данных). Процесс проверки ИРК на полноту и правильность заполнения, а также на логическое соответствие.

Data Query (Вопрос по данным). Вопрос, который касается внесенной в ИРК информации о конкретном пациенте, который направляется монитором или группой обработки данных в исследовательский центр. Чтобы внести необходимые изменения в данные, необходимо получить письменное и датированное разрешение исследователя с указанием конкретных изменений.

Data Validation (Валидация данных, проверка правильности данных). Процесс проверки данных на логическое соответствие. Например, даты каждого визита пациента располагаются в хронологическом порядке, пациенту присвоен номер в соответствии с порядком номеров других пациентов и т.д.

Data Verification (Проверка достоверности данных). Процесс проверки правильности данных каждого пациента, введенных в компьютерную базу.

Demographic Data (Демографические данные). Характеристики исследуемой популяции (возраст, пол, время, прошедшее с начала заболевания, семейный анамнез данного заболевания, продолжительность текущего обострения, семейный анамнез предыдущего лечения).

Diary Cards (Дневники). Дневники, которые выдаются пациенту для собственноручной записи частоты и тяжести симптомов заболевания (например, число приступов стенокардии в день). Кроме того, используются для напоминания пациентам о необходимости приема препарата в соответствии с назначениями врача.

Direct Access (Прямой доступ). Разрешение на изучение, анализ, проверку и копирование каких-либо документов клинического исследования. Все лица, имеющие прямой доступ к материалам исследования и медицинским записям пациентов (например, представители официальных инстанций, мониторы, аудиторы), должны соблюдать конфиденциальность.

Discontinuation of a Clinical Trial/Study (Прекращение клинического исследования). Досрочное прекращение клинического исследования. Причинами для этого могут быть:

- неэффективность препарата;
- крайне медленный набор пациентов в исследование, что делает невозможным завершение проекта в разумные сроки;
- неудачно выбранный дизайн исследования, что не позволяет достичь целей, изложенных в протоколе;
- выявленные при дополнительных исследованиях негативные изменения баланса «риск–польза» для нового препарата (продолжение исследования неэтично).

Термин **Discontinuation**, в отличие от весьма близкого по смыслу и почти столь же часто употребляемого термина

Termination (см.), иногда подразумевает временную приостановку проекта.

Discontinuation of a Study Patient (Прекращение участия пациента в исследовании). Досрочное выведение пациента из клинического исследования по решению исследователя. Причинами для этого могут быть:

- появление одного из критериев исключения (например, наступление беременности или возникновение сопутствующего заболевания, влияющего на исследование);
- сопутствующая терапия, не разрешенная протоколом;
- исследование было остановлено по соображениям безопасности или из-за малой эффективности.

Documentation (Документация). Все записи в любой форме (на бумажных, электронных, магнитных или оптических носителях, сканограммы, рентгеновские пленки и электрокардиограммы), которые описывают методы и (или) результаты клинического исследования, возникшие проблемы и меры, принятые для их решения.

Dosing Schedule (Режим дозирования). Количество (доза) препарата на каждый прием (введение), кратность введения (количество приемов в сутки) и общая продолжительность лечения.

Double Blind Study (Двойное слепое исследование). Исследование, в котором ни пациент, ни исследователь, ни монитор не знают, какое лечение принимает пациент.

Double Data Entry (Двойной ввод данных). Данные клинического испытания вводятся из ИРК в компьютер вначале одним, а затем повторно другим сотрудником. Если компьютер обнаруживает разницу между двумя вводами, менеджер по обработке данных проверяет базу и определяет, какой ввод является правильным. Двойной ввод данных уменьшает количество ошибок ввода до приемлемо низкого уровня.

Double-Dummy (Двойная имитация). Техника, позволяющая соблюсти процедуры слепого исследования при назначении двух видов лечения, кото-

рые внешне не идентичны (например, таблетки и инъекции). Активный препарат и неотличимое от него плацебо изготавливаются как для лечения А, так и для лечения Б. Пациенты получают либо активный препарат А и плацебо Б, либо плацебо А и активный препарат Б.

Dropout (Выбывший из исследования). Пациент, который по любой причине выбыл из исследования до последнего визита, предусмотренного протоколом исследования.

Drug Accountability (Учет препарата). Записи по использованию препаратов для клинического исследования.

Drug Development (Разработка препарата). Процесс, включающий открытие химического вещества в лаборатории, проведение серии тестов на животных и клинических исследований. Из результатов всех этих исследований формируется заявка на регистрацию препарата.

Drug Experience Report (Отчет о нежелательной лекарственной реакции). Сообщение об имевшей место нежелательной реакции.

Drug Free Period (Период без препарата). Период, в течение которого пациент не принимает никакого медикаментозного лечения. К таким периодам относятся вводный период исследования (когда прекращается текущая терапия) и отмывочный период между двумя периодами активного лечения.

Drug Level (Уровень препарата). Концентрация препарата в крови, моче, кале или в другой биологической среде или тканях организма.

Drug Surveillance (Наблюдение за препаратом). Сбор информации об эффектах лекарственного средства, особенно о нежелательных лекарственных реакциях. Обычно подразумевают наблюдение за препаратом после регистрации в условиях обычной медицинской практики.

Duration of the Study (Продолжительность исследования). Период между началом клинической части проекта и его завершением исследовательскими центрами.

Duration of Treatment (Продолжительность лечения). Период лечения каждого пациента в исследовании.

Efficacy (Эффективность). Способность препарата оказывать запланированное благоприятное лечебное действие на течение заболевания.

Elements of Consent (Элементы согласия). Важные составные части текста информации для пациента и ИС, например «ваше участие является полностью добровольным, и вы можете прекратить свое участие в исследовании в любое время, что не повлияет на оказание дальнейшей медицинской помощи» или «данный проект является научным исследованием».

Eligible Patients (Пациенты, подходящие для участия в исследовании). Пациенты, соответствующие критериям включения и исключения, изложенным в протоколе. Не все подходящие пациенты в реальности начинают исследование, так как некоторые из них отказываются подписать ИС.

Entered Patient (Пациент, вошедший в исследование). Пациент, который дал ИС, получил номер в исследовании и прошел как минимум один визит.

Errors (Ошибки). Ошибки, происходящие при проведении клинического испытания или регистрации данных.

Escape Medication (Дополнительная анальгезия). Дополнительное лекарство, выдаваемое пациенту для лечения болевых приступов, которые возникают в ходе исследования и не контролируются приемом исследуемого препарата. Такая дополнительная терапия необходима, если болеутоляющая активность нового препарата у человека еще не установлена или если дизайн исследования включает период, в течение которого можно использовать только плацебо. Дополнительная болеутоляющая терапия принимается пациентом по мере необходимости. Проводить подобные исследования без предоставления дополнительной лекарственной терапии, ослабляющей болевой синдром, неэтично.

Essential Documents (Основные документы). Документы, которые позволяют оценить проведение исследования и качество полученных данных.

Ethical Approval (Одобрение комитета по этике, этического комитета). Одобрение этического комитета на проведение исследования.

Ethical Committee (Комитет по этике, этический комитет). См. **Ethics Committee.**

Ethics Committee (Комитет по этике, этический комитет). Независимый орган (совет или комитет, принадлежащий какому-либо учреждению либо региональный, национальный или международный), состоящий из медиков и лиц без медицинского образования, который следит за соблюдением прав субъектов исследования, их безопасностью и благополучием. Этический комитет рассматривает протокол исследования, оценивает возможности исследователей выполнить клиническое испытание, в том числе находящиеся в распоряжении исследователя ресурсы, а также дает оценку методам, которые будут использоваться при получении ИС. Законный статус, состав, функции, порядок работы и официальные требования к деятельности этических комитетов или других подобных органов могут отличаться в разных странах, но должны позволять независимому этическому комитету работать в соответствии с принципами ICH GCP.

European Pharmacopoeia (Eur Ph) (Европейская фармакопея). Опубликована Советом Европы в соответствии с Конвенцией о создании Европейской фармакопеи (1964 г.). Действует с 1 июля 1973 г. В соответствии с законом о лекарственных средствах (Medicinal Act), стандарты Европейской фармакопеи имеют приоритет перед любыми другими публикациями.

Evaluable Patients (Пациенты, подходящие для оценки). Пациенты, которые начали клиническое исследование в соответствии с протоколом, соответствовали критериям включения/исключения, принимали исследуемый препарат как предписано и прошли все

необходимые обследования. Оценка эффективности исследуемого препарата производится на основе данных, полученных у таких пациентов.

Exclusion Criteria (Критерии исключения). Список критериев, соответствие которым не позволяет включить пациента в исследование.

Expenses (for patients) (Расходы пациента). Пациенты, принимающие участие в клиническом испытании, не получают за это оплаты. Однако в исключительных случаях пациенту могут возмещаться транспортные расходы. Например, спонсор может выделить исследователю средства, чтобы компенсировать пациенту оплату такси от дома до исследовательского центра.

Expiry Date (Срок годности). Дата, когда истекает срок годности продукта или партии материала (например, препаратов для исследования, полосок для определения белка или крови в моче и т.д.).

External Audit (Внешний аудит). Аудит, проводимый в исследовательском центре или в офисе спонсора/КИО независимой (внешней) стороной. Цель аудита – гарантировать, что исследование проводится в соответствии со стандартами GCP и стандартной процедурой компании (см. **Standard Operating Procedure**), а также что ИРК и все документы исследования соответствуют этим стандартам. Внешний аудит может проводиться независимой аудиторской компанией или аудиторами официальных инстанций.

Final Report (Заключительный отчет). Полное и исчерпывающее описание исследования после его завершения, в том числе описание экспериментальных (включая статистические) методов, результаты, статистический анализ, а также критические статистические и аналитические оценки.

Financial Agreement (Финансовое соглашение). Официальный документ или письмо, описывающее финансовые договоренности между спонсором и исследовательским центром (в других странах также между спонсором и ис-

следователем). В соглашении указывается число пациентов, которое должен набрать центр, а также суммы и сроки каждой выплаты.

First-in-Man Study (Первое исследование препарата у человека). Первое исследование I фазы, в котором новый препарат принимается человеком.

Flow Chart (График, план, схема). Диаграмма, иллюстрирующая общий план исследования. Отражает требуемое количество визитов и обследования на каждом из них.

Follow up (Последующее наблюдение). Наблюдение за пациентом после окончания исследования для оценки эффективности и безопасности исследуемого лекарственного средства в длительной перспективе.

Food and Drug Administration (FDA) (Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США). Разрешительная инстанция Соединенных Штатов Америки. Располагается в г. Бетезда, штат Мэриленд. Отвечает за выдачу разрешений на клинические испытания и регистрацию новых препаратов в США.

Fraud (Обман). Умышленная фальсификация или подделка данных клинического испытания.

Frequency of Monitoring Clinical Trial Sites (Частота визитов монитора в исследовательский центр). Периодичность, с которой монитор посещает исследовательский центр.

Generalizability, Generalization (Генерализация). Степень, в которой результаты клинического испытания могут быть достоверно экстраполированы на широкую популяцию пациентов и обычные клинические условия.

Generic Name (Генерическое название). Наиболее известное название химического соединения (лекарственного средства). Обычно намного проще, чем полное химическое название. Только компания, открывшая это соединение или получившая патент на него, может производить его до истечения патентного срока. После этого генери-

ческое соединение могут производить другие компании, и каждая из них может дать свое собственное торговое название препарату.

Ghost Writing (Стороннее написание). Создание отчета или рукописи для публикации третьей стороной от имени фармацевтической компании или исследователя. Третья сторона не получает никакого научного признания за подготовку отчета или рукописи, поэтому называется сторонним автором.

Good Clinical Practice (GCP) (Правила проведения качественных клинических исследований). Стандарты планирования, проведения, мониторинга, аудита и документального оформления клинических исследований, а также обработки и представления их результатов, которые служат для общества гарантией достоверности полученных данных и защиты прав участников исследований.

Good Clinical Research Practice (GCRP) (Правила проведения качественных клинических исследований). Иногда используется в Великобритании вместо термина GCP.

Good Laboratory Practice (GLP) (Правила проведения качественных лабораторных исследований). Стандарты разработки, проведения и представления результатов лабораторных исследований, обеспечивающие правильность этих результатов и возможность воспроизвести эксперимент в любое время.

Good Manufacturing Practice (GMP) (Правила производства лекарств). Часть системы гарантии качества в фармацевтике. Обеспечивает стандартные условия производства фармацевтических продуктов и контроль качества в соответствии с предполагаемым использованием и спецификацией продукта.

GP Trial (Исследование в общей практике). Исследование, которое проводится в условиях общей практики.

Grant in Aid (Грант, финансовая помощь исследователю). Финансовые средства, предоставляемые исследователю для выполнения клинического испытания. Являются предметом финансо-

вого соглашения, которое подробно описывает, когда и какие суммы должны быть выплачены исследователю.

Group (Группа). Множество пациентов, имеющих что-нибудь общее (например, все получают одинаковое лечение, имеют одинаковую тяжесть заболевания и т.п.).

Half Life (of drugs) (Период полувыведения препарата). Время, необходимое для исчезновения из организма половины препарата. Часто под этим подразумевается время после завершения всасывания и распределения препарата, в течение которого его концентрация в плазме падает на 50%.

Hawthorne Effect (Эффект Хауторна). Субъективное влияние экспериментатора на результат эксперимента.

Historical Control (Исторический контроль). Данные пациентов с подобным заболеванием или получавших подобное лечение, собранные в прошлом и использующиеся для сравнения с данными пациентов, получающих исследуемый препарат.

Hospital Trial (Исследование в клинике). Исследование, которое проводится исключительно с участием пациентов, находящихся на стационарном лечении или приходящих в клинику для наблюдения.

Hypothesis (Гипотеза). Положение, которое предположительно отражает истину или которое используется как основа для аргументации того, что еще не доказано.

Hypothesis Test (Проверка гипотезы). Метод вывода из данных выборки о соответствии данных некоторой гипотезе и переноса вывода на всю популяцию, из которой была сделана выборка.

Impartial Witness (Независимый свидетель). Физическое лицо, непричастное к проведению исследования, и на которое не могут оказать давление участники клинического испытания. Если испытуемый или его законный представитель не могут прочитать текст ИС, независимый свидетель присутствует во время получения ИС.

Inclusion Criteria (Критерии включения). Критерии, соответствие которым определяет пригодность пациента для участия в клиническом исследовании.

Indemnification (Страхование от иска). Страховка, предоставляемая компанией исследователю (и, если необходимо, лечебному учреждению) на случай иска пациента к врачу или лечебному учреждению. Страхование от иска действует только в тех случаях, когда препарат использовался в соответствии с протоколом и не действует в случае небрежности врача.

Independent Data Monitoring Committee, IDMC (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee) (Комитет по оценке результатов и безопасности исследования, Комитет по мониторингу исследования, Комитет по оценке результатов исследования). Независимый комитет, который с определенными интервалами отслеживает ход клинического исследования, данные по безопасности и важные события и дает рекомендации спонсору продолжить, изменить или остановить исследование.

Independent Ethics Committee (IEC) (Независимый комитет по вопросам этики, Независимый этический комитет). См. **Ethics Committee**.

Ineligible Patients (Пациенты, не подходящие для участия в исследовании). Пациенты, не соответствующие критериям включения или соответствующие критериям исключения, исключенным в протоколе исследования.

Informed Consent (Информированное согласие). Процесс, который позволяет пациенту или добровольцу свободно подтвердить свою собственную волю (согласие) участвовать в конкретном исследовании. Перед тем как подтвердить свое согласие, субъект должен быть проинформирован обо всех аспектах клинического испытания, которые могут оказать влияние на его решение принимать участие в эксперименте (поэтому согласие называется информированным). Чтобы зафиксиро-

вать факт согласия, участник исследования должен внимательно ознакомиться с информацией для пациента, а также подписать и датировать документ, который называется Формой информированного согласия.

Initiation (of a study) (Начало исследования). Передача исследователю всех материалов исследования, включая исследуемые препараты. Возможно только после получения одобрения комитета по этике и разрешения официальных инстанций. В ходе иницилирующего визита в центр мониторинга должен еще раз вместе с исследователем подробно обсудить протокол и процедуры исследования, ИРК и убедиться, что исследователь четко понимает, что от него требуется. После этого визита исследователь может набирать пациентов в исследование.

Inspection (Инспекция). Процесс проверки официальными инстанциями документов, оборудования, записей и других материалов, имеющих, по мнению этих инстанций, отношение к клиническому испытанию и находящихся в исследовательском центре, у спонсора или КИО, а также в любых других учреждениях.

Institution (medical) (Медицинское учреждение). Любая общественная или частная структура, агентство или учреждение, где проводятся клинические испытания.

Institutional Review Board (IRB) (Экспертный совет медицинского учреждения). В США – аналог этического комитета.

Insurance (Страхование). См. **Indemnification** (для врачей) и **Compensation for Drug Induced Injury** (для пациентов).

Integrity of Data (Целостность данных). Точность и правильность данных.

Intention to Treat Principle (Принцип анализа в зависимости от назначенного лечения, ИТТ-принцип). Принцип, утверждающий, что эффект лечения может быть наилучшим образом исследован, если оценивать пациентов по группам в соответствии с тем, какое лечение было назначено пациен-

ту (планировалось), а не по тому, какое лечение пациент действительно получил. В соответствии с этим принципом, пациенты, распределенные в конкретную исследуемую группу, должны наблюдаться, оцениваться и анализироваться как члены этой группы, независимо от того, получали ли они запланированное лечение.

Interim Analysis (Промежуточный анализ). Любой анализ, сравнивающий эффективность или безопасность различных видов лечения и проводимый в любое время до официального завершения испытания.

Interim Clinical Trial/Study Report (Промежуточный отчет о клиническом исследовании). Отчет о промежуточных результатах клинического исследования, основанный на промежуточном анализе данных.

Internal Audit (Внутренний аудит). Аудит, выполняемый сотрудниками той же фармацевтической компании или КИО, которая проводит данное клиническое исследование, при условии, что эти сотрудники не имеют отношения к группе, отвечающей за проверяемое исследование.

Interval Data (Интервальные данные, разнородность количественных данных). Данные, которые состоят из измерений, полученных на **интервальной (количественной) шкале** (см. **Interval Scale**).

Interval Scale (Интервальная шкала, количественная шкала). Шкала измерений в определенных единицах (например, расстояние в метрах, рост в сантиметрах, вес в килограммах).

Invasive Procedure (Инвазивная процедура). Любая процедура, связанная с введением части устройства или аппарата внутрь организма пациента. Примеры инвазивных процедур:

- ❑ введение иглы шприца в вену для взятия крови;
- ❑ введение эндоскопа (через рот) в желудок и двенадцатиперстную кишку для выявления язвы;
- ❑ введение специального катетера в сердце для исследования сердечной функции.

Inventory (Учет). См. **Drug Accountability.**

Investigational Drug (Исследуемый препарат). См. **Investigational Product.**

Investigational New Drug (IND) (Уведомление FDA о клиническом испытании нового препарата). Уведомление FDA о начале любого клинического испытания нового препарата в США.

Investigational Product (Исследуемый препарат). Лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемые или используемые для контроля в клиническом испытании (в том числе лекарственное средство, разрешенное к медицинскому применению, если способ его применения отличается от утвержденного, или при его использовании по новому показанию, или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию).

Investigational Site (Исследовательский центр). Место, где проводится клиническое исследование.

Investigator (Исследователь). Лицо, несущее ответственность за проведение клинического испытания в исследовательском центре. Если испытание проводится коллективом сотрудников исследовательского центра, исследователем (главным исследователем) является руководитель коллектива.

Investigator Agreement (Соглашение с исследователем). Официальный документ, подписанный исследователем и описывающий его роль, уровень ответственности и обязанности при проведении клинического исследования в соответствии с принципами GCP.

Investigator Files (Файлы исследователя). Папки, в которых исследователь хранит документацию исследования.

Investigator Meeting (Совещание исследователей). Рабочая встреча исследователей, принимающих участие в одном проекте.

Investigator Recruitment/Selection (Выбор исследователей). Беседа с потенциальными исследователями по поводу предстоящего исследования, обсуждение его целей и количества па-

циентов, которое должен набрать исследователь. Включает оценку количества пациентов, которые наблюдаются у данного исследователя и соответствуют критериям включения и исключения, обсуждение сроков исследования и выделяемых финансовых средств.

Investigator's Brochure (Брошюра исследователя). Представленные в виде единого документа результаты доклинического изучения и предшествующих клинических исследований препарата, имеющие значение для настоящего клинического исследования.

Investigator's Drug Brochure (Брошюра исследователя). См. **Investigator's Brochure.**

Labeling (of clinical trial material) (Маркировка материалов для клинического исследования). Текст, который содержится на этикетке упаковок материалов клинического исследования.

Laboratory Data (Лабораторные данные). Результаты лабораторных тестов в ходе клинического исследования.

Laboratory Normal Ranges (Reference Ranges) (Нормальные значения лабораторных показателей). Пределы нормальных значений, специфичные для данной лаборатории.

Laboratory Print Out (Лабораторные распечатки). Распечатки результатов лабораторных тестов конкретного пациента, автоматически выполненные лабораторным анализатором.

Latin Square Design (Метод латинских квадратов). Дизайн сравнительного исследования с участием трех и более групп пациентов, при котором каждый пациент получает в ходе испытания каждое исследуемое лечение; последовательность назначения разных видов лечения определяется в случайном порядке. Часто используется в исследованиях с участием здоровых добровольцев.

Legally Acceptable Representative (Законный представитель). Физическое лицо, юридическая или другая организация, имеющие законное право дать

от имени пациента согласие на его участие в клиническом исследовании.

Liability (Ответственность). Обязанность или ответственность, налагаемые по закону.

Loading Dose (Нагрузочная доза). Первая доза, большая, чем обычная. Используется для быстрого достижения терапевтического уровня препарата в крови. В дальнейшем, чтобы поддерживать уровень препарата в крови в терапевтических пределах, бывает достаточно стандартной дозы.

Local Studies (Локальные исследования). Исследования, проводимые местными представителями фармацевтических компаний с целью поддержки продвижения своих продуктов на рынок. Также их называют маркетинговыми исследованиями (см.).

Logical Inconsistencies (Логические несоответствия). Данные, противоречащие здравому смыслу, например:

- ❑ дата рождения пациента указана как январь 1921 г., ИРК датирована январем 1992 г., а возраст пациента отмечен в ИРК как 60 лет;
- ❑ имя пациента явно женское, а пол в ИРК отмечен как мужской;
- ❑ анамнез указывает, что у пациента никогда не было хирургических вмешательств, а физикальный осмотр выявляет шрам после аппендэктомии или гистерэктомии.

Longitudinal Data (Данные длительного наблюдения). Данные, полученные у пациентов на протяжении длительного времени.

Lost to Follow Up (Пациент, потерянный для наблюдения). Пациент, принимавший участие в клиническом испытании, который пропустил запланированный визит и больше не появился у исследователя.

Marketing Studies (Маркетинговые исследования). Исследования с целью получить клинические данные, помогающие продвижению препарата на рынок после его официальной регистрации (исследования IV фазы). Иногда результаты сравнительных исследова-

ний III фазы также могут использоваться с маркетинговыми целями, однако полученная информация не может использоваться в маркетинговых целях до того, как продукт зарегистрирован.

Matched-pairs Design (Дизайн связанных пар). Дизайн эксперимента, в котором исследуемые субъекты подбираются в подходящие пары в соответствии с определенными критериями. Один член пары получает исследуемое, а другой – альтернативное лечение.

Mean (Среднее арифметическое значение, среднее). Мера усреднения наблюдений выборки, формируемая путем суммирования всех величин и деления на количество наблюдений.

Median (Медиана). Определяется путем упорядочения множества данных от самого наименьшего к самому наибольшему. Для данных с нечетным количеством величин медианой является величина, которая лежит в центре упорядоченных величин. Для данных с четным количеством величин медианой является простое арифметическое среднее двух величин, расположенных в середине. При нормальном (гауссовом) распределении среднее и медиана совпадают.

Medical Adviser (Медицинский советник). Лицо, отвечающее за клиническую часть исследовательских программ и обеспечивающее их медицинскую экспертизу, например оценку нежелательных явлений.

Medical History (Анамнез, история болезни). Информация о перенесенных заболеваниях и хирургических операциях в течение жизни пациента. Особое внимание уделяется анамнезу того заболевания, которое будет исследоваться.

Medicinal Product (Медицинский продукт). Любой продукт, который может быть назначен пациенту с целью улучшения его состояния. В Европейском сообществе значение терминов «медицинский продукт» и «субстанция» приведены в последней редакции статьи 1 Council Directive 65/66/ЕЕС.

Meta-Analysis (Метаанализ). Формальная оценка количественных доказа-

зательств двух или большего числа исследований одной и той же проблемы. Наиболее широко используется подход, когда метаанализ включает статистическое объединение итоговой статистики из различных исследований. Иногда термин «метаанализ» трактуют как объединение самих данных из разных исследований.

Minimum Effective Concentration (MEC) (Минимальная эффективная концентрация). Минимальная концентрация препарата в системной циркуляции, при которой он может вызывать терапевтический эффект.

Minimum Toxic Concentration (MTC) (Минимальная токсическая концентрация). Минимальная концентрация препарата в системной циркуляции, при которой он может вызывать токсический эффект.

Missing Data (Пропущенные данные). Данные, которые должны были быть внесены в ИРК (имеется соответствующее поле), но отсутствуют в карте.

Mode (Мода). Статистический термин, который используется для описания пика кривой распределения множества данных. Множество данных только с одной модой называется унимодальным. Множество данных с двумя модами описывается как бимодальное.

Monitor (Монитор). Лицо, назначаемое спонсором или КИО, которое несет ответственность перед спонсором или КИО за мониторинг и отчеты о ходе исследования, а также за проверку данных. Монитор должен иметь квалификацию и опыт, необходимые для профессионального наблюдения за определенным исследованием. В сборе и последующей обработке документации монитору могут помочь подготовленные технические ассистенты.

Monitor's Visit Log (Журнал визитов монитора). Лист, хранящийся в файле исследователя. Должен подписываться и датироваться всеми сотрудниками, отвечающими за клинические исследования, которые посещают место проведения исследования. В нем фиксируются все визиты отвечающего за клиниче-

ские исследования персонала фармацевтической компании или КИО.

Monitoring (study) (Мониторинг исследования). Контроль за ходом клинического испытания с целью обеспечить проведение исследования, регистрацию данных и составление отчетов в соответствии с протоколом, стандартными процедурами, правилами GCP и требованиями официальных инстанций.

Monitoring Report (Отчет монитора). Письменный отчет монитора спонсору о каждом визите в исследовательский центр и/или переговорах (переписке) с исследователем, составленный в соответствии со стандартными процедурами спонсора.

Monthly Status Report (Ежемесячный отчет о статусе исследований). Документ, подготавливаемый менеджером проекта или менеджером по клиническим исследованиям, который описывает статус всех исследований. Нужен, чтобы следить за состоянием дел в каждом проекте (и в каждом исследовательском центре в многоцентровом исследовании). Цель составления документа – обеспечить соблюдение графика проекта и выявить исследования (центры), которые не укладываются в график.

Multicentre Trial (Многоцентровое клиническое исследование). Клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре и, следовательно, более чем одним исследователем.

Multinational, Multicentre Trial (Международное многоцентровое исследование). Многоцентровое исследование, проводимое по единому протоколу в двух или более странах.

NCR paper (Самокопирующийся документ). Используется для получения нескольких копий (обычно три) при однократном заполнении страниц ИРК. Обычно два верхних листа (оригинал и копия) отрываются монитором и передаются спонсору. Последняя копия ос-

тается в месте проведения исследования у исследователя.

Negative Data (Отрицательные данные). Результаты исследования, когда исследуемый препарат проявляет себя не лучше или хуже, чем препарат сравнения. Результаты таких исследований публикуются редко, поэтому другой исследователь может предпринять такое же исследование и тоже получить отрицательный результат. Если бы результаты первого исследования были бы опубликованы, второе исследование не проводилось бы, или его дизайн был бы изменен на основании полученных сведений.

New Chemical Entity (Новое химическое вещество). Новое химическое соединение, разработанное с целью лечения или профилактики заболевания.

New Drug Application (NDA) (Заявка на регистрацию нового препарата в США). Заявка в FDA на получение разрешения на медицинское применение и продажу нового препарата в США.

Noncomparative Study (Несравнительное исследование). Исследование, в котором не используется препарат сравнения (фактически такое исследование является открытым. (См. также **Open Study**.)

Nonevaluable Patient (Пациент, не подлежащий оценке). Пациент, данные которого не могут быть включены в анализ эффективности.

Noninferiority Trial (Исследование терапевтической эквивалентности). Клиническое исследование, главная цель которого показать, что эффект исследуемого продукта клинически не хуже, чем сравниваемого препарата (активного или плацебо-контроля).

Noninvasive Procedure (Неинвазивная процедура). Процедура, не связанная с введением части устройства или аппарата внутрь организма пациента. Пример – измерение артериального давления с помощью обычного сфигмоманометра.

Nontherapeutic Study (Нетерапевтическое исследование). Исследование, не оказывающее лечебного эффек-

та на пациента (например, исследование I фазы).

Nonclinical Study (Доклиническое исследование). Биомедицинское исследование, не включающее эксперименты на человеке.

Nonresponder (Пациент, не ответивший на лечение). Пациент, у которого не отмечался благоприятный эффект при лечении исследуемым препаратом (т.е. его текущее состояние осталось неизменным или ухудшилось).

Normal Distribution (Нормальное распределение). Одно из важнейших распределений вероятностей. Обычно гистограмма количественной переменной медицинских измерений, построенная из единичных измерений у различных пациентов, подчиняется нормальному распределению и имеет форму колокола.

Normal Range (Нормальное значение). Пределы, в которых лежат результаты лабораторных тестов у здоровых лиц.

Notification (Уведомление). Процедура уведомления разрешительных инстанций о намерении компании провести клиническое исследование. Вместе с уведомлением передаются все необходимые документы для рассмотрения. По истечении определенного периода времени, если не получен официальный отказ, можно начинать испытание без получения прямого разрешения инстанций.

Null Hypothesis (Нулевая гипотеза). Нулевая гипотеза H_0 является некоторым предположением о популяции, которое может быть или может не быть отвергнуто в результате проверки гипотезы.

Nurnberg Code (Нюрнбергский кодекс). Кодекс исследовательской практики, принятый после процесса по поводу узников Второй мировой войны.

Objective Measurement (Объективное измерение). Измерение, которое не зависит от персональных оценок исследователя (например, рост, вес, лабораторный результат и т.д.).

Off-label (use of drugs) (Использование препарата вне зарегистрированных показаний). Использование препарата по показанию, которое для него не зарегистрировано.

Open Study (Открытое исследование). Исследование, в котором все стороны (пациент, врач, монитор) знают, какую терапию получает каждый пациент, в противоположность двойному слепому исследованию.

Opinion Leader (Авторитетный ученый). Ведущий международный, национальный или местный авторитет в какой-либо области, эксперт. Часто приглашаются участвовать в клинических испытаниях новых соединений, так как их мнение о новом препарате очень важно.

Optimum Dose (Оптимальная доза). Доза, дающая максимальный эффект у большинства пациентов.

Original Medical Records (Исходная медицинская документация). См. Source Documents.

Orphan Drug (Препарат для лечения редкого заболевания). Препарат, разработанный для лечения редкого состояния или эффективный в терапевтической области, к которой принадлежит малое количество пациентов.

Outcome (Исход). Результат клинического исследования у конкретного пациента; важный показатель эффективности или безопасности.

Outcomes Research (Исследование исходов). Подход с позиций нескольких дисциплин, использующий установившуюся методологию из области эпидемиологии, клинических исследований, психометрии, экономики здравоохранения и исследований услуг в области здравоохранения. Имеет своей целью улучшить понимание связей между медицинским вмешательством и медицинскими исходами, а также связи между медицинскими исходами и затратами. Исследование исходов учитывает общие подходы к лечению и эффективность всего лечебного процесса.

Outlier (Выскочившее значение). Значение, лежащее далеко за пределами основного множества данных. Высо-

кие выскочившие значения лежат выше основного множества данных, низкие – ниже основного множества данных.

Over-the-Counter (OTC) Drug (Безрецептурный препарат). Безрецептурными препаратами называются препараты, которые могут быть куплены в аптеке без рецепта. Фармацевтические лекарственные средства, покупаемые на открытом рынке, могут считаться безрецептурными препаратами.

Package Insert (Лист-вкладыш). Инструкция, приложенная к лекарственному средству, о том, как правильно назначать препарат, о противопоказаниях и мерах предосторожности при приеме.

Pairing (Связывание в пары). Метод контроля, при котором пары субъектов отбираются так, что каждый из них имеет те же самые характеристики (например, возраст, пол). Позволяет получить парные, связанные данные.

Parallel Group Study (Исследование с параллельными группами, параллельное исследование). Исследование, в котором сравниваются два вида лечения или более. Пациенты рандомизированно распределяются по исследуемым группам и получают только один вид лечения на всем его протяжении. Все они получают лечение одновременно (параллельно), что дало название такому типу исследования.

Parametric Test (Параметрическая проверка). Проверка гипотезы называется параметрической, если она основана на предположении, что популяционное распределение анализируемой переменной имеет специальный вид (например, нормальное распределение).

Parent-child/fetus Report (Отчет о влиянии на ребенка или плод). Отчет, описывающий медицинское событие или реакцию ребенка или плода, связанные с назначением родителю лекарственного средства.

Partial Responder (Пациент, частично ответивший на лечение). Пациент, у которого отмечался частичный благоприятный эффект от лечения, на-

пример развивается частичная ремиссия заболевания.

Patient Entry Form (or Card) (Форма для включения пациента в исследование). Форма, которую исследователь посылает спонсору, как только в клиническое испытание включается новый пациент.

Patient File (Файл пациента). Файл лечебного учреждения, содержащий демографическую и медицинскую информацию о больном.

Patient Identification Register (Идентификационный список пациентов). См. **Patient Register**.

Patient Information Sheet (Информация для пациента). Лист, содержащий информацию для пациента – потенциального участника клинического испытания. Описывает общие цели исследования, риск и пользу от участия в нем, а также неудобства, которые могут быть связаны с участием в исследовании (например, количество визитов и т.д.). Пациент должен получить точную информацию, что от него потребуется, если он решит участвовать в испытании. Пациент также должен быть информирован о том, что участие в исследовании является полностью добровольным и что он может прекратить свое участие в нем в любое время, и это не скажется на оказании ему дальнейшей медицинской помощи.

Patient Pack (Упаковка для пациента). Упаковка с лекарственным средством, которая выдается пациенту в ходе исследования.

Patient Recruitment (Набор пациентов в исследование). Включение исследователем пациентов в клиническое испытание.

Patient Recruitment Plot (График набора пациентов). График, составленный перед началом клинического испытания и отражающий ожидаемую скорость включения пациентов в исследование. Редко представляет собой прямую линию, так как периоды летних отпусков и зимних праздников снижают количество пациентов, подходящих для включения в клиническое исследова-

ние. В ходе проекта реальная скорость набора сравнивается с ожидаемой скоростью, и если истинная скорость набора меньше, чем планировалось, необходимо предпринять соответствующие действия для ускорения набора пациентов.

Patient Register (Идентификационный список пациентов). Список, который содержит имена пациентов, участвующих в исследовании, и присвоенные им номера в исследовании. Остается у исследователя.

Patient Screening Log (Список скринированных пациентов). Список всех пациентов исследовательского центра, прошедших обследование в течение периода набора пациентов в клиническое испытание.

Periodic Monitoring (Периодический мониторинг). Обычный регулярный мониторинг каждого исследовательского центра, проводимый монитором исследования.

Per Protocol Set (Valid Cases, Efficacy Sample, Evaluable Subject Sample) (Множество данных пациентов, закончивших исследование в соответствии с протоколом; достоверные случаи; выборка для анализа эффективности; выборка пациентов, данные которых можно оценить). Множество, составленное из данных тех пациентов, которые достаточно строго следовали протоколу для того, чтобы гарантировать обнаружение эффекта лечения при его анализе в рамках определенной научной модели. Соответствие требованиям протокола охватывает такие аспекты, как продолжительность лечения, доступность измерений и отсутствие серьезных отклонений от протокола.

Pharmacist (Фармацевт). Лицо, имеющее квалификацию, необходимую для подготовки и распределения исследуемых препаратов.

Pharmacodynamics (Фармакодинамика). Раздел фармакологии, изучающий влияние лекарств на физиологию организма.

Pharmacokinetic Study (Исследование фармакокинетики). Определе-

ние скорости всасывания, распределения и выведения из организма препарата и его метаболитов. Вначале проводится на животных, затем у человека.

Pharmacology (Фармакология). Наука о лекарствах, включающая их характеристики, действие и использование.

Pharmacopoeia (Фармакопея). Сборник стандартов, нормирующих качество лекарственных средств, предоставляющий информацию об идентичности, чистоте и свойствах препаратов. В большинстве стран существует официальная фармакопея, и препараты должны соответствовать изложенным в ней стандартам.

Pharmacovigilance (Наблюдение за безопасностью препаратов). Процесс наблюдения за нежелательными явлениями.

Pharmacy Brochure (Фармацевтическая брошюра). Информация об исследуемом препарате для аптеки, участвующей в распределении препарата в клиническом исследовании.

Pharmacy Dispensing Record (Аптечные записи по распределению препарата). Документ, в котором перечислены все материалы для клинического исследования, переданные пациентам, принимающим участие в клиническом испытании. Таким же образом регистрируются и возвращенные материалы.

Pharmacy Only Drug (Лекарства, отпускаемые только фармацевтом). Продукт, который может быть куплен в аптеке только у фармацевта.

Phase I Study (Исследование I фазы). Первые исследования нового препарата у человека. Обычно они проводятся с участием здоровых добровольцев, поэтому исследования I фазы иногда называют исследованиями у добровольцев. Цель I фазы – получить первые сведения о безопасности и переносимости препарата человеком.

Phase I Unit (Отделение для проведения исследований I фазы). Отделение, специально предназначенное для проведения исследований с участием здоровых добровольцев.

Phase II Study (Исследование II фазы). Первые исследования нового препарата у пациентов. Обычно они проводятся с участием небольшого количества госпитализированных пациентов, что обеспечивает тщательное наблюдение за ними. Цель данной фазы – подтвердить, что препарат обладает терапевтическим действием, и определить оптимальный диапазон доз и частоту назначения перед началом широкомасштабных исследований III фазы.

Phase III Study (Исследование III фазы). Масштабные многоцентровые сравнительные исследования, проводимые с целью доказательства эффективности и безопасности нового препарата по сравнению со стандартной терапией (или плацебо). Требуется для представления заявки на регистрацию препарата в официальные инстанции. Иногда подразделяются на исследования фаз IIIa и IIIb. Исследования фазы IIIa проводятся для того, чтобы подтвердить эффективность и безопасность нового препарата и представить результаты в официальные инстанции вместе с заявкой на регистрацию. Исследования IIIb фазы проводятся после того, как представлена заявка, но до момента регистрации нового лекарственного средства. Необходимы для того, чтобы получить данные, которые будут помогать в продвижении препарата на рынок после его регистрации. Результаты исследований фазы IIIb также должны быть представлены в официальные инстанции.

Phase IIIa Study (Исследование фазы IIIa). См. Phase III Study.

Phase IIIb Study (Исследование фазы IIIb). См. Phase III Study.

Phase IV Study (Исследование IV фазы). Проводятся после регистрации препарата. В большинстве стран, если препарат уже зарегистрирован по определенным показаниям, исследования IV фазы могут проводиться по этим показаниям без получения разрешения официальных инстанций. Послерегистрационное наблюдение (postmarketing surveillance) не относится к исследованиям IV фазы. Чтобы избежать разно-

гласий, в некоторых странах послерегистрационные наблюдения называют исследованиями V фазы.

Phase V Study (Исследование V фазы). Другое название для послерегистрационных (постмаркетинговых) наблюдений (см. **Post Marketing Surveillance**).

Physician Desk Reference (Настольная книга врача США). Книга, содержащая перечень всех фармацевтических продуктов, производимых американскими компаниями для продажи в США, и информацию из листовки-вкладыша к каждому из них. Приводит сведения о том, что представляет собой препарат, рекомендуемый режим дозирования и показания, по которым препарат зарегистрирован в США. Кроме того, в нем представлены противопоказания и меры предосторожности, которые необходимо соблюдать при применении препарата. Аналогичная книга в Великобритании носит название Data Sheet Compendium.

Pilot Study (Пилотное исследование). Исследование с участием небольшого числа пациентов, которое проводится с целью получить данные для адекватного планирования другого, более масштабного испытания, например получить предварительные данные о разнице между двумя видами лечения, чтобы провести основное исследование с участием адекватного числа пациентов и необходимой мощностью исследования (см. **Power (of a study)**) для выявления этой разницы.

Pivotal Study (Базовое исследование). Исследование, проводимое по стандартам GCP и с интенсивным мониторингом, что гарантирует обоснованность его результатов. Базовое исследование предоставляет разрешительным инстанциям фундаментальную информацию об эффективности и безопасности нового препарата.

Placebo (Плацебо). Фармацевтическая форма, содержащая только неактивные вещества, по внешнему виду и вкусу имитирующая исследуемый препарат. Слово «плацебо» происходит от

латинского «placere», что значит «нравиться, доставлять удовольствие».

Placebo Controlled Trial (Плацебо-контролируемое исследование). Сравнительное испытание нового препарата и плацебо.

Placebo Effect (Плацебо-эффект). Эффект от приема плацебо.

Plausibility Checks (Проверка на достоверность). Проверка, проводимая с целью удостовериться, что все элементы информации в базе данных клинического испытания последовательны и логично связаны между собой.

Post Marketing Surveillance (PMS) (Послерегистрационное (постмаркетинговое) наблюдение). Наблюдение за действием препарата после его регистрации с участием большого количества пациентов. Цель – оценить препарат в процессе лечения широкого круга пациентов, собрать дополнительные данные по безопасности и нежелательным реакциям, связанным с длительным приемом препарата.

Post Study Phase (Заключительная фаза исследования). Фаза, которая начинается после клинической фазы исследования. Включает ввод данных, статистический анализ, написание заключительного отчета и публикацию результатов.

Post Trial Phase (Заклучительная фаза исследования). См. **Post Study Phase**.

Power (of a study) (Мощность исследования). Мощность определяется как вероятность обнаружения ожидаемой разницы между двумя группами лечения, если такая разница существует. В большинстве контролируемых исследований для обнаружения клинически значимой разницы используется мощность как минимум 80%.

Preclinical Studies (Доклинические исследования). Исследования, проводимые до начала исследований у человека (т.е. до начала I фазы), в том числе исследования на животных.

Prestudy Documentation (Документация, необходимая до начала исследования). Документы, которые

должны находиться в файле до начала исследования:

- ❑ заключительная версия протокола, подписанная исследователем;
- ❑ чистая копия заключительной версии ИРК, формы ИС и информации для пациента, которые будут использоваться в исследовании;
- ❑ профессиональная автобиография исследователя;
- ❑ разрешение официальных инстанций на проведение исследования;
- ❑ одобрение Комитета по этике;
- ❑ подписанное финансовое соглашение;
- ❑ нормальные значения лабораторных показателей.

Prestudy Phase (Начальная фаза исследования). Фаза, которая предшествует клинической фазе исследования. Включает планирование исследования, разработку протокола, создание ИРК, заказ препаратов для исследования, подбор исследователей, получение разрешений официальных инстанций и одобрения Комитета по этике.

Prestudy Visit (Визит до начала исследования). Визит в потенциальный исследовательский центр с целью определить, имеет ли центр опыт, оборудование и ресурсы, необходимые для исследования.

Pretrial Documentation (Документация, необходимая до исследования). См. **Prestudy Documentation**.

Pretrial Phase (Начальная фаза исследования). См. **Prestudy Phase**.

Pretrial Visit (Визит до исследования). См. **Prestudy Visit**.

Prevalence (Распространенность). Частота встречаемости конкретного события в изучаемой популяции.

Principal Investigator (Главный исследователь). В многоцентровом исследовании один исследователь выбирается главным исследователем для всего проекта. Принимает участие в разработке протокола и ИРК, а также рецензирует и подписывает заключительный отчет.

Probability (Вероятность). Мера случайности появления конкретного события. Например, вероятность случайного выбора из популяции человека с конкретным качеством соответствует доле людей в популяции, обладающих этим качеством.

Prodrug (Пролекарство). Неактивный препарат, который становится активным после метаболических превращений в организме.

Prognosis (Прогноз). Предсказание продолжительности и исхода конкретного заболевания, а также эффекта лечения.

Prognostic Factors (Прогностические факторы). Факторы, которые принимаются во внимание, чтобы предположить продолжительность и исход заболевания.

Project Manager (Менеджер проекта). Руководитель группы, работающей над проектом.

Project Team (Группа, работающая над проектом). Группа сотрудников компании – специалистов в разных дисциплинах, которые несут ответственность за разработку и выполнение конкретного проекта (например, клинической исследовательской программы, конечной целью которой является регистрация препарата).

Prospective Study (Проспективное исследование). Исследование, в котором вначале создается протокол, а затем в него включаются и начинают получать лечение пациенты.

Protocol (Протокол). Документ, который описывает задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты и организацию исследования.

Protocol Amendment (Поправка к протоколу). Описание изменений или разъяснение текста протокола.

Protocol Deviation (Отклонение от протокола). Относительно небольшие расхождения между протоколом и реальным ходом исследования.

Protocol Violation (Нарушение протокола). Серьезные отклонения от протокола, которые могут поставить под угрозу правильность полученных данных.

***p*-value (significance level) (*p*-величина, уровень значимости).** При проверке достоверности того, имеют ли два вида лечения равные эффекты или наблюдаемая в исследовании разница между ними будет наблюдаться и в последующем, *p*-величина является вероятностью того, что в действительности разницы между группами лечения нет. Чем меньше *p*-величина, тем более вероятно, что эффект лечения в двух группах различен. Для *p*-величины приняты следующие оценки и обозначения:

$p > 0,05$ обозначается как NS (т.е. результат недостоверен);

$p < 0,05$ отмечается * (т.е. результат достоверен);

$p < 0,01$ отмечается ** (т.е. результат высоко достоверен);

$p < 0,001$ отмечается *** (т.е. результат очень высоко достоверен).

Величина $p < 0,05$ означает, что вероятность того, что результат был получен случайно, равна 1/20 (1 случай из 20), тогда как $p < 0,001$ соответствует 1 случаю из 1000. Таким образом, чем меньше величина *p*, тем менее вероятно, что результат получен случайно.

Qualitative Data (Качественные данные). См. **Categorical Data**.

Quality Assurance (QA) (Обеспечение качества). Комплекс планомерных и систематических мероприятий в ходе проекта для гарантии соблюдения правил проведения клинических исследований и требований официальных инстанций.

Quality Control (QC) (Контроль качества). Проверка того, соблюдались ли при выполнении исследования соответствующие стандарты качества.

Quality of Life (Качество жизни). Оценка качества и продолжительности жизни. Может оцениваться на функциональном уровне (например, социальная, физическая, эмоциональная и интеллектуальная деятельность) и на уровне восприятия (например, благополучие и здоровье пациента).

Quantitative Data (Количественные данные). Данные, которые получены в результате измерения или иного

определения величин переменных, принимающих ряд непрерывных числовых значений (например, измерение роста или кровяного давления).

Quarantine (Карантин). Иногда препараты для исследования упакованы, но не отправляются исследователю, так как отсутствуют заключительные результаты контроля качества. Препараты находятся «в карантине» и не используются до тех пор, пока результаты контрольных тестов не подтвердят необходимое качество.

Questionnaire (Вопросник). Содержащий группу вопросов документ, который заполняется пациентом в конце исследования с целью высказать мнение об определенных аспектах своего состояния или полученного лечения.

Quorum (for ethics committee) (Кворум комитета по этике). Минимальное количество членов этического комитета, которые должны присутствовать на заседании, чтобы данный комитет имел право рассматривать протоколы клинических испытаний.

Randomization (Рандомизация). Процесс назначения пациенту одного из нескольких возможных видов лечения на случайной основе с целью минимизировать исходные различия между группами.

Randomization Code (Рандомизационный код). Информация о лечении, которое должен получить каждый участвующий в исследовании пациент. Код для каждого пациента может содержаться в отдельном конверте или на отрывной полоске, которая отделяется от препарата исследования в момент его передачи пациенту.

Randomized Study (Рандомизированное исследование). Исследование, в котором пациенты распределяются в исследуемые группы на основе процесса рандомизации.

Random Number Table (Таблица случайных чисел). Таблица чисел без видимой системы. Числа используются для формирования рандомизированной выборки для клинических испытаний.

Random Sample (Случайная выборка). Выборка, которая сформирована при помощи методик случайного отбора.

Range (Диапазон). Числовая разница между наибольшим и наименьшим значениями наблюдения.

Raw Data (Входные данные). Записи или заверенные копии подлинных клинических и лабораторных наблюдений, полученные в ходе исследования.

Reasonable Cause Relationship (Вероятная причинная взаимосвязь). Относится к нежелательному явлению, когда весьма вероятной причиной для его возникновения является проводимое лечение. В таком случае нежелательное явление начинает относиться к нежелательным лекарственным реакциям.

Recruitment (of investigators) (Подбор исследователей). См. **Investigator Recruitment/Selection**.

Recruitment (of patients) (Набор пациентов в исследование). Процесс включения пациентов в клиническое испытание.

Recruitment Period (Период набора). Период, в течение которого исследователь должен закончить набор согласованного количества пациентов.

Recruitment Target (Запланированное число пациентов). Число пациентов, которые должны быть включены в исследование в соответствии с протоколом. В многоцентровом исследовании для каждого исследователя планируется определенное число пациентов, которые должны быть набраны в его центре.

Reference Ranges (for laboratory tests) (Нормальные значения лабораторных показателей). См. **Laboratory Normal Ranges**.

Regulatory Affairs (Отдел по регистрации). Отдел фармацевтической компании по связям с официальными инстанциями. В основном отвечает за получение разрешений на проведение клинических испытаний и регистрацию препаратов.

Regulatory Approval (Разрешение официальных инстанций). Разреше-

ние на проведение клинического испытания или медицинское применение препарата.

Regulatory Authorities (Разрешительные (официальные) инстанции). Органы (чаще всего государственные), обладающие правом осуществлять разрешительные и контрольные функции.

Remote Data Entry (Удаленный ввод данных). Ввод данных пациента в компьютерную базу непосредственно в исследовательском центре.

Research Nurse (Медицинская сестра клинического исследования). Медицинская сестра, работающая с исследователем, получающая оплату из исследовательских фондов и выполняющая функции координатора исследования. Отвечает за административную часть исследования и правильное заполнение и хранение документов.

Responder (Пациент, ответивший на лечение). Пациент, у которого отмечен благоприятный эффект от лечения исследуемым препаратом.

Retrospective Study (Петроспективное исследование). Исследование, в котором исследователь анализирует архивные медицинские записи, выбирает пациентов, удовлетворяющих определенным критериям, и анализирует информацию о них.

Reversible Effect (Обратимый эффект). Эффект препарата называется обратимым, если состояние пациента после окончания лечения возвращается примерно к такому же состоянию, как и до его начала.

Risk/Benefit Ratio (Отношение «риск–польза»). Отношение вероятности возникновения нежелательных лекарственных реакций на препарат с учетом их тяжести и положительного клинического эффекта от его применения. Отношение «риск–польза» может изменяться в зависимости от состояния, в отношении которого проводится лечение. Например, препарат для лечения ангины должен иметь высокую эффективность и незначительное количество нежелательных явлений, в то время как противораковые средства могут иметь хорошую эффективность и в то же вре-

мя высокий уровень нежелательных явлений. В данном случае тяжесть заболевания делает более приемлемой высокую частоту нежелательных явлений, если они сочетаются со значительной терапевтической эффективностью.

Run in Period (of a study) (Вводный период исследования). Используемый в некоторых исследованиях период до начала активного лечения, когда пациентам отменяется предшествующая терапия или проводятся другие стандартные мероприятия (например, назначается диета).

Safety and Tolerability (Безопасность и переносимость). Безопасность медицинского продукта – характеристика, определяемая путем оценки медицинского риска для пациента вследствие применения исследуемого препарата (чем ниже риск, тем выше безопасность). В клиническом испытании обычно оценивается путем лабораторных тестов (включая биохимические и гематологические), наблюдением за состоянием организма, отслеживанием клинических нежелательных явлений или при помощи других специальных тестов на безопасность (например, ЭКГ, офтальмологическое обследование). Переносимость медицинского продукта представляет собой степень, в которой присущие ему нежелательные лекарственные реакции могут переноситься пациентом.

Screening Examination (Скрининговое обследование). Процесс, в ходе которого исследователь рассматривает пациентов на предмет возможного включения в клиническое испытание. Если исследователь считает, что пациент подходит для исследования, он должен обсудить с пациентом цель исследования и попытаться получить согласие пациента на участие в нем.

Seeding Trials (Исследования для распространения опыта применения препарата). Испытания, проводимые с маркетинговыми целями. Представляют собой открытую оценку лекарственного средства и редко проходят в соответствии со стандартами GCP.

Self-Assessment Questionnaire (Вопросник для самооценки). Вопросник, который заполняется пациентом без помощи исследователя.

Sequelae (Осложнения). Длительные последствия конкретного заболевания или лечения.

Sequential Trial Design (Последовательный дизайн исследования). Дизайн, который позволяет сравнить два вида лечения, привлекая небольшое число пациентов. Вначале используется обычный перекрестный или параллельный дизайн. Если используется перекрестный дизайн, то в конце лечения исследователь решает, какой препарат был лучше для лечения данного пациента. При параллельном дизайне в ходе исследования раскрываются коды исследования для всего рандомизационного блока, и исследователь также оценивает преимущество одного препарата перед другим.

Каждый результат (в пользу какого-либо вида лечения) помещается на специальный график-сетку последовательного анализа, и процесс продолжается до того момента, когда между различными видами лечения появится разница. Исследование может быть быстро остановлено, если один препарат проявляет себя лучше или если новое лечение хуже, чем существующее. Кроме того, испытание может быть прекращено, если между двумя видами лечения не обнаруживается разницы. Если результаты такого исследования выглядят благоприятно, можно провести большое сравнительное исследование обычным способом.

Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR) (Серьезные нежелательные явления, серьезные побочные эффекты лекарств). К серьезным нежелательным явлениям относятся:

- а)** смерть;
- б)** состояние, угрожающее жизни;
- в)** состояние, требующее госпитализации или продолжения текущей госпитализации;
- г)** состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности (дееспособности);

- д) появление дефекта развития;
- е) другое значимое с медицинской точки зрения событие.

Set Up Phase (Начальная фаза исследования). См. **Prestudy Phase**.

Signature Sheet (Лист подписей). Лист, содержащий образцы подписей всех врачей в исследовательском подразделении, которые уполномочены вводить пациентов в исследование и вносить исправления в ИРК (исправления должны быть датированы и помечены инициалами).

Signed Informed Consent (Подписанное информированное согласие). См. **Informed Consent**.

Significance Level (Уровень значимости). Вероятность отклонить верную нулевую гипотезу при статистической проверке. Обычно устанавливается на уровне 5%.

Significance Test (Проверка достоверности). Статистический метод, используемый для оценки того, насколько весомо доказательство существования истинного различия в эффекте лечения.

Signs (Объективные симптомы). Физические отклонения от нормы, наблюдаемые врачом при осмотре пациента.

Single Blind Study (Простое слепое исследование). Исследование, в котором одна сторона (пациент или исследователь) не знает о том, какое лечение получает пациент.

Single Centre Study (Одноцентровое исследование). Исследование, которое проводится только в одном исследовательском центре.

Site Assessment (Оценка исследовательского подразделения). Оценка условий и возможностей для проведения клинического исследования в данном лечебном учреждении.

Site Audit (Аудит исследовательского центра). Аудит в месте проведения исследования.

Site Visit Log (Журнал учета визитов в центр). Журнал, который хранится в файле исследователя. Подписывается и датируется всеми отвечающими за клинические исследования сотруд-

никами, которые посещают место проведения исследования.

Source Data (Первичные данные, исходные данные). Необходимая для воссоздания картины клинического испытания и его оценки информация, содержащаяся в исходных записях или их заверенных копиях, которые отражают результаты клинических обследований, различные наблюдения или другие действия в рамках исследования. Первичные данные содержатся в первичной документации.

Source Data Verification (Проверка исходных данных). Проверка содержащихся в ИРК данных на предмет их соответствия исходным медицинским документам пациентов. Проверка исходных данных проводится с целью убедиться, что пациент существует, действительно принимал участие в исследовании и что собранные данные отражают реальность.

Source Documents (Первичная документация, исходная документация). Оригинальные документы, данные и записи (например, истории болезни, амбулаторные карты, лабораторные записи, служебные записки, дневники испытуемых или проверочные листы выполненных оценок, журналы выдачи медикаментов, распечатки приборов, верифицированные и заверенные копии с оригинальных документов, микрофиши, фотографические негативы, микроплёнки или магнитные носители, рентгеновские снимки, другие документы пациентов, а также записи, хранящиеся в участвующих в исследовании аптеке, лаборатории и отделении инструментальной диагностики).

Sponsor (Спонсор). Физическое лицо, учреждение или организация, принимающие решение о начале клинического испытания и несущие ответственность за его организацию, контроль и/или финансирование.

Sponsor-Investigator (Спонсор-исследователь). Лицо, которое единолично или в сотрудничестве с другими лицами организует и проводит клиническое испытание и под непосредственным руководством которого исследуе-

мый препарат назначается испытуемому. Термин распространяется только на физических лиц (не относится к частным компаниям или ведомствам). Обязанности спонсора-исследователя включают в себя как обязанности спонсора, так и обязанности исследователя.

Stability Tests (Тесты на стабильность). Проверка материалов для клинического исследования на стабильность в стандартных условиях.

Staged Payments (Выплаты за определенные периоды исследования). Выплаты, производимые исследователям за клинические испытания через определенные промежутки времени (иногда их связывают с набором определенного числа пациентов или завершением исследования у этих пациентов).

Standard Deviation (Среднеквадратичное отклонение, стандартное отклонение). Мера разброса данных исследования, которая основана на усреднении квадрата отклонения данных от их среднего арифметического значения. Среднеквадратичное отклонение равно корню квадратному из дисперсии.

Standard Error of the Mean (sem) (Ошибка средней, стандартная ошибка средней). Ошибкой средней называется точность, с которой вычислялось популяционное среднее. Ошибка средней рассчитывается делением среднеквадратичного отклонения на корень квадратный из числа наблюдений (пациентов).

Standard Medical Treatment (or Therapy) (Стандартное лечение, стандартная терапия). Считающееся стандартным лечение конкретного состояния. Доказано, что оно является эффективным лечением данного состояния в течение длительного периода времени и считается предпочтительным (лечением выбора). Часто используется в сравнительных исследованиях новых препаратов.

Standard Operating Procedure (SOP) (Стандартная процедура). Подробные письменные инструкции, обеспечивающие единообразие выполнения определенных функций.

Statistical Analysis (Статистический анализ). Анализ данных клинического исследования с применением методов и тестов, установленных в протоколе. (См. также **Statistical Analysis Plan.**)

Statistical Analysis Plan (План статистического анализа). План статистического анализа является документом, который содержит подробное техническое описание принципиальных подходов к анализу, определенному в протоколе, а также включает детальное описание методов выполнения статистического анализа первичных (основных) и вторичных (дополнительных) переменных, а также других данных.

Statistical Methods (Статистические методы). Тесты и методики, которые должны использоваться для проверки гипотез при анализе данных конкретного клинического исследования.

Statistical Report (Статистический отчет). В конце клинического исследования все полученные данные анализируются при помощи тестов и методик, описанных в статистическом разделе протокола. Если применяются дополнительные подходы, причины этого должны быть указаны в отчете. В статистическом отчете представляются результаты статистического анализа и данные для каждого пациента, а также заключения относительно эффективности и безопасности исследуемого препарата(ов).

Statistics (Статистика). Классификация и интерпретация данных клинического исследования в соответствии с теорией вероятности и проверка гипотез применительно к таким данным.

Storage Requirements (for clinical trial drug) (Требования к хранению препарата для клинического исследования). Описание условий, в которых должен храниться исследуемый препарат.

Stratification (Стратификация). Разделение исследуемой популяции на страты (категории), которые бывают:

- истощающими (т.е. все страты вместе включают полную популяцию);
- частично истощающими;

- относящимися к исследуемым критериям, по которым все входящие в страту индивидуумы должны быть одинаковы.

Stratified Study (Стратифицированное исследование). Исследование, в котором пациенты делятся на различные страты (категории). Предполагается, что лечение будет иметь сходный эффект у всех пациентов, входящих в каждую страту, в то время как реакция пациентов в других стратах будет отличаться. Стратификация может производиться проспективно, когда контролируется набор пациентов в исследование таким образом, чтобы обеспечить желаемый баланс. Стратификация может быть сделана и ретроспективно (т.е. во время анализа).

Study Coordinator (local) (Местный координатор исследования). Специально подготовленный человек, который выбирается исследователем в месте проведения исследования для помощи в его организации.

Study Initiation (Начало исследования). Момент времени, когда исследователь может начать включать пациентов в клиническое исследование после успешного завершения всех процедур, которые необходимо выполнить перед началом испытания.

Study Initiation Visit (Визит перед началом исследования). Визит, во время которого монитор встречается с исследователем и персоналом и передает в исследовательское подразделение все клинические материалы. В ходе этого визита монитор должен убедиться, что каждый из участников знаком с протоколом, ИРК и методами исследования, а также что закончен сбор всех документов, необходимых для начала исследования.

Study Materials (Материалы для исследования). Все, что передается исследователю для проведения исследования. Включает препараты, протокол, ИРК, лабораторные наборы (если необходимо) и любое другое специальное оборудование, необходимое для проведения исследования (например, центрифуга, сфигмоманометр и т.д.).

Study Monitor (Монитор исследования). См. **Monitor**.

Study Number (Номер исследования). Всем клиническим исследованиям присваивается специальный номер, который позволяет однозначно идентифицировать каждое испытание. Этот номер должен быть показан на всех основных документах (протоколе, ИРК, препаратах для исследования, формах ИС, листах информации для пациентов, финансовых соглашениях, разрешениях комитета по этике и официальных инстанций и т.д.).

Study Nurse (Медицинская сестра клинического исследования). Назначенная исследователем медицинская сестра, ответственная, в частности, за правильное заполнение ИРК участниками исследования. (См. также **Research Nurse**.)

Study Supplies (Материалы для исследования). Материалы, необходимые исследователю для проведения исследования. Включают протокол, ИРК, исследуемые препараты, лабораторные наборы и любое другое специальное оборудование.

Subinvestigator (Сотрудник исследователя, второй исследователь, соисследователь). Член исследовательского коллектива (например, интерн, ординатор, научный сотрудник), находящийся в подчинении у основного исследователя и уполномоченный им выполнять процедуры клинического испытания.

Subject/Trial Subject (Испытуемый, субъект исследования). Участник клинического испытания, которому назначается исследуемый препарат или препарат сравнения.

Subject Identification Code (Код испытуемого). Уникальный идентификационный номер, присваиваемый исследователем каждому субъекту для обеспечения его анонимности и используемый вместо фамилии в отчетах по исследованию.

Subjective Measurement (Субъективное измерение). Измерение, которое в основном зависит от индивидуальных суждений.

Superiority Trial (Исследование превосходства). Исследование, главная цель которого показать, что эффект исследуемого продукта превосходит эффект агента сравнения (активного препарата или плацебо-контроля).

Surrogate Variable (Суррогатная переменная). Переменная, обеспечивающая не прямое измерение эффекта в ситуациях, когда прямое измерение клинического эффекта невозможно или трудно выполнимо.

Survival Analysis (Анализ выживаемости). Анализ, проводимый в течение определенного периода у пациентов с высоким риском смертельного исхода. На графике откладывается количество пациентов в каждой группе, которые остаются в живых в конце каждого года.

Symptoms (Субъективные симптомы). Физическое или психическое нарушение или беспокойство, которое вызывает жалобы со стороны пациента. Обычно появление симптомов заставляет пациента обратиться к врачу.

Systematic Error (Систематическая ошибка). Ошибка, которая постоянна по своему направлению и приблизительно одинакова по величине. Может иметь место при нарушении дизайна или изменении методов, которыми исследователь оценивает пациентов, участвующих в клиническом испытании.

Systems Audit (Системный аудит). Аудит, проводимый для оценки деятельности компании-спонсора или КИО в области клинических исследований.

Termination of a Clinical Trial/Study (Прекращение клинического исследования). Прекращение исследования в целом или в конкретном исследовательском центре, если новые исследования токсичности на животных или дополнительный клинический опыт показали, что соединение слишком токсично для предполагаемого использования. Возможно прекращение исследования и по другим причинам, указанным выше (см. **Discontinuation**). Понятие **Termination** имеет оттенок окончательного прекращения, хотя

часто употребляется в том же смысле, что и **Discontinuation**.

Therapeutic Confirmatory Study (Подтверждающее терапевтическое исследование). Исследование, которое обычно проводится с участием большого количества пациентов с целью подтвердить эффективность и безопасность какого-либо лечения. (См. **Phase III Study**.)

Therapeutic Exploratory Study (Поисковое терапевтическое исследование). Исследование, которое обычно проводится с участием небольшого количества пациентов с целью найти характеристики «доза-эффект» и «риск-польза» для нового препарата. (См. **Phase II Study**.)

Therapeutic Use Study (Терапевтическое исследование применения препарата). Исследование, проводимое с целью расширения сведений о новом или существующем препарате в процессе его применения. (См. **Phase IV Study**.)

Time Frame (for a study) (Временные рамки исследования). Время между планированием и завершением клинического исследовательского проекта.

Time Schedule (График). См. **Time Frame**.

Tolerability (Переносимость). См. **Safety and Tolerability**.

Tolerance (Толерантность). Снижение терапевтического эффекта препарата у пациента, который постоянно его принимает.

Toxicity (Токсичность). Нежелательный эффект, вызываемый препаратом и отражающийся на здоровье пациента. Допустимый уровень токсичности препарата варьирует в зависимости от опасности заболевания, для лечения которого предназначен этот препарат. Высокий уровень токсичности может быть допустим при лечении заболеваний с высоким риском для жизни (например, рака) и неприемлем для состояний, которые жизни не угрожают (например, ангина или головная боль).

Treatment Effect (Эффект лечения). Заключение о результате применения данного метода лечения в клини-

ческом испытании. В большинстве клинических испытаний эффектом лечения называют разницу между двумя или более видами терапии.

Treatment Pack (Упаковка препарата). Контейнер, в котором находится лекарственная форма препарата.

Trial Audit (Аудит испытания, Аудит исследования). См. **Audit**.

Trial Master File (Главный файл исследования). Бумажные копии всех документов, относящихся к клиническому испытанию.

Trial Monitor (Монитор исследования). См. **Monitor**.

Trial Observation(s) (Наблюдения в ходе исследования). Параметры, которые оцениваются в ходе клинического испытания. Могут быть субъективными или объективными. Следует, когда это возможно, использовать объективные измерения и оценки, так как они более точные и в меньшей степени варьируют.

Trial Site (Исследовательский центр). Место проведения клинического испытания.

t-test (Student's t-test) (t-критерий, также называемый t-критерием Стьюдента). Критерий проверки гипотез, который может быть использован для:

- анализа одной выборки данных для того, чтобы сравнить популяционное среднее с конкретной величиной;
- анализа двух парных или связанных выборок данных для того, чтобы сравнить средние двух популяций (используется адаптация t-критерия для одной выборки);
- анализа двух независимых выборок данных для того, чтобы сравнить средние двух популяций.

Type I Error (Ошибка первого рода). Ошибка, которая возникает при отказе от верной нулевой гипотезы.

Type II Error (Ошибка второго рода). Ошибка, которая возникает при принятии неверной нулевой гипотезы.

Unexpected Adverse Drug Reaction (Неожиданная нежелательная ле-

карственная реакция). Нежелательная лекарственная реакция, появление или наблюдающаяся тяжесть которой не описаны ранее в доступных материалах о препарате. Для клинических исследований такими материалами является брошюра исследователя.

Validity of Data (Правильность данных, валидность данных). Положительное заключение по результатам проверки правильности данных клинического испытания.

Variance (Дисперсия). Квадрат среднеквадратичного отклонения (стандартного отклонения).

Verification of Data (Верификация данных, проверка данных). Результат применения специальных методик, гарантирующий, что данные, содержащиеся в Заключительном отчете о клиническом испытании, соответствуют оригинальным наблюдениям. Эти методики могут относиться к входным данным, бумажным копиям электронных ИРК, компьютерным распечаткам, результатам статистического анализа и таблицам.

Visual Analog Scale (VAS) (Визуально-аналоговая шкала). См. **Visual Analogue Scale**.

Visual Analogue Scale (Визуально-аналоговая шкала). Шкала, позволяющая количественно измерить субъективные параметры. Представляет собой линию с определениями на каждом из концов. Например, для оценки боли один конец линии помечается «боль отсутствует», а другой – «сильнейшая боль, которую приходилось испытывать». Пациента просят определить присутствующий в настоящий момент уровень боли путем нанесения на линию поперечной черты в той точке, которая определяет его чувство боли. Результаты анализируются путем измерения расстояния между чертой и концом линии, отмеченном как «боль отсутствует».

Volunteer (Доброволец). Обычно это здоровые мужчины, участвующие в исследованиях I фазы.

Volunteer Study (Исследование с участием добровольцев). См. **Phase I Study**.

Vulnerable Subjects (Уязвимые испытуемые). Лица, чье добровольное согласие на участие в клиническом испытании может быть результатом их чрезмерной заинтересованности, связанной с обоснованными или необоснованными представлениями о преимуществах участия в исследовании или с санкциями в случае отказа. К уязвимым испытуемым относятся, в частности, представители подчиненного звена иерархических организаций: учащиеся высших и средних медицинских, фармацевтических и стоматологических учебных заведений, персонал клиник и лабораторий, сотрудники фармацевтических компаний, а также служащие вооруженных сил и заключенные. Кроме того, к уязвимым испытуемым относятся больные неизлечимыми заболеваниями; лица, содержащиеся в домах престарелых; безработные и малообеспеченные; пациенты в неотложном состоянии; представители национальных меньшинств; бездомные, беженцы; несовершеннолетние, а также лица, неспособные дать ИС.

Waiver (Разрешение на отступление от правил). При проведении исследований вне США иногда возможно получить специальное согласие FDA на отступление от некоторых правил клинических исследований (например, в Европе иногда невозможно получить рецензию комитета по этике на каждый проект каждые 12 мес). Просьба о разрешении должна направляться в письменном виде; разрешение также должно быть получено в письменном виде, предпочтительно до начала исследования.

Washout Period (Отмывочный период). Период между двумя периодами активного лечения, в течение которого пациент получает только плацебо (и, если необходимо, дополнительную или спасающую аналгезию, не имеющую отношения к исследуемым веществам). Цель отмывочного периода – удалить все сле-

ды первого препарата из организма пациента до начала приема другого.

Well-being (of the trial subjects) (Благополучие испытуемых). Физическое и психическое благополучие пациентов или здоровых добровольцев, участвующих в клиническом испытании.

Withdrawals (Пациенты, выведенные из исследования). Пациенты, которые выведены из испытания по решению исследователя вследствие непереносимых нежелательных явлений, низкой эффективности или невыполнения требований протокола. Выведенные из исследования пациенты могут быть заменены новыми только если это допускается протоколом.

Within Patient Comparison (Сравнение у одного пациента). Сравнение эффектов двух видов лечения у каждого пациента (например, в перекрестных исследованиях).

Witnessed Verbal Consent (Устное согласие в присутствии свидетеля). Устное согласие пациента на участие в исследовании в присутствии независимого свидетеля, который следит, чтобы пациенту были сообщены все подробности предстоящего исследования, чтобы он понимал добровольность участия, имел возможность задать исследователю вопросы об исследовании и осознал, что его участие в исследовании действительно необходимо.

Worksheet (Рабочая тетрадь). Форма, в которую исследователь от руки вносит данные пациентов.

z-test (z-критерий). Критерий проверки гипотез, который может быть использован для:

- анализа одной выборки данных с целью сравнения популяционного среднего с конкретной величиной;
- анализа двух независимых выборок данных с целью сравнения двух популяционных средних.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Башинский С.Е. Некоторые вопросы журнальной этики // Кардиология. 1995. № 6. С. 89–92.
- Башинский С.Е. Статистика умеет много гитик // Международный журнал медицинской практики. 1998. № 4. С. 13–15.
- Двойрин В.В. Какие публикации заслуживают доверия практического врача? // Международный журнал медицинской практики. 1997. № 1. С. 17–19.
- Закон «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» № 3185-1 от 2 июля 1992 г. в редакции Федерального закона Российской Федерации от 6 апреля 2011 г. № 67-ФЗ.
- Леонов В.П., Ижевский П.В. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии. Ч. 1. Описание методов статистического анализа в статьях и диссертациях // Международный журнал медицинской практики. 1998. № 4. С. 7–12.
- Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации. Стандарт отрасли ОСТ 42-511-99. Утверждено МЗ РФ 29 декабря 1998 г.
- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
- Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
- Эксперт. № 18. 13 мая 2002 г. С. 57.
- Эксперт. № 20. 27 мая 2002 г. С. 74.
- ACRPI // Good Clinical Practice J. 1995. May–June. P. 36–37.
- Adamson P.C., Starr S.E. Pediatric clinical trials: design and performance // Clinical Researcher. 2001. V. 1. № 1. P. 41–47.
- Allen M.E. Good Clinical Practice in Europe: Investigator's Handbook. Romford: Rostrum Publications, 1991.
- Anturane Reinfarction Trial Research Group. Sulfipyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1978. V. 298. P. 289–295.
- Asherman I.G. A relationship in need of treatment // Applied Clinical Trials. 1998. August. P. 26–30.
- Association of Clinical Research Professionals: ACRP White Paper on the Future – where we are and where we're going // The Monitor. Summer 2000.
- Ayala E., MacKillop N. When to break the blind // Applied Clinical Trials. 2001. November. P. 61–62.
- Barnett S.T., James J.A. Measuring the clinical development process // Applied Clinical Trials. 1995. September. P. 44–54.
- Bouche B. How changes in the pharmaceutical industry affect the role of CROs // Good Clinical Practice J. 1998. January–February. P. 20–22.
- Brackman F. The consequences of fraud in clinical studies // Good Clinical Practice J. 1994. May–June. P. 26–27.
- Brawn L. Liason with clinical trials pharmacists // Good Clinical Practice J. 1997. May–June. P. 6–10.
- Brighthouse L. Does error rate accurately reflect monitoring performance? // Good Clinical Practice J. 1996. March–April. P. 26–28.

- Brock P. Suspected fraud in clinical research: handling the problem // *Good Clinical Practice J.* 1994. January–February. P. 8–14.
- Burns L.E., Hodgman J.E., Cass A.B. Fatal circulatory collapse in premature infants receiving chloramphenicol // *New Engl. J. Med.* 1959. V. 261. P. 1318–1321.
- CenterWatch. 2001. July. V. 8. Issue 7. P. 3–7.
- Chadwick B.J., Nonemaker S., Bien M.R. Realize maximum value when implementing electronic data capture // *Applied Clinical Trials.* 2002. February. P. 36–40.
- Chambers G.K., Fairbairn M.S. Clinical trial design. An introduction to good clinical trial design and the protection of human subjects // *Applied Clinical Trials.* 1998. September. P. 60–66.
- Charlwood G., McEntegart D., Merginio-Murgatroyd A. A randomized comparison of single and double data entry // *Applied Clinical Trials.* 1999. July. P. 34–36.
- Cherrington N. Quality and the investigator // *Good Clinical Practice J.* 1997. January–February. P. 12–15.
- Chester P. Guidelines for studies in children // *Good Clinical Practice J.* 1997. March–April. P. 25–26.
- Chew N., Morgan J., Wantowsky C. Taming the paper tiger at FDA // *Applied Clinical Trials.* 1998. February. P. 36–39.
- Clive C.M., Price Sh.H. An IRB primer // *Applied Clinical Trials.* 1997. May. P. 62–64.
- Code of Federal Regulations, Title 21, Pt. 56, Section 109(e) (U.S. Government Printing Office, Washington, DC).
- Colburn W.A., McClurg J.E., Cichora J.R. The strategic role of outsourcing // *Applied Clinical Trials.* 1997. September. P. 68–75.
- De Somer M., Zipfel A. A workable strategy for clinical data management // *Applied Clinical Trials.* 1997. June. P. 74–80.
- Dictionary of Clinical Research / Compiled by Winslade J., Hutchinson D.R. Brookwood Medical Publications, 1992.
- Doak C., Doak L., Root J. Teaching Patients with Low Literacy Skills. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1985.
- Electronic Data Capture: Survey 2000. Washington (DC): Association of Clinical Research Professionals, 2000.
- Ellis M. Communicating the art of patient recruitment // *Scrip Magazine.* 1996. July/August. P. 10–12.
- Ethics approval around Europe (review) // *Good Clinical Practice J.* 1994. January–February. P. 28–32.
- European Forum for GCP: the protocol. The audit working party on EFGCP // *Applied Clinical Trials.* 1995. April. P. 58–60.
- European Union Directive On Good Clinical Practice in Clinical Trials. 2001/20/EC.
- Faccini J.M. The European Ethical Review Committee // *Good Clinical Practice J.* 1994. March–April. P. 18–20.
- Feldman M.A. Bioresearch monitoring: regulation and reality // *Applied Clinical Trials.* 1995. January. P. 36–49.
- Food and Drug Administration. Information Sheets for Institutional Review Boards and Clinical Investigators. Rockville (MD): FDA, 1995.
- Foster C. The ethical principles behind GCP // *Good Clinical Practice J.* 1995. September–October. P. 4–8.
- Fowler J.T., Hauser R.E. Patient compliance in clinical trials // *Applied Clinical Trials.* 1995. March. P. 62–66.
- Gabel K. Getting the most from a site network // *Applied Clinical Trials.* 1997. June. P. 52–64.
- GCP checklist: monitoring visits // *Good Clinical Practice J.* 1994. January–February. P. 23.
- GCP information hotline // *Good Clinical Practice J.* 1997. May–June. P. 28.
- Geelen F. How to select the right monitor // *Good Clinical Practice J.* 1997. May–June. P. 24–26.
- George S. The Baldrige Quality System to Transform Your Business the Do-It-Yourself Way. N.Y.: John Wiley & Sons, 1992.
- Getz K. Strategic sourcing: we're not there yet // *Applied Clinical Trials.* 1999. June. P. 40–42.
- Getz K.A. CRO growing pains // *Applied Clinical Trials.* 1996. July. P. 32–35.
- Getz K.A., Vogel J.R. Achieving results with CROs: their evolving role in clinical development // *Applied Clinical Trials.* 1995. April. P. 32–38.

- Gnanasakthy A., Masih K. Identifying and dealing with protocol deviations // *Good Clinical Practice J.* 1997. July–August. P. 6–9.
- Gould S.E. Recycling of medication for clinical trials // *Good Clinical Practice J.* 1996. March–April. P. 10–13.
- Groenewoud G., Bell P.G. Are monitors trained to monitor? // *Good Clinical Practice J.* September–October 1997. P. 12–13.
- Guide for Detecting Fraud in Bioresearch Monitoring Inspection. Bethesda (MD): Food and Drug Administration, 1993.
- Guidelines for retention of clinical trial records at investigator study sites // *Good Clinical Practice J.* 1995. November–December. P. 14–17.
- Hamrel M.R. The role of computers in clinical development // *Applied Clinical Trials.* 1996. June. P. 77–78.
- Handling CRFs at investigator sites. EFGCP audit working party // *Applied Clinical Trials.* 1995. October. P. 67–68.
- Hinze C. Informed consent in Germany // *Applied Clinical Trials.* 1994. December. P. 22–27.
- Hochhauser M. Writing, reading and understanding research consent form // *Applied Clinical Trials.* 1997. May. P. 66–70.
- Horowitz A.M. FDA Audits of Institutional Review Boards // *Applied Clinical Trials.* 1995. October. P. 54–59.
- How risky is your portfolio? // *Pharmaceutical Market.* 1996. November. P. 30–31.
- Hufford M.R., Shields A.L. Electronic diaries: applications and what works in the field // *Applied Clinical Trials.* 2002. April. P. 46–59.
- Hulley S.B., Cummings S.R. *Designing Clinical Research. An Epidemiologic Approach.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1988.
- Hume S. Wireless data: challenges in the new economy // *Applied Clinical Trials.* 2001. November. P. 32–36.
- Hutchison D. GCP and CROs. *Good Clinical Practice J.* 1995. September–October. P. 34–35.
- Hutchinson D. How to minimise the collection of unreliable data in clinical trials // *Good Clinical Practice J.* 1994. May–June. P. 16–19.
- Hutchinson D. Pre-study site assessment visit: planning, preparation and execution // *Good Clinical Practice J.* 1995. March–April. P. 8–13.
- Hutchinson D. The patient's right to protection // *Good Clinical Practice J.* 1994. March–April. P. 4–6.
- Hutchinson D. Which Documents, Why? A guide to essential clinical trial documentation for investigators. Brookwood Medical Publications, 1992.
- Hutchinson D.R. How drugs are developed. A practical guide to clinical research. Brookwood Medical Publications, 1993.
- Hyde A. Data capture technology: from remote data entry to direct data capture // *Applied Clinical Trials.* 1999. September. P. 48–55.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Published by Brookwood Medical Publications in *Good Clinical Practice J.* 1996. April.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline on Structure and Content of Clinical Study Report. ICH Steering Committee, 30 November 1995.
- ICH Topic E 2 A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95). Adopted by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit.
- Idanpaan-Heikkila J.E. WHO and global harmonization – is it a dream come true? // *Good Clinical Practice J.* 1998. September–October. P. 11–14.
- Irvine K. Monitor burnout. Pt. 2. Burnout prevention and treatment // *Applied Clinical Trials.* 1998. May. P. 32–38.
- Irvine K., Nuttall B., Cain L. Monitor burnout. Pt. 1. Survey reveals stressors // *Applied Clinical Trials.* 1998. April. P. 48–55.
- Jenkins C. A question of consent // *Good Clinical Practice J.* 1996. November–December. P. 7–10.
- Jenkins C. Medical Research Ethics Committees in the UK: their needs and expectations // *Good Clinical Practice J.* 1994. March–April. P. 22–24.
- Kauffman R. Scientific issues in biomedical research with children // *Children as Research Subjects: Science, Ethics, and Law* / Ed. by Grodin M.A., Glantz L.H. N.Y.: Oxford University Press, 1994. P. 29–45.

- Kirby L. Total quality management at investigative sites // *Applied Clinical Trials*. 1996. July. P. 20–24.
- Kline S.S., MacArthur R.D. Ten lessons for tribulation-free trials // *Applied Clinical Trials*. 1995. April. P. 54–60.
- Korteweg M., Meyer Ph. Total quality management in clinical trials // *Applied Clinical Trials*. 1994. March. P. 80–85.
- Levine R.J. The apparent incompatibility between informed consent and placebo-controlled clinical trials // *Clin. Pharmacol. Therapeutics*. 1987. V. 42. № 3. P. 247–249.
- Lightfoot C.D. A bright future for R&D // *Applied Clinical Trials*. 1999. May. P. 67–73.
- Lind J. *A Treatise of the Scurvy*. Edinburgh: Sands Murray & Cohran, 1753.
- Linder-Ciccolunghi Sh. Source document retention: results of international posttrial clinical trial center audits // *Applied Clinical Trials*. 1995. November. P. 36–38.
- Lisook A.B. FDA Audits of clinical studies: policy and procedure // *J. Clin. Pharmacology*. 1990. V. 30. P. 296–302
- Mackintosh D.R. Quality assurance of data management and statistical analysis // *Applied Clinical Trials*. 1994. June. P. 40–50.
- Mackintosh D.R., Molloy V.J., Petty M.D. Identifying and documenting adverse events at clinical study sites // *Applied Clinical Trials*. 2002. May. P. 52–62.
- Magill P. GCP and the Investigator // *Good Clinical Practice J*. 1996. January–February. P. 25–27.
- Mayo S.W. Consulting is an art // *Applied Clinical Trials*. 1998. July. P. 34–37.
- Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis // *British Medical J*. 1948. № 2. P. 769–782.
- Meijer P., Geelen F. European survey on GCP // *Good Clinical Practice J*. 1996. November–December. P. 23–25.
- Mentzner W.C. Blood and forming tissues // *Rudolph's Pediatrics*. 20th ed. / Ed. by Rudolf A.M., Hoffman J.I.E., Rudolph C.D. Stanford (CT): Appleton & Lange, 1996. P. 1169–1170.
- Meyer L.A. Subjects' rights // *Applied Clinical Trials*. 1997. May. P. 50–52.
- Midlander J.H. Where do all the drugs come from? // *Clinical Researcher*. 2001. January. P. 28–33.
- Monitors... did you know? // *Good Clinical Practice J*. 1995. January–February. P. 27.
- Monti K.L. Save time and money through data management // *Applied Clinical Trials*. 2001. October. P. 1–5.
- Morgan D.D.V. Statistical thinking in clinical trials. Pt. 1. Demystifying statistics // *Applied Clinical Trials*. 1999. February. P. 32–34.
- Myshko D., Sears L.A. Their Growth has Just Begun. R&D Directions, September/October 1997. P. 23.
- News and Views // *Good Clinical Practice J*. 1996. September–October. P. 30.
- Nick C.J. Good distribution practice. Pt. 1. Importation and receipt // *Good Clinical Practice J*. 1996. March–April. P. 4–8.
- Noferi J.F., Worden D.E. Auditing electronic data in clinical research // *Applied Clinical Trials*. 2001. May. P. 45–47.
- Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products. CPMP/EWP/462/95.
- O'Donnel P. The emerging role of statisticians in clinical trials // *Applied Clinical Trials*. 1995. June. P. 48–52.
- O'Shea K. Interactive voice response technology as a management tool for clinical trials // *Applied Clinical Trials*. 1998. February. P. 30–34.
- Olson C., Neepser S. *Why Clinical Trials Fail*. Brookwood Medical Publications, 1997.
- Pediatric Studies of Drugs. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997: House Report 1411, Section 505A. 105th Congress (1997).
- Pharma 2005: An Industrial Revolution in R&D. Pricewaterhouse-Coopers LLP. N.Y., 1998.
- Pharmacogenomics: reshaping the future of drug development // *CenterWatch*. 1998. 1 May. P. 1.
- Pocock S.J. *Clinical Trials. A Practical Approach*. N.Y.: John Wiley & Sons, 1997.
- Powers B. Prequalification visit can streamline CRO selection // *Applied Clinical Trials*. 2001. March. P. 1–4.

- Putting It All Together: The 5th International Conference on Harmonization, November 2000. Meeting Report // *Clinical Researcher*. 2001. January. P. 12.
- Rabin J.M., McNett J., Badlani G.H. A computerized voiding diary // *J. Reproductive Medicine*. 1996. V. 41. P. 801–806.
- Raich P. Improving the Readability of an Informed Consent Statement. The ECOG Low Literacy Project. Denver (CO): AMC Cancer Center, 1994.
- Ranson P. Consent: The legal aspects // *Good Clinical Practice J.* 1994. May–June. P. 24–25.
- Ranson P. Ethics approval: the legal aspects // *Good Clinical Practice J.* 1994. March–April. P. 10–11.
- Regulations Requiring Manufacturers to Assess the Safety and Effectiveness of New Drugs and Biological Products in Pediatric Patients: Final Rule. Federal Register 1998: 21 CFR Parts 201, 312, 314 and 601.
- Roberts I. Will microeconomics shape the contract research industry? // *Applied Clinical Trials*. 1994. November. P. 66–72.
- Rosenberg R.M., Jordan D.J. How to save a failing clinical trial // *Good Clinical Practice J.* 1998. July–August. P. 16–18.
- Sashkin M., Kiser K.J. Putting Total Quality Management to Work. San Francisco: Berett-Koehler, 1993.
- Schaub W. Comparing outsourcing costs: when is analysis useful? When is absurd? // *Applied Clinical Trials*. 2000. June. P. 56–60.
- Schlander M. A strategic role for CROs // *Applied Clinical Trials*. 1994. September. P. 56–64.
- Schultz K.F., Chalmers I., Altman D.G. et al. The methodologic quality of randomisation as assessed from reports of trials in specialist and general medical journals // *Online Journal Clinical Trials*. 1995 (doc. № 197). *Scrip Magazine*. 1995. July/August. P. 28–32.
- Senerchia C., Renaud B., Bleicher P. Data trend analysis (detecting fraud in clinical trials) // *Applied Clinical Trials*. 2001. May. P. 1–6.
- Senn S.J. Crossover at the crossroads // *Applied Clinical Trials*. 1995. April. P. 24–31.
- Senn S.J. Falsification and clinical trials // *Statistics in Medicine*. 1991. № 10. P. 1679–1692.
- Sietsema W.K. Best practices for site start-up and subject enrollment // *Applied Clinical Trials*. 1999. September. P. 58–66.
- Spilker B. Guide to Clinical Trials. N.Y.: Raven Press, 1992.
- Spilker B., Cramer J.A. Patient Recruitment in Clinical Trials. N.Y.: Raven Press, 1992.
- Spruill S.E., Wilder L.A., Colven C.E. Selecting a CRO to speed the product to market // *Scrip Magazine*. 1996. July/August. P. 18–19.
- Statistical Principles for Clinical Trials. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 5 February 1998 by the ICH Steering Committee.
- Steinert B.W. Glossary: informed consent // *Applied Clinical Trials*. 1997. May. P. 71–73.
- Stryker J. Tuskegee's long arm still touches a nerve // *The New York Times*. 1997. April 13, Sunday.
- Taylor K.M., Kelner M. Informed consent: the physician's perspective // *Soc. Sci. Med.* 1987. V. 24. P. 135–143.
- The CRO of the future // *Scrip Magazine*. 1996. July/August. P. 42–44.
- Tiplady B., Crompton G.K., Dewar M.H. et al. The use of electronic diaries in respiratory studies // *Drug Information J.* 1997. V. 31. P. 759–764.
- Titus S.L., Keane M.A. Do you understand?: an ethical assessment of researchers' description of the consenting process // *J. Clinical Ethics*. 1996. V. 7. № 1. P. 60–68.
- Touw D.J., Linszen-Schuurmans C.D., van Loenen A.C. Study medication handling // *Applied Clinical Trials*. 1999. October. P. 50–53.
- Viewpoint: Deviation or Violation? // *Good Clinical Practice J.* 1996. April. P. 33.
- Waggoner W.C., Mayo D.M. Who understands? A survey of 25 words or phrases commonly used in proposed clinical research consent forms // *IRB: A Review of Human Subjects Research*. 1995. V. 15. № 1. P. 6–9.
- Waggoner W.C., Mayo D.M. Who understands? II: a survey of 27 words or phrases commonly used in proposed clinical research

-
- consent forms // IRB: A Review of Human Subjects Research. 1996. V. 18. № 3. P. 8–10.
- Ward Ph. Europe Takes Tentative Steps to Combat Fraud // Applied Clinical Trials. 1995. September. P. 36–42.
- Wechsler J. Clinical trials and safety // Applied Clinical Trials. 1999. April. P. 28–34.
- Wechsler J. Fraud, abuse and consent // Applied Clinical Trials. 2002. May. P. 28–32.
- Wechsler J. Human subject research captures worldwide attention // Applied Clinical Trials. 1997. May. P. 22–28.
- Wechsler J. Science, pediatric studies, and surrogates // Applied Clinical Trials. 1999. June. P. 28–33.
- Wechsler J. Spotlight on drug safety // Applied Clinical Trials. 1998. September. P. 26–31.
- Weinreb J.A. A research-based approach to patient-focused subject recruitment // Applied Clinical Trials. 1998. November. P. 56–62.
- White Paper on Future Trends: Faster Time to Market, (ACRP Washington, DC, 1998) // Applied Clinical Trials. 1998. April. P. 56–68.
- WHO Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. Division of Drug Management and Policies, World Health Organization. Draft 08.09.92.
- Wight L.J., VanderBurg M.J. Are CROs getting too big? // Applied Clinical Trials. 1997. June. P. 86–87.
- Wilson D. Spending less, achieving more – an integrated approach to R&D // Scrip Magazine. 1996. July/August. P. 34–36.
- Wooding W.M. Planning Pharmaceutical Clinical Trials. Basic Statistical Principles. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc., 1994.
- Woodward R.S. Becoming a good and valued CRO client leads to successful outsourcing // Applied Clinical Trials. 1998. June. P. 76–82.
- Woodward R.S. Choosing a Contract Research Organization: Evaluating the Level of Client Service // Applied Clinical Trials. 1997. June. P. 66–72.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983; 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989; 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996; and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.
- Wyse R.K.H., Hughes R.G. Pharmaceutical Contract Research in 1990s (Review). 1994.
- Zanecchia D. Writing readable informed consent forms // Applied Clinical Trials. 1992. April. P. 52–62.
- Zehrer C. Creating effective data collection forms // Applied Clinical Trials. 1994. December. P. 28–31.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Анализ 127–128, 135–140

- «все включенные пациенты» 127, 136, 137
- непараметрические методы 138, 139
- параметрические методы 139
- «по протоколу» 128, 136
- статистический 32, 38, 136, 138–140, **183**

Архивирование 85–87, **163**

Аудит 121–124, **158**

- внешний 123, **166**
- внутренний 122–123, **169**
- находки 124
- системный 121–122, 123, **185**

Брошюра исследователя 44, 101–102, **170**

Вводный период 18–19, 53, 165, **181**

Влияние предшествующей терапии 18, 19, **159**

Гармонизация правил клинических исследований 10–11

Гипотеза 30–32, **168**

- альтернативная 32, 168
- двусторонняя 32
- нулевая 31–32, **173**
- односторонняя 32

Данные

- ввод в исследовательском центре (удаленный ввод) 144–147, **180**
- двойной ввод 133–134, **164**
- замещение 137–138
- качественные 29, 138, **159**
- кодирование 75, 135, **161**
- количественные 29, 138, **169**
- компьютерная (электронная) база 133, 134, 145, 147, **163**
- контроль качества 112–113, 135
- номинальные 29
- объективные 30, **173**
- преобразование 135
- проверка 134–135, **186**
- прямой ввод 145–146
- субъективные 30, **184**
- тип распределения 139
- упорядоченные 29
- фальсифицированные 130–132
 - – измененные 130
 - – пропущенные 130, 135, 137–138, **172**
 - – сфабрикованные 130

- Дети 56, 149–152
- возрастные группы 150
 - группы риска 151
 - информированное согласие 56–57, 150
- Дизайн 15–19, 35, 61, 181
- Дневник пациента 83, 84, **164**
- электронный 146–147
- Доброволец 13–14, 158, 176, **187**
- Доступ 50, 63
- ограниченный 103–104
 - прямой 63, **164**
- Индивидуальная регистрационная карта 71–79, 84, 144–145, **159**
- исправления 78
- Инспекция 125, 130, **169**
- Информация для пациента 44, 49, 50–51, 52, 55, 165, **175**
- Информированное согласие 44, 45, 49–59, 155, 165, **168–169**
- Исследователь 66, 67, 77, **170**
- «Исследовательская сеть» 155
- Исследовательский вопрос 27, 28
- Исследуемый препарат 99–106, **170**
- возврат 100, 105–106
 - распределение пациентам 22–23, 36–37, 101, 102, 105, 176
 - учет 99–106, **165**
 - хранение 102, 103–104, **183**
- Исход 28–30, **174**
- Исходные документы – см. Первичные документы
- Клиническая значимость 30, 91, **160**
- Клиническое исследование 7, **160–161**
- аудит 122, 123, 124, **158**
 - базовое 14, 25, 31, 123, **177**
 - контролируемое 17, **162**
 - несравнительное 17, **173**
 - нетерапевтическое 14, 58, **173**
 - описательное 31
 - параллельное 17–19, 35, 38, **174**
 - перекрестное 17–19, 35, **162–163**
 - пилотное 14, 31, 39, **177**
 - послерегистрационное наблюдение 15, 176, **177**
 - продленное 16–17
 - проспективное 9, 16, 20, **178**
 - ретроспективное 9, 16, **180**
 - сбалансированное 22, **158**
 - слепое (маскированное) 21, 22, 37, **158**
 - сравнительное 17, 19, 20, 32, 38, **161**
 - условия остановки (прекращения) 35
- Комплаентность 100, 105, 137, **161**
- Конечная точка 29
- «мягкие» 30
 - «твердые» 30
- Контрактная исследовательская организация 117, 118–120, **162**
- Контроль качества исследования 12, 121–125, 135, **179**
- Критерии отбора пациентов 32–34
- Метод латинских квадратов 19, **170**
- Монитор 107–115, **172**
- Мониторинг 122, **172**
- Мощность исследования 39, **177**
- Наблюдательный совет учреждения 42, **169**

- Набор пациентов 110, 153–156, **175**
– конкурентный 156
- Нарушения протокола 67–69, 127–129, **178**
- Нежелательная лекарственная реакция 20, 89, 90, 94, **157**
– неожиданная 46, 94, **186**
- Нежелательное явление 20, 21, 89–93, 95–98, **157**
– неожиданное 94, 96
– серьезное 92–93, **181–182**
- Обработка данных 133–141, 144, 145, 146, **163**
- «Общее правило» 42
- «Обычное лечение» 19
- Отклонение от протокола 67–69, 113, 127–129, **178**
- Отмывочный период 18, 19, **187**
- Отчет о результатах исследования 140–141, **161**
- Ошибка 65, 68, 128, 129, **165**
– второго рода 38, 39, **186**
– первого рода 38, 39, 139, **186**
- Педиатрия – см. Дети
- Первичные документы 77, 79, 81–87, 111, **182**
- Переменная интереса 27–29, 38–39
- Период отмывания – см. Отмывочный период
- Плацебо 20, 53, 99, 157, 161, 162, **177**
- Побочный эффект 89, 94, 97, **181**
- Полный перекрестный дизайн – см. Метод латинских квадратов
- «Поперечный срез» 16, **163**
- Популяция 27, 128, 137
– исследуемая 37, 164, 178
– целевая 27, 32–34, 37
- Предсказывающая переменная 29
- Протокол 61–69, 127–129, **178**
- Рабочая тетрадь 71, **187**
- Размер выборки 37–38
- Рандомизация 22–24, 36–37, **179**
– интерактивная голосовая 102, 143–144
– центральная 23
- Систематическая ошибка – см.
- Смещение
- Смещение 36, **158**
- Спонсор 49, 51, 52, 61, 65, 68, 72, 85, 86, 99, 104, 105, 106, 107, 118, 122, **182**
- Стандартные (операционные) процедуры 103, 109, 121–122, 131, **183**
– этического комитета 43, 46
- Статистическая значимость 31, 39, 182
- Стратификация 23–24, **183–184**
- Упаковка (исследуемого препарата) 100–102, 158–159, 175, **186**
– вторичная 101
– первичная 101
- Уязвимые субъекты 43, 44, 45, 150, **187**
- Фазы клинических исследований 13–15, 22, 99, **176–177**
- Феномен интереса 27–28
- Хельсинкская декларация 10, 12, 41, 63
- Цель исследования 13, 14, 15, 27–30, 31, **157**
- Этический комитет 41–47, 52, 58, 64, 69, 96, 104, 122, 124, 125, 129, 156, 159, **164**, 166, 179
- «Эффект переноса» – см. Влияние предшествующей терапии
- Bias – см. Смещение
- Carryover effect – см. Влияние предшествующей терапии

Cross-sectional – см. «Поперечный срез»

Endpoint – см. Конечная точка

Findings – см. Аудит, находки

Good Clinical Practice (GCP) 9–12, 41, 42–43, 56, 61, 78, 107, 109, 121, 125, **167**

Intent-to-treat – см. Анализ, «все включенные пациенты»

Outcome – см. Исход

Per-protocol – см. Анализ, «по протоколу»

Pivotal trial/study – см. Клиническое исследование, базовое

Postmarketing surveillance – см. Клиническое исследование, послерегистрационное наблюдение

Run in period – см. Вводный период

Site Management Organization (SMO) 155

Site network – см. «Исследовательская сеть»

Stopping rules – см. Клиническое исследование, условия остановки

Usual care – см. «Обычное лечение»

Washout period – см. Отмывочный период

Worksheet – см. Рабочая тетрадь

Справочное медицинское издание

Олег Геннадьевич Мелихов

Клинические исследования

3-е издание, дополненное

Редактор Н.Л. Хлебов
Корректор Х.В. Вольгерьянц
Верстка Г.В. Гребенчук
Дизайн Н.Ю. Милосердова

ООО «Издательство «Атмосфера»,
101485 Москва, ул. Селезневская, д. 11а
тел./факс: (499) 973-14-16
Лицензия ИД № 06062 от 16.10.2001 г.

Подписано к печати 25.10.2007 г.

Формат 70 × 100 ¹/₁₆

Печать офсетная

Печ. л. 12,5

Тираж 1000 экз.

Заказ № 2844

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»
105005, Москва, ул. Фридриха Энгельса, 46

ISBN 978-5-902123-24-8



9 785902 123248