АТМОСФЕРА

**КЛИНИЧЕСКИЕ**

**ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Atmosphere*

*О.Г. М~~е~~лихо~~в~~*

**Клинические исследования**

*3е издание, дополненное*

Издательство «АТМОСФЕРА»

Москва

2013

ББК 56.6124

М47

УДК 616073.75+616.316

**Мелихов О.Г.**

М47 Клинические исследования. 3е изд., доп. — М.: Издательство «Атмосфера», 2013. — 200 с.

**ISBN 9785902123248**

В монографии достаточно полно и вместе с тем популярно изложе ны основные теоретические и практические аспекты клинических ис следований. Клиническое исследование – это изучение безопасности и эффективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодина мических свойств, побочных эффектов и других особенностей действия на организм. Задача всех имеющих отношение к этому процессу спе циалистов – минимизировать риск, которому подвергаются участвую щие в исследованиях пациенты, и получить безупречные научные дан ные о свойствах нового лекарственного средства.

Рассмотрены история, фазы и виды клинических исследований, во просы планирования, проведения и контроля качества. Особое внима ние 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 но вых лекарственных средств.

ISBN 9785902123248 © О.Г. Мелихов, 2013 г.

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

Список сокращений ........................................................................................6

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

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 про дуктов и лекарств)

GCP – Good Clinical Practice (Правила проведения клинических ис следований)

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 прави ла проведения клинических исследований)

IRB – Institutional Review Board (наблюдательный совет учреждения) RDE – Remote Data Entry (система удаленного ввода данных)

WHO – World Health Organization (Всемирная Организация Здраво охранения – ВОЗ)

**6**

При создании лекарственного средства, к сожалению, не обойтись без научных исследований, в которых человек выступает в качестве субъектаиспытуемого. Это связано с тем, что достоверно предсказать действие новой субстанции на челове ческий организм на основании экспериментов на животных невозможно. Фармако кинетика у человека отличается от фармакокинетики даже у приматов. Смоделиро вать патологические состояния у животных для изучения фармакодинамики труд но, а иногда и невозможно – например, когда речь идет о психиатрических заболе ваниях. 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 до казывали 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 выяв ления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинами ческих свойств, побочных эффектов и/или для изучения его всасывания, распреде ления, биотрансформации и выведения. Термины «клиническое испытание» и «кли ническое исследование» являются синонимами. Врачи, проводящие клинические исследования, должны постоянно помнить о двух принципиальных моментах:

**1**

**ИСТОРИЯ**

**КЛИНИЧЕСКИХ**

**ИССЛЕДОВАНИЙ**

а) данные, собираемые в ходе исследования, должны быть достоверными, т.е. точ но отражать сделанные врачом наблюдения, и б) методы получения этих данных не должны подвергать излишнему риску участвующих в исследовании пациентов, че ловеческие права которых необходимо строго соблюдать.

# Как начинались клинические исследования

На самых ранних этапах своего существования человечество применяло для ле чения ряд простых, инстинктивных действий, характерных также для поведения высших животных. Одни действия приносили первобытному человеку пользу и об легчали 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. Накоплен ная информация передавалась из поколения в поколение, а число используемых лечебных действий постоянно росло.

В дальнейшем от простого наблюдения человек перешел к направленному поис ку новых, более эффективных методов лечения путем постановки бесчисленного ко личества проб и экспериментов. Однако проведение таких экспериментов не осно вывалось на теоретических знаниях, поэтому медицину этого периода называют эм пирической. 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 клиничес ких испытаний, как нравственного, так и научного характера. Еще в древности считалось необходимым, чтобы при испытании лекарств на осужденных преступни ках от них было получено согласие.

Долгое время соблюдение этических норм оставалось на совести врачей и не было определено официальными законами. Даже в ХХ столетии имело место нема ло негуманных исследований, которые дали повод называть такие клинические ис пытания «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 про ведение в штате Джорджия исследования естественного течения нелеченного си филиса 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 зна ли о том, что являются участниками клинических испытаний. Их жизнь и безопас ность подвергались излишнему риску. В современном цивилизованном мире, где правам человека уделяется столь большое внимание, такая ситуация не могла дол го существовать.

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

Введенные в клиническую практику в 1935 г. сульфаниламидные препараты ста ли первыми эффективными средствами в борьбе с инфекциями. В 1937 г. компания M.E. Massengill решила выпустить жидкую форму сульфаниламида для детей. По скольку сульфаниламид плохо растворим в обычных растворителях, с этой целью были опробованы различные вещества, из которых наиболее подходящим пока зался диэтиленгликоль. Было начато производство лекарственной формы, в состав которой входили препарат, растворитель, вода и вкусовые добавки. Изучения ток сичности 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 орга низован поиск покупателей по адресам на рецептах. В кратчайшие сроки препарат был изъят из продажи, однако тот, который уже был продан, унес жизни 107 чело век, 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 Аме рики без разрешения FDA. Этот закон действует до настоящего времени.

Поводом к разработке всеобъемлющих правил проведения клинических иссле дований послужила катастрофа с талидомидом, разыгравшаяся в 1959–1961 гг. Вначале в ФРГ, а затем в некоторых других странах возникла вспышка фокомелии («тюленьи конечности») – массовое рождение детей с врожденной аномалией раз вития. У лиц с фокомелией – от латинского корня foka или foca (тюлень) и слова melos (конечность) – отмечаются дефекты трубчатых костей конечностей и форми руются нормальные или рудиментарные кисти и стопы, но расположенные близко к туловищу, как у тюленей. Одновременно могут отмечаться и другие пороки разви тия. 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 рождени ем детей с аномалиями развития, но эти данные показались недостаточно убеди тельными. Были организованы проспективные наблюдения в женских консультаци ях за беременными, принимавшими талидомид, которые подтвердили, что новое средство стало причиной самой страшной трагедии в истории современной лекар ственной терапии. Многие дети, рожденные с фокомелией, умерли, но часть про должает жить с деформациями конечностей, глаз, ушных раковин, сердца и т.д. В ФРГ было зарегистрировано 10000 детей с деформациями конечностей, из кото рых 5000 выжили. Всего в мире насчитывается около 10000 таких больных.

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

Катастрофа с талидомидом заставила и общественность, и правительства по нять, что производство и применение лекарственных средств должны находиться под строгим государственным контролем. Изучение эффективности и безопасно сти новых лекарств должно проходить стандартизованно и беспристрастно, а вы воды должны основываться на объективных наблюдениях, а не на личном мнении отдельных, пусть даже ведущих в своей области специалистов. Но и сама про цедура клинических исследований должна носить гуманный характер, права и ин тересы пациентов – субъектов клинического испытания должны быть надежно за щищены.

***История клинических исследований***

Талидомид стал жутким уроком для человечества, заставившим постоянно ду мать о проблемах создания новых лекарственных средств, их апробации и приме нения. В 1962 г. в США под эгидой FDA был разработан и принят закон, непосред ственно определяющий правила проведения клинических испытаний медицинских препаратов (Drug Amendment Act). В течение 60х 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 лекарст венных препаратов и принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицин ской ассоциации (ВМА) сформировались и были закреплены в виде законов прави ла проведения клинических исследований (первая редакция Хельсинкской декла рации 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 сторо ну. 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 полу чены в результате клинических исследований, которые должны были проводиться в соответствии с национальными требованиями, установленными официальными ин станциями конкретной страны. Такая ситуация приводила к тому, что фармацевтиче ские компании должны были повторять одни и те же исследования во многих странах. Современный большой клинический исследовательский проект может стоить милли оны, 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. Затра ченные 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 совре менное эффективное лекарство иногда с задержкой на год или два. Учитывая, что некоторые лекарственные средства совершают переворот в лечении того или ино го заболевания, многим людям можно было бы в течение этого времени спасти здоровье и жизни. Поэтому разные страны начали процесс гармонизации и сбли жения 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 услови ем проведения исследований в странах Содружества соблюдение единых евро пейских 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 осе нью 1991 г. в Брюсселе встретились представители США, Европейского экономи ческого сообщества и Японии. Целью этого совещания, которое впоследствии бы ло названо 1й Международной конференцией по гармонизации (ICH1), было со здание 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 – Министерст ва 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 (ICH1, 1991) подобные совещания состоя лись в Орландо, США (ICH2, 1993 г.), Йокогаме, Япония (ICH3, 1995 г.). Наконец 1 мая 1996 г. международная экспертная рабочая группа закончила работу над еди ным документом. В письме, распространенном 20 июня 1996 г. от имени эксперт ной 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 про цесса 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 4я (Брюссель, 1997 г.) и 5я (СанДиего, 2000 г.) конференции по гармонизации. В кон це 2000 г. основные положения ICH GCP были зафиксированы в Директиве Евро пейского Союза, имеющей силу закона в странах Западной Европы. В течение это го 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 регулирова нию и метрологии 27 сентября 2005 г. национальный стандарт Российской Федера ции «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 523792005) представляет собой почти дословный перевод международных гармонизированных правил клиничес ких 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;

***История клинических исследований***

❑ спонсор;

❑ протокол клинического испытания и поправки к нему;

❑ брошюра исследователя;

❑ основные документы для проведения клинического испытания.

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

Достоверность получаемых данных гарантируется четким разделением обязан ностей 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. Защи та прав субъектов исследования в ICH GCP базируется на принципах, изложенных в Хельсинкской декларации ВМА (принята на 18й Ассамблее ВМА в Хельсинки в июне 1964 г., последняя редакция принята на 59й Ассамблее в Сеуле в 2008 г.). Деклара ция требует соблюдения прав личности в ходе клинического испытания, наблюде ния 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 международ ных 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 ис! следования начинаются у добровольцев, в роли которых выступают взрослые здо! ровые мужчины. Главная цель исследований I фазы – решить, стоит ли продолжать работу над новым препаратом, и, если удастся, установить дозы, которые впослед! ствии 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 фармакодина! мического 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 фа! за испытаний. Все фармакокинетические исследования, включая исследования био!

эквивалентности, относят к I фазе.

**2**

**ФАЗЫ И ВИДЫ**

**КЛИНИЧЕСКИХ**

**ИССЛЕДОВАНИЙ**

В ходе I фазы исследуются:

1. безопасность, переносимость, фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика

(ФД) одной дозы (в том числе определение максимально переносимой дозы);

1. безопасность, переносимость, ФК и ФД множественных доз;
2. биодоступность;
3. пропорциональная ФК и ФД одной дозы и множественных доз при различных путях введения;
4. метаболизм лекарственного средства и его взаимосвязь с массой тела;
5. влияние возраста, пола, пищи, функции печени и почек на ФК и ФД одной до!

зы и множественных доз;

1. лекарственные взаимодействия.

Исследования I фазы имеют общие особенности:

1. проходят с участием небольшого числа добровольцев, обычно в одно исследо! вание 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 ме! дицинским персоналом; обычно добровольцы находятся под круглосуточ! ным наблюдением.

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

## Фаза IIa

Это первый опыт применения у пациентов с заболеванием, для лечения которо! го 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 убедить! ся в активности исследуемого вещества для лечения конкретного заболевания, оценить краткосрочную безопасность, правильно установить популяцию пациен! тов, режим дозирования, выяснить зависимость эффекта от дозы, определить кри! терии оценки эффективности и т.д. Исследования проводятся с участием ограни! ченного числа пациентов (100–300), за которыми осуществляется тщательное на! блюдение, иногда в условиях стационара.

## Фаза IIb

Более обширные исследования у пациентов с заболеванием, которое является основным предполагаемым показанием к назначению нового лекарственного сред! ства (для лечения, диагностики или профилактики). Главная цель – привести убеди! тельные доказательства эффективности и безопасности нового препарата. Резуль! таты 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 со! здании нового лекарства.

## Фаза III

Многоцентровые испытания с участием больших и, по возможности, разнооб! разных групп пациентов (в среднем 1000–3000 человек). В последнее время по! явился термин «мегаисследования» (megatrials), в которых может принимать уча! стие свыше 10000 пациентов. Исследования III фазы проводятся с целью получить дополнительные данные о безопасности и эффективности различных форм пре! парата. В ходе III фазы исследуются характер и профиль наиболее частых нежела! тельных 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 клиничес! ких испытаниях III фазы, являются основой для создания инструкции по примене! нию препарата и важным фактором для принятия официальными инстанциями ре! шения 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 офици! альные инстанции до момента регистрации и получения разрешения на медицин! ское применение. Такие исследования проводятся для того, чтобы получить неко! торые дополнительные сведения о препарате, оценить качество жизни, перспекти! вы 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 ле! карственных формах и дозах, проследить длительное применение у разных групп пациентов и при наличии факторов риска и т.д. и, таким образом, более полно оце! нить всю стратегию применения лекарственного средства. Так как в исследовани! ях принимает участие большое число пациентов, это позволяет выявить ранее не! известные и редко встречающиеся нежелательные явления. Испытания IV фазы требуют соблюдения тех же условий, что и для предрегистрационных исследова!

ний (как минимум наличия протокола).

Существует понятие послерегистрационного (постмаркетингового) наблюде! ния (postmarketing surveillance). Эти так называемые неинтервенционные исследо! вания проходят в условиях, максимально близких к условиям обычной медицин! ской практики. Изучаемое лекарственное средство назначается врачом в соответ! ствии 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 наблю! дать в рамках научного проекта.

Клинические испытания, которые проводятся после регистрации препарата, но в которых изучаются новые незарегистрированные показания или методы на! значения 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 преиму! ществ перед другими, все зависит от задач конкретного исследования. Правиль! ный выбор дизайна определяет успех всего клинического испытания.

## Наблюдение и эксперимент

В исследовании!наблюдении (observational studies) исследователь не вмешива! ется 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 час! тота 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 анализиру! ет результаты. Большинство клинических испытаний относится к эксперименталь! ным исследованиям.

## Ретроспективные (retrospective) и проспективные (prospective) исследования

В ретроспективных исследованиях оцениваются события, которые уже про! изошли. Например, выбираются истории болезни пациентов, перенесших ин! фаркт, затем выделяются группы получавших и не получавших какой!либо пре! парат в раннем периоде после инфаркта и анализируется смертность в той и дру! гой группе.

В проспективных исследованиях вначале составляется план исследования и определяется порядок сбора и обработки данных, и только после этого проводит! ся исследование и анализируются наступающие события. Например, принимается решение отбирать подходящих больных с инфарктом миокарда и части из них на! значать новый препарат, а затем сравнить смертность между группами, получав!

шими и не получавшими лечение.

Почти все клинические исследования, проходящие в настоящее время, являют! ся проспективными исследованиями. Ретроспективное исследование должно про! водиться только если по каким!либо причинам невозможно провести проспектив! ное. Это связано с тем, что слишком много факторов может негативно повлиять на достоверность результатов ретроспективного исследования: отсутствие система! тизированного, заранее спланированного подхода к распределению пациентов между группами; возможность того, что исход в каждом конкретном случае мог за! висеть от дополнительных факторов, о которых уже невозможно узнать или кото! рые невозможно проанализировать ретроспективно; очень трудно проверить, кор! ректно ли выполнялись в свое время необходимые обследования и измерения у данного пациента и т.д. Поэтому, несмотря на большую стоимость, продолжитель! ность и сложность, исследования должны быть проспективными – это плата за до! стоверность и качество получаемых данных.

## Исследования методом «поперечного среза» (crosssectional 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 од!

нократно 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 ис! следование (Framingham study).

## Несравнительные (noncomparative) и сравнительные (comparative) исследования

В несравнительных клинических испытаниях исследуемое лечение ни с чем не сравнивается. При этом либо используются методы описательной статистики, кон! статирующие наблюдения (например, «в конце лечения исследуемым препаратом снижение артериального давления до нормальных величин произошло у *X* пациен! тов из общего числа *Y* включенных в исследование, что составляет *Z*% от *Y*), либо анализируется динамика какого!либо критерия в одной группе пациентов (напри! мер, «в начале лечения исследуемым препаратом среднее значение диастоличес! кого 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 смыс! ле это исследования, проводимые в точном соответствии с тщательно спланиро!

ванным протоколом и под контролем монитора, ЭК и официальных инстанций.

В контексте этой главы большее значение имеет другое, «узкое» значение, в со! ответствии с которым исследование называют контролируемым, когда исследуе! мый 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 переноси! мость 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 антигипертензив! ное 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 иссле! дуемого препарата увеличивается.

Для исследований с участием двух групп пациентов наиболее распространены параллельный и перекрестный виды дизайна. В параллельном (parallel) исследо! вании 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 пре!

парат 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 наруше! ниям 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 ста! бильным длительным течением заболевания, так как их состояние должно быть примерно одинаковым перед началом обоих периодов лечения;
4. при параллельном исследовании отсутствует влияние предшествующей те! рапии (carryover effect), т.е. когда лечение первым препаратом влияет на ре!

зультаты лечения вторым препаратом.

Недостатки параллельного дизайна по сравнению с перекрестным:

1. для проведения параллельного исследования требуется большее число па! циентов, чем для перекрестного;
2. параллельный дизайн предполагает боE льшую вариабельность данных, так как разные пациенты получают разную терапию, а при перекрестном один и тот же пациент получает оба вида лечения. Для уменьшения влияния пред! шествующей терапии в перекрестных исследованиях между периодами ле! чения 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 из! бежать возможных лекарственных взаимодействий между исследуемыми препаратами. Иногда отмывочный период бывает в начале исследования, чтобы максимально уменьшить эффекты предшествующего лечения, и, ре! же, в конце исследования. Отмывочный период в конце исследования вво! дится 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» со! ответствует 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 исследо!

вании;

1. получать активную терапию; при завершении вводного периода в зависимо! сти от результатов терапии принимается решение о распределении пациен! та 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 A | Препарат B | Препарат C | Препарат D |
| II | Препарат B | Препарат D | Препарат A | Препарат C |
| III | Препарат C | Препарат A | Препарат D | Препарат B |
| IV | Препарат D | Препарат C | Препарат B | Препарат A |

исследуемого препарата, другая – более высокую либо комбинацию с дру!

гим препаратом, а третья – более низкую.

Отмывочные и вводные периоды, особенно при перекрестном дизайне, значи! тельно удлиняют сроки проведения исследования, но в то же время они необходи! мы по причинам, описанным выше. Возможность применения не только при ста! бильно текущих заболеваниях, отсутствие влияния предшествующей терапии и, что крайне важно в современной борьбе за рынок, быстрота выполнения являют! ся существенными преимуществами параллельных исследований. Поэтому боль! шинство проводимых в настоящее время клинических испытаний имеет парал!

лельный дизайн.

Иногда в одном исследовании могут встречаться самые разнообразные комби! нации 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 вы! ше схемами иногда используется метод латинских квадратов, который можно счи! тать 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 препа! раты (таблица).

## Контрольные группы

Группу сравнения в сравнительных клинических испытаниях называют кон!

трольной 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 су!

ществует;

1. другая доза того же препарата;
2. «обычное лечение» (usual care); это лечение строго не оговаривается прото! колом; считается, что пациенты могут получать любую общепринятую тера! пию; в этом состоит отличие от группы «другое активное лечение», где срав!

нительная 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. B. Spilker в своей фундаментальной книге «Guide to Clinical Trials» приводит пример (с. 63), когда в 44 из 56 исследований с историческим контролем ис! следуемый препарат показал свое преимущество над сравнительной тера! пией; в то же время лишь 10 из 50 рандомизированных проспективных иссле! дований это подтвердили. Еще один приведенный в этой же работе пример. Шесть различных видов лечения оценивались с использованием обоих мето! дов. Исследования с историческим контролем показали, что терапия была эффективна в 84% случаев, а проспективные рандомизированные исследо! вания тех же методов лечения продемонстрировали их эффективность лишь у 11% пациентов. Основная причина этого – невозможность полностью избе! жать субъективности при подборе исторической группы сравнения, что при! водит 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, получен! ные в группе плацебо, являются фоном, который обусловлен естественным тече! нием 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 пла! цебо:

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 препара! та 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, необ! ходимость часто посещать лечебное учреждение и т.д. – влияют на ответ ор!

ганизма пациента на проводимое лечение;

1. правильная оценка частоты возникновения нежелательных явлений. По! скольку к нежелательным явлениям относят любое неблагоприятное с меди! цинской точки зрения событие, происходящее в период клинического испы! тания, понятно, что какое!то число таких событий произойдет само собой, без связи с приемом исследуемого препарата. Предполагается, что эти «фо! новые» события происходят с одинаковой частотой в обеих группах, что поз! воляет выделить нежелательные лекарственные реакции, действительно связанные с исследуемым препаратом;
2. 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 препара! та на организм, поскольку теоретически любые изменения в состоянии паци! ента могут быть обусловлены плацебо!эффектом.

## Слепые (blind) исследования

В каждом современном клиническом испытании принимает участие большое число сторон: пациент, исследователь, вспомогательный персонал, монитор, ста! тистики, группа обработки и анализа данных. Любой из участников, невольно или преднамеренно, может исказить данные и повлиять тем самым на результаты ис! следования. 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, да! же 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 значитель! но 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 тера! пии 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 назначе! но, 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 исследо! ваниях ни врач, ни пациент, ни те, кто организует исследование и обрабатыва! ет 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 иссле! дователем и с данными, например рентгенологи, анализирующие рентгенов! ские снимки; патологоанатомы, оценивающие срезы, статистики, обсчитыва! ющие результаты и т.д.; при этом все стороны не имеют информации о типе ле! чения до завершения анализа данных. Коды, контролирующие распределение пациентов между группами, подготавливают лица, не связанные с данным ис! следованием, 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 организа! ции исследований эти термины имеют только теоретическое значение – в со! временных двойных слепых исследованиях ни пациент, ни исследователь, ни монитор, ни другие участники исследования не знают, какое лечение прини! мает пациент, до завершения обработки данных, т.е. они являются, по сути, «полными слепыми».

В ходе двойных слепых исследований в каждом исследовательском центре на! ходятся 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 поз! воляют открывать информацию для каждого больного в отдельности, не нарушая процедуру слепого исследования для других пациентов.

По причинам, описанным выше, как можно большее число исследований долж! ны быть двойными слепыми. К исключениям относятся, в частности, фармакокине! тические исследования I фазы, ранние исследования II фазы, длительные исследо! вания II и III фаз, обычно являющиеся продолжением двойных слепых исследова! ний и направленные на сбор информации о долгосрочной эффективности и отда! ленной безопасности, а также исследования, которые не могут быть двойными слепыми по этическим соображениям.

Кроме термина «слепые» (blind) cуществует имеющий то же значение термин «маскированные» (masked) исследования. В соответствии со сложившимися тра! дициями он применяется, например, при проведении клинических испытаний оф! тальмологических препаратов. Однако в русском языке термином «маскирован! ные» чаще всего обозначают исследования, в которых в двойной слепой манере сравниваются между собой различные лекарственные формы (dummy studies). На! пример, 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 внутри! мышечное средство Б, вторая – внутримышечное средство Б и плацебо, имитиру!

ющее внутривенное средство А.

Необходимость использования слепых методов можно проиллюстриро! вать тремя примерами, взятыми из той же книги Берта Спилкера (с. 18). Один из антидепрессантов испытывался при болезни Паркинсона в двух парал! лельно проходящих исследованиях, одно из которых было открытым, а дру! гое – 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 ис! следованиях 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, полу! чающих различное лечение, задача организаторов исследования правильно рас! пределить пациентов между ними. Группы должны быть эквивалентны по продол! жительности и тяжести заболевания, полу, возрасту, сопутствующим состояниям, сопутствующей терапии и т.д., тогда клиническое испытание будет сбалансирован! ным (balanced study). Если это будет не так, то сравниваемые между собой виды те! рапии будут применяться в различных по составу группах, т.е. по сути у разных по! пуляций 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, использу! ющий элементы случайности, позволяющий добиться эквивалентности групп меж! ду собой и максимально уменьшить необъективность при получении данных, назы! вается 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 меж! ду ними».

Существовало и существует множество методов «случайного» распределения препаратов между пациентами – подбрасывание монеты (орел/решка), вытаскива! ние 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 форми! рования исследуемых групп. В настоящее время единственным признанным и одо! бренным методом рандомизации является использование компьютерных кодов. Фактически, процесс собственно рандомизации в большинстве современных двойных слепых исследований выполняется далеко от исследовательского под! разделения. Специальная компьютерная программа на основании таблицы случай! ных 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 препа! рат 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 фармацевтиче! ской компании, которое отвечает за подготовку препаратов для клинических испы! таний, в соответствии с этими кодами расфасовывает препарат по одинаковым флаконам, помеченным разными номерами. Таким образом, во флаконе под номе! ром 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 со! вершенно одинаково. Первому пришедшему к нему и подходящему для участия в исследовании пациенту врач выдаст флакон 1, второму – флакон 2 и т.д. Таким об! разом произойдет случайное и неподконтрольное врачу!исследователю распреде!

ление пациентов по группам.

Иногда используется так называемая центральная рандомизация, когда про! цесс рандомизации в ходе исследования контролируется одним рандомизацион! ным 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 повторяет! ся 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 резуль! тат лечения может повлиять, перенес ли пациент в прошлом инфаркт миокарда. В таком случае пациенты вначале (до рандомизации) делятся на перенесших ин! фаркт и тех, у кого инфаркта не было. Рандомизация проводится отдельно в каж! дой такой группе и пропорционально делит каждую из этих групп (с инфарктом и без) на две группы сравнения (в общей сложности получается четыре группы), ко! торым предстоит получать разную исследуемую терапию. Таким образом, разные исследуемые препараты назначаются одинаковому количеству больных, перенес! ших и не перенесших инфаркт, что дает эквивалентность групп по этому важному критерию.

Правила Food and Drug Administration требуют, чтобы для каждого нового препа рата были проведены и успешно завершены как минимум два базовых клинических исследования (pivotal studies) его эффективности и безопасности. Помимо резуль татов этих исследований должна быть представлена и другая информация – напри мер, 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 эффектив ности и безопасности. И несмотря на огромную проделанную работу, значительное число заявок на регистрацию всетаки отклоняется. Основная причина для этого со стоит в том, что неадекватно спланированные клинические исследования, начиная от самых ранних стадий, привели к неправильной постановке задач для последую щих базовых испытаний, неадекватному выбору групп пациентов, режимов дозиро вания и т.д. Возможно, фармацевтической компании пришлось повторять некоторые исследования или не удалось четко поставить вопросы об эффективности и безопас ности, хорошо продумать дизайн клинического испытания и получить ясные ответы.

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

**3**

**ПЛАНИРОВАНИЕ**

**КЛИНИЧЕСКИХ**

**ИССЛЕДОВАНИЙ**

Здесь необходимо сделать два отступления. Вопервых, не следует забывать, что применению препарата у человека предшествует огромный массив токсиколо гических, фармакокинетических и фармакодинамических исследований на живот ных. Качество и полнота этих исследований не в меньшей степени определяют дальнейшую судьбу молекулы. Поэтому все вышесказанное о необходимости тща тельного планирования программы клинических испытаний в полной мере отно сится и к доклиническим исследованиям.

Вовторых, в этой главе мы говорим только о правильном планировании иссле дований. 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 ис следования в области медицины, совершенно не являются какимто «высшим знани ем», доступным только узкому кругу посвященных. Не нужно быть ни профессиональ ным 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 профессионаловстатистиков не обой тись – в фарминдустрии работают десятки тысяч специалистов в области медицин ской статистики, которые занимаются только планированием и анализом медико биологических исследований. Чем чаще есть возможность с ними консультировать ся, 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. Не обходимо:

1. сформулировать исследовательский вопрос (выдвинуть глобальную гипо тезу);
2. определить первичную (основную) и вторичные цели исследования;
3. определить первичную (целевую) и вторичные переменные интереса;
4. установить клинически значимое различие для первичной (целевой) пере менной;
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 объектив ности 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 сред ства, затраченные на проведение исследования, окажутся выброшенными на ветер. Никакие, даже самые изощренные, математические методы не смогут выжать отве ты на поставленные вопросы из малоинформативных и некорректных данных.

«Я взял двенадцать пациентов с цингой, находившихся на борту нашего ко рабля, 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 кварте 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 ис следований планируется и анализируется «по Линду». Как отметил главный редактор Международного журнала медицинской практики С.Е. Бащинский, «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 какойто медицинской проблемы, например «мо жет ли наркомания способствовать росту числа ВИЧинфицированных в общей по пуляции?» или «как влияет препарат А на течение гипертонической болезни?». Ис следовательский вопрос вытекает из определенной глобальной гипотезы, напри мер «наркомания способствует росту числа ВИЧинфицированных в общей популя ции» или «препарат А влияет на течение гипертонической болезни».

Хорошо поставленный исследовательский вопрос должен отвечать как мини мум трем критериям:

❑ ответ на него можно получить в принципе («то, что мы ищем, существует»);

❑ полученный ответ должен вносить определенный вклад в науку; в англоязыч ной литературе это называется пройти «so what»тест («то, что мы найдем, действительно комуто 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 исследо вания, ЭК и самому пациенту, если речь идет о клиническом испытании;

❑ исследователь располагает достаточными возможностями, ресурсами, вре менем и т.д., чтобы получить ответ («у нас хватит сил и времени это найти»).

Парадокс заключается в том, что в реальности на многие медикобиологичес кие вопросы нельзя получить исчерпывающий ответ. Можно получить полный и, при известной аккуратности, точный ответ на вопрос «какова средняя продолжи тельность госпитализации после инфаркта миокарда у пациентов кардиологичес кого отделения нашей больницы в 2006 г.?», так как вполне реально собрать необ ходимые данные для всех пациентов (для всей целевой популяции). Но чтобы ис черпывающе ответить на вопрос «как влияет препарат А на течение гипертоничес кой болезни?», исследователь должен пролечить изучаемым препаратом всех страдающих этим заболеванием, что, естественно, невозможно. К счастью, суще ствуют такие статистические методы выдвижения и проверки гипотез, использова ние которых при планировании позволяет перенести выводы, полученные у огра ниченной части субъектов исследования, на всю популяцию в целом.

Исследовательский вопрос желательно разбить на составные части или конкре тизировать. Необходимо выделить главную (основную) часть, которая позволит сформулировать основную цель исследования, а все остальные части отнести к вто ричным 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 харак теристика жизнедеятельности организма или течения заболевания (феномен инте реса) должна изучаться, чтобы получить возможность ответить на исследователь ский вопрос и достичь целей исследования. Необходимо установить, измерение каких показателей (переменных) – пульс, артериальное давление, продолжитель ность пребывания в стационаре и т.д. – позволит адекватно проанализировать фе номен интереса. Из числа выбранных переменных выделяется первичная (основ ная) целевая переменная, анализ которой должен позволить достичь основной це ли исследования. Соответственно, для вторичных целей исследования определя ются вторичные переменные интереса.

Если исследовательский вопрос – особенности течения гипертонической бо лезни, 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 абсолют ные цифры какихлибо лабораторных, инструментальных или физикальных показа телей. 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 кли нически 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 исхо ды», 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 клини ческим исследованиям. На наш взгляд, наиболее близок к нему русский термин «критерии». Для определения «surrogate variables» и «surrogate outcomes» мы бу дем использовать термины «косвенные переменные» и «косвенные критерии».

Предполагается, что определенные изменения в лабораторных или физикаль ных показателях в ходе лечения (в косвенных критериях) влияют на конкретные клинические критерии (клинически значимые исходы). Например, при исследова нии эффективности профилактики остеопороза косвенным критерием будет изме нение плотности костей, а клинически значимым – снижение частоты переломов; при изучении эффекта холестеринснижающих препаратов косвенный критерий – снижение уровня холестерина крови, клинически значимый – снижение смертнос ти и заболеваемости инфарктом миокарда. Преимущество косвенных переменных состоит в том, что обычно их проще и, главное, быстрее оценить, что имеет значе ние для сокращения времени разработки препарата. Однако они отражают только какойто один эффект, связанный с определенным механизмом, а не состояние ор ганизма 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 лече ния (уменьшение размеров опухоли). Хотя это уменьшение, без сомнения, имеет значение само по себе, оно не может служить прямым предсказателем ожидаемо го увеличения продолжительности жизни. Кроме того, изучая только косвенные пе ременные, практически невозможно количественно оценить соотношение «клини ческая польза–риск», что является определяющей информацией для принятия ре шения 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 вли яние 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 исследованийнаблюдений, 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 показа телей (уровень глюкозы, давление, рост, вес), а также другие «непрерывные» характеристики – возраст, значения аналоговизуальной 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. слизистогнойная мокрота;

❑ упорядоченные (ordernal) – 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). Из мерение, которое не зависит от персональных оценок (например, рост, вес, лабо раторный результат и т.д.), является объективным. Объективные измерения и кли нические исходы относят к так называемым твердым точкам. Измерение, которое зависит от индивидуальных суждений исследователя (например, оценка тяжести заболевания по шкале), называется субъективным. Субъективные измерения ино гда 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 от ветить на исследовательский вопрос и подтвердить либо опровергнуть выдвину тые гипотезы. Стоит еще раз подчеркнуть, что количество целей исследования должно быть ограниченным – еще никому не удавалось в ходе одного эксперимен та 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 па циента (связанное или не связанное с лечением), которое считается важным. Иногда изменения, отмеченные в клинических исследованиях, могут быть ста тистически значимыми, но не быть клинически значимыми (например, изме нения в какихлибо 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 комуто интересным»). До пустим, препарат А снижает артериальное давление в среднем на 0,5 мм рт. ст. боль ше, чем препарат Б. Можно провести огромное по масштабам исследование, чтобы уловить и доказать эту разницу, однако есть ли в этом какойто смысл? Вряд ли это будет иметь какоето клиническое значение и служить основой для принятия реше ния врачом. При сравнительном исследовании препаратов необходимо предвари тельно установить, какая величина различия между препаратами будет считаться клинически существенной – 5, 10 или 100%. Это может определить экспертклини цист, а не статистик. Другими словами, при планировании исследования следует определить, какое различие в эффекте следует найти, чтобы подтвердить или оп ровергнуть гипотезу о том, что один препарат эффективнее или безопаснее, чем другой. Необходимо помнить, что статистическая достоверность различий – не си ноним клинической значимости результатов исследования.

# Гипотеза (hypothesis)

На следующем этапе планирования необходимо выдвинуть гипотезы для пер вичной (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 исследова ний, а иногда это так называемая чистая гипотеза, основанная на интуиции учено гоисследователя. Объем знаний, уже собранных по данной проблеме, может по влиять 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 ин формацию о препарате; часть из них относится к так называемым базовым иссле дованиям (pivotal studies), на основании которых официальные инстанции решают вопрос о регистрации препарата по конкретным показаниям.

Обычно каждому подтверждающему предшествует целая серия поисковых ис следований. Часто они проводятся для того, чтобы собрать информацию, необходи мую для правильного планирования подтверждающего исследования; в таком слу чае 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 («давай те поищем именно здесь, кажется есть чтото 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 най ти, но рассчитываем на то, что получим еще чтонибудь интересное»).

Некоторые так называемые описательные исследования (descriptive studies) могут вообще не иметь никакой гипотезы и ставить своей целью оценить распрост раненность какоголибо признака (например, заболеваемость хламидиозом в по пуляции), 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 медикобиологических исследованиях, – доказательство методом от противного.

Если мы хотим доказать, что препараты А и Б различаются, сначала мы прове ряем так называемую нулевую гипотезу: «Между препаратами А и Б нет различий». Нулевая гипотеза *Н*0 является некоторым предположением о популяции, которое может быть или может не быть отвергнуто в результате проверки гипотезы. Про верка нулевой гипотезы о равенстве позволит нам сделать заключение о том, обус ловлено ли наблюдаемое в клиническом исследовании различие между препа ратами А и Б случайностью (например, влиянием индивидуальных различий, су ществующих 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 ма ловероятная. Вследствие этого делается вывод, что верна противоположная ей альтернативная гипотеза. То есть если мы отвергли гипотезу, что между препарата ми А и Б нет различий, значит, они различаются. Гипотеза, которую мы пытаемся подтвердить, отвергая нулевую гипотезу, называется альтернативной гипотезой *Н*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 аль тернативной.

Гипотезы делятся на односторонние и двусторонние. Ранее приведенный при мер – это пример двусторонней гипотезы. Мы утверждаем, что препараты А и Б различаются, но не указываем направление их различия (какой из препаратов эф фективнее и насколько). Односторонние гипотезы указывают направление разли чия, 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 эффек тивности как минимум такой же, как препарат Б (он может выигрывать по продол жительности 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 исследо вание 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 какойто ограниченной совокуп ности 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 разрабатывает ся для лечения всех пациентов с данной нозологией или, по крайней мере, обшир ных 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 целе вой 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 го ворил: «Несмотря на существование большого числа наблюдений в поддержку ка койлибо научной теории, их никогда не будет достаточно, чтобы быть полностью убежденным в ее правильности» – не имеет значения, какое количество белых ле бедей вы видели в течение жизни, это все равно не доказывает, что все лебеди бе лые. Тем не менее существующие статистические и методические подходы позво ляют сделать такой перенос более или менее корректно – вопрос в том, как пра вильно выбрать исследуемую популяцию.

На первый взгляд, все довольно просто – нужно сформировать группу, которая по своим демографическим характеристикам и профилю заболевания соответст вовала бы целевой популяции. Но в целевой популяции (т.е. в реальной жизни) не которые субъекты обладают такими характеристиками, которые делают невозмож ным их участие в исследовании – например, являются хроническими алкоголиками; принимают большое количество других медикаментов; являются женщинами дето родного возраста, не использующими никаких методов контрацепции. Эти три при мера – 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 вы полнении ими всех требований протокола; всех нуждающихся в приеме сопутству ющей 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 иссле дования, – то сформируется исследуемая популяция, заведомо отличающаяся от целевой популяции. Вправе ли тогда исследователи сделать вывод о том, что «пре парат А эффективен для лечения нозологии Б», или можно говорить лишь о том, что «препарат А эффективен для лечения нозологии Б у пациентов, не злоупотреб ляющих алкоголем и не получающих никакого сопутствующего лечения, и у жен щин, применяющих адекватные методы контрацепции»? Некоторые клинические испытания имеют десятки критериев исключения, что дает возможность участво вать в них лишь одному из десяти живущих в реальном мире и страдающих данным заболеванием пациентов.

Представим себе исследование нового препарата для лечения депрессии у по жилых людей, в котором ограничено участие пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями и заболеваниями печени – это довольно часто встречающиеся кри терии 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, небла гоприятно 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 вы броса до 38%. Можно ли на основании положительных результатов такого клиниче ского испытания сделать вывод об эффективности препарата для лечения сердеч ной недостаточности вообще и рекомендовать его пациентам с фракцией выброса, допустим, 40%?

Если сделать критерии отбора очень широкими с целью максимально прибли зить характеристики исследуемой популяции к характеристикам целевой популя ции, истинное влияние препарата может быть «смазано» влиянием большого коли чества сопутствующих факторов – например, включение пациентов с легкими, сред ними 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 реаги ровать на лекарство, которое высокоэффективно при заболевании средней тяжес ти. 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 формирова нию искусственной популяции, которая по своим характеристикам будет так отли чаться от целевой, что перенос результатов на целевую популяцию станет неправо мерным.

Поэтому при определении исследуемой популяции основная задача найти ра зумный баланс, что является очень трудным делом – об этом свидетельствует пе чальный опыт большого количества исследований, не удавшихся изза неправиль но сформулированных критериев отбора. Общий подход, изложенный в «Гармони зированном руководстве по статистическим принципам в клинических исследова ниях», состоит в следующем: **«На ранних фазах разработки препарата выбор пациентов для клинического испытания может строиться на основе желания максимизировать вероятность обнаружения представляющего интерес кли> нического эффекта, что может быть возможно только у очень узкой подгруп> пы из целевой популяции пациентов, страдающих заболеванием, для лече> ния которого может быть предназначен новый препарат. Однако в подтверж> дающих (confirmatory) испытаниях исследуемая популяция должна как мож> но точнее соответствовать целевой популяции».**

Только если исследуемая популяция достаточно точно отражала целевую, ре зультаты такого испытания будут убедительными для официальных инстанций, принимающих решение о регистрации препарата, а также для широкого круга вра чей, назначающих его в рамках обычной медицинской практики. Сформировать та кую популяцию в рамках одного исследования не всегда возможно, поэтому прово дится несколько испытаний, совокупность исследуемых популяций которых при близительно соответствует целевой.

# Разработка дизайна исследования

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

1. ни один из всего многообразия применяемых в настоящее время видов ди зайна не имеет заведомых преимуществ перед другими;
2. выбор дизайна каждого исследования должен быть обоснованным, т.е. ис следователь должен сам представлять и иметь возможность объяснить дру гим, почему для данного испытания был выбран именно этот, а не какойни будь другой дизайн.

Большинство современных исследований являются проспективными сравни тельными, 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 истори ческого контроля, так как редко можно предсказать особенности конкретного ис следования». Английский биостатистик John Lewis, работавший в официальных ин станциях Великобритании (Medicines Control Agency), отмечает, что «при некоторых показаниях все еще проводятся нерандомизированные исследования без кон трольных 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 ис пользуются параллельный и перекрестный виды дизайна. Каждый из них имеет до стоинства и недостатки, однако они продолжают использоваться длительное вре мя. Выбранный дизайн должен прокладывать оптимальный путь к ответу на иссле довательский вопрос, обеспечивать правильность и полноту получаемых данных, корректность выводов и, самое главное, безопасность субъектов исследования.

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

Необходимо определить продолжительность исследования. Она должна быть достаточной для того, чтобы получить ответ на исследовательский вопрос. На пример, исследование нового препарата для улучшения когнитивных функций го ловного мозга, т.е. медленно прогрессирующих процессов, вряд ли можно закон чить за 2–4 нед. С другой стороны, учитывая, что каждое клиническое исследова ние является медицинским экспериментом, несущим определенный риск для субъектаиспытуемого, продолжительность исследования не должна быть слиш ком большой, чтобы не подвергать пациентов или здоровых добровольцев излиш нему риску.

Кроме того, требуется четко указать условия, при которых исследование долж но быть остановлено (stopping rules). Это делается для того, чтобы сократить сро ки его проведения, сохранив тем самым время и ресурсы. Кроме того, это делает ся по этическим соображениям: если исследование продемонстрирует достоинст ва нового препарата, необходимо как можно скорее дать к нему доступ всей целе вой 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 промежу точные анализы данных.

## Методы, повышающие объективность данных

Francis Bacon в 1620 г. говорил: «Quod enim mavult homo verum est, id potius cred it» – «Человек намного охотнее верит в то, что он хотел бы, чтобы было правдой». Даже самые добросовестные исследователи не всегда могут избежать непредна меренного 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 обеспе чения правомерности применения статистических тестов применяют методы ран домизации (randomisation) и процедуры слепого исследования (blinding) (см. «Фа зы и виды клинических исследований»).

Процедуру рандомизации предложил в 1920е годы Fisher для исследова ний в области сельского хозяйства. Считается, что в медицине впервые про цедура рандомизации была использована в 1948 г. в Великобритании в клини ческом исследовании стрептомицина при лечении туберкулеза.

В основе всех методов статистического анализа лежит принцип случайной вы борки. Техника моделирования случайной выборки в клинических исследованиях принципиально отличается от методов, используемых в немедицинских исследо ваниях (социологических исследованиях, опросах мнения и т.п.). При социологиче ском исследовании выборка из популяции осуществляется методом случайного отбора из подготовленных списков населения. При клинических исследованиях вместо принципа случайного отбора людей используется принцип случайного на значения 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, изза того, что значение слова «random» – «случайный». Термин «случайность» в кон тексте рандомизации тесно связан со статистическим понятием «вероятность» и совсем не подразумевает какиелибо хаотичные, непредсказуемые действия.

Самая распространенная ошибка при проведении рандомизации – построе ние рандомизационной последовательности назначения препаратов в зависимо сти от какихлибо определенных факторов: четный–нечетный день недели, чет ный–нечетный год рождения, гласная–согласная буква в начале фамилии и т.п. Такой метод распределения относится к так называемым детерминистским мето дам и не является рандомизационным, так как, например, если день недели чет ный, то больной имеет 100%ный шанс получить препарат А и нулевой шанс полу чить 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 препа рат очередному больному в соответствии с цветом извлеченного шара. Нет сомне ния, 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 об разом, в процессе случайного извлечения шаров больные будут иметь разные шан сы получить исследуемые препараты.

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

Термины «рандомизация» и «слепое исследование» в названии планируемой или выполненной научной работы некоторые ученые используют как некие волшеб ные слова, открывающие путь в «большую науку». К сожалению, далеко не всегда даже сами авторы понимают, для чего было нужно применять эти методы и как пра вильно их использовать. Поэтому лишь 9–15% научных статей в медицинских жур налах содержат адекватное описание процесса рандомизации. Рамки этой книги не дают возможности привести подробные рекомендации по подготовке и исполь зованию 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, неконтролируе мых, открытых исследований могут быть приняты в расчет в очень ограниченном числе случаев и нуждаются в серьезном обосновании. С 1970х годов по требова нию Food and Drug Administration рандомизация и процедуры слепого исследова ния стали обязательными для сравнительных клинических исследований эффек тивности и безопасности лекарственных средств.

## Размер выборки

Главный вопрос ценности любого клинического исследования – будут ли ре зультаты, полученные на отобранной группе больных (исследуемой популяции), справедливы для всей целевой популяции. Механический перенос заключений не допустим – 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 боль ных и получены точные результаты, характеризующие всю целевую популяцию, – так называемые генеральные параметры. Проводя исследования на различных вы борках, 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 иссле дования на всю целевую популяцию? В принципе, чем больше, тем лучше – чем больше выборка, тем точнее приближение. Однако чем больше больных заплани ровано, тем дороже исследование, длиннее его сроки, сложнее управление иссле дованием и анализ данных.

Итак, с одной стороны, в исследование должно быть включено достаточно боль шое 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 срав ниваемых 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 количест во пациентов *n* в каждой группе должно составлять:

*p*1× (100 – *p*1) + *p*2× (100 – *p*2)

*n* = × *f* (α, β),

⎜*p*2 – *p*1⎜

где *f* (α, β) берется из специальной таблицы.

## Ожидаемое значение первичной переменной интереса для сравниваемых видов лечения

Одно из самых больших разочарований, подстерегающих ученых, решивших за ниматься серьезными клиническими исследованиями, состоит в том, что ожидае мый 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 эпи демиологических исследований. Возьмем для примера двойное слепое исследова ние, в котором оценивалась эффективность препарата антуран по сравнению с пла цебо у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Главной целью исследования бы ло 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 груп пы обычно несложно, так как в нее включают либо пациентов, получающих обще принятую и уже исследованную терапию, либо пациентов, не получающих активного лечения (группа плацебо), данные о которых можно найти в статистике здравоохра нения. Намного сложнее предположить значение первичной переменной интереса для исследуемого препарата. Обычно для этого используют данные пилотных ис следований, которые проводятся как раз с целью предсказать характеристики но вого 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 раз личие 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 допол нительная, даже незначительная польза важна для пациента, и ей нельзя прене брегать. Конечно, это так, но с уменьшением величины клинически значимого раз личия грандиозность исследования будет стремиться к бесконечности. При плани ровании 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 препарата ми, а это на самом деле неверно для всей целевой популяции больных. В первую очередь, при совершении такой ошибки страдает больной, которому назначают яко бы более эффективный препарат, не являющийся таковым на самом деле.

Ошибка второго рода – риск компаниипроизводителя препарата, когда делает ся вывод, что между препаратами нет различий, но в действительности один из препаратов лучше другого. В данном случае наносится ущерб компаниипроизво дителю, препарат которой не был признан лучшим, хотя он в действительности та ковым является. На основании понятия ошибки второго рода вводится понятие мощности (power) вывода.

Мощность – это величина, связанная с ошибкой второго рода (если β = 0,2, то мощность равна 0,8, т.е. мощность = 1 – β). Мощность – это вероятность того, что если между препаратами действительно существуют различия, то они будут дока заны 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 еди ницы) и обозначается как *р*. В описании результатов сравнительного исследования фраза «эффективность в группах лечения препаратами А и Б составила 87% vs. 67% (*p* = 0,042)» означает, что препараты А и Б достоверно различаются, и вероят ность того, что исследователи ошиблись, очень мала и составляет 4,2%, что допу стимо в медицине.

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

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

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

Мы уже говорили в первой главе о защите прав участников исследований как од ном из фундаментальных принципов GCP. В качестве примера нарушения этих прав в прошлом упоминалось об исследовании естественного течения нелеченого сифи лиса у 400 чернокожих больных. Напомним, что этот эксперимент, известный как «Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male», начался в 1932 г. и продолжал ся 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 представи тель 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 порожда ют 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 1990х го дов. Газета The New York Times опубликовала 29 сентября 1996 г. большую статью, в которой обсуждалось, этично ли платить добровольцам из числа студентов кол леджей значительные суммы за участие в исследованиях лекарственных средств. Газета Wall Street Journal 14 ноября 1996 г. обвинила одну американскую фармацев тическую компанию в привлечении к исследованиям бездомных алкоголиков, т.е. заведомо уязвимых и социально незащищенных субъектов.

**4**

**ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

**КЛИНИЧЕСКИХ**

**ИССЛЕДОВАНИЙ.**

**ЭТИЧЕСКИЕ КОМИТЕТЫ**

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

**Что такое независимый этический комитет?**

По определению ICH GCP (п. 1.27), «независимый этический комитет (Indepen dent Ethics Committee, IEC) – это независимый орган (совет или комитет, принадле жащий какомулибо учреждению, либо региональный, национальный или междуна родный), состоящий из медиков и лиц без медицинского образования, в чьи обязан ности входит гарантировать соблюдение прав субъектов исследования, их безопас ность и благополучие. Этический комитет должен поддерживать уверенность общества в этих гарантиях, рассматривая протокол исследования, оценивая воз можности исследователей выполнить клиническое испытание, доступные иссле дователю 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 подоб ных 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 од на официальная инстанция США, Западной Европы и Японии, дающая разрешение на медицинское использование нового препарата, не примет к рассмотрению ре зультаты исследования, проведенного без санкции ЭК.

Более того, нормальной практикой для большинства цивилизованных стран яв ляется обращение к ЭК в случае любого биомедицинского исследования с участием человека в качестве субъекта, а не только для клинического испытания, спонсируе мого фармацевтической компанией. Тем самым ученые оберегают себя от обвине ний в недопустимых и неэтичных экспериментах и, соответственно, от возможных судебных исков. Например, во Франции исследователь, начавший клиническое ис пытание без одобрения ЭК, может быть приговорен к тюремному заключению на срок от 2 до 12 мес и штрафу от 900 до 15000 евро.

Все крупные фармацевтические компании, проводящие клинические испыта ния в России, в качестве непременного условия участия в них научного или лечеб ного 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 исследо ваниям: при больнице, кафедре, научном центре, медицинском институте, комите те по здравоохранению и т.д. Например, выполняющий центральные функции в Рос сии 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 основани ем является приказ руководителя учреждения о создании на его базе ЭК. В приказе указывается состав и структура ЭК, а также утверждается порядок его работы (стан дартные 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 квали фикацией и опытом, необходимыми для рассмотрения и оценки научных, медицин ских 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 прово дить исследование.

Идеальный ЭК должен иметь сбалансированный состав: его членами должны быть люди разного пола, возраста, рода занятий и медицинских специальностей и, что осо бенно важно в регионах с различным этническим составом населения, разных нацио нальностей 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 работа ют 19 региональных ЭК, каждый состоит из 12 основных членов и 12 их заместите лей; в Испании в состав каждого ЭК входит не менее 7 человек.

ЭК избирает своего председателя. Кроме того, для выполнения организацион ной 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 благополу чие субъектов клинических испытаний. Особое внимание должно уделяться: а) ис следованиям, в которые предполагается включать так называемые уязвимые (vul nerable) группы пациентов – детей, пожилых, психически больных и т.п.; б) нетера певтическим исследованиям с участием добровольцев (например, исследованиям биоэквивалентности); в) исследованиям, когда получить ИС субъектов или их закон ных представителей невозможно (например, критические ситуации в реанимацион ной практике).

**Как работает этический комитет?**

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

1. письмопредставление в ЭК от имени исследователя с просьбой рассмот реть конкретное исследование; в письме должен содержаться список прила гаемых документов;
2. протокол исследования со всеми приложениями и поправками к нему;
3. текст «Информации для пациента» и формы ИС на родном для участников ис следования языке;
4. рекламные материалы, которые предполагается использовать для привле чения субъектов в исследование;
5. всю письменную информацию, которая будет предоставлена участникам ис следования (например, памятки для пациентов);
6. брошюру исследователя (подбоpку научных матеpиалов, содержащих клини ческие и доклинические данные об исследуемом препарате);
7. информацию о безопасности исследуемого лекарственного средства (мо жет не являться отдельным документом, а содержаться в протоколе исследо вания 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 фармацевти ческой компанииспонсора. Спонсор должен предоставить исследователю все не обходимые для этого документы.

**При рассмотрении исследования ЭК должен удостовериться, что:**

❑ дизайн исследования не подвергает опасности права и благополучие субъ ектов исследования;

❑ риск для субъектов не превышает ожидаемую пользу и научную ценность ре зультатов;

❑ отбор участников исследования является честным и справедливым;

❑ содержание и доступность изложения ИС пациентов соответствуют установ ленным требованиям;

❑ процесс получения ИС не нарушает права участников;

❑ будет сохранена конфиденциальность информации об участниках исследо вания и врачебная тайна;

❑ исследователи имеют достаточные возможности и квалификацию, чтобы вы полнить исследование;

❑ исследование будет проходить в соответствии с принятыми врачебными и научными стандартами;

❑ защищены права уязвимых или легко подверженных влиянию групп пациен тов (страдающих тяжелым физическим или психическим заболеванием, не достаточно 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, ко торые сами не являются исследователями в данном исследовании и не зави сят 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 проведе ние исследования.

**Если исследователь является членом ЭК, он не должен участвовать в при= нятии решения и голосовании; об этом должна быть сделана запись в прото= коле заседания ЭК и составлен отдельный документ. Однако исследова= тель, независимо от того, является ли он членом ЭК, может принимать учас= тие в заседании, чтобы предоставить необходимую информацию о предсто= ящем 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 бо лезни Альцгеймера у пожилых лиц. Естественно, бо] льшая часть больных бу дет физически и психически некомпетентна и вряд ли сможет адекватно оце нить ожидаемый риск и возможную пользу участия в исследовании и осмыс лить ИС. Кроме того, эти пациенты могут находиться в центрах по уходу за по жилыми 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 – доказан ная эффективность и безопасность препарата у сохранных пациентов с легко выраженным заболеванием не означает наличие таких же свойств при лече нии тяжелой болезни. В такой ситуации задача ЭК состоит в том, чтобы соот нести риск для участников исследования и возможную пользу, ставя на пер вое 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 вы носится 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 не обходимых 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 письмапредставления 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 исследова ния, а также полного названия и номера протокола) и какое решение приня то. Заключение может быть оформлено в виде выписки из протокола засе дания 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 ин тервалами, необходимыми для соблюдения интересов и безопасности их участни ков, 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 зако нодательству в области клинических исследований лекарственных средств и опи сывать:

1. состав ЭК, квалификацию его членов и учреждение, при котором создан ЭК;
2. график работы ЭК, процедуры оповещения членов ЭК, их контактные теле фоны;
3. список документов, необходимых для представления в ЭК, и количество ко пий;
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 кли нического испытания;
8. положение, что все дополнения и поправки к протоколу вступают в силу толь ко после письменного одобрения ЭК, за исключением случаев, когда а) до полнения и поправки принимаются с целью срочно уменьшить риск для субъ ектов 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 оказываю щих значительное влияние на весь ход исследования, в) серьезных нежела тельных 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 этиче ских комитетов.

Кроме процедур, документация и архив ЭК должны включать:

1. официальные документы, регламентирующие деятельность этических коми тетов (инструкции Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Фармакологического государственного комитета Министерства здраво охранения 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 органи зацией. Однако для осуществления его деятельности, особенно с учетом но вых требований ICH GCP, комитеты нуждаются в финансировании. Деньги нужны на оплату работы секретаря, на канцелярские принадлежности, содер жание архива и т.п. Оплата членам ЭК на сегодняшний день не является при нятой практикой.

Более 20 лет назад в Европейском Сообществе по инициативе группы не зависимых 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 опре деленную плату. Эта плата компенсирует: а) дорожные расходы членов EERC; б) компенсацию потерянного рабочего времени членам EERC; в) администра тивные расходы.

Около 25% этических комитетов в Великобритании также требуют оплату для компенсации административных расходов. Эта оплата колеблется в ос новном 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 уп равлениям 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 исследова ния 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 этичес ких комитетах. Наверное, согласия на участие в исследовании и спокойствия паци ента 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 коми тетов. Наряду с ЭК, вторым важнейшим элементом системы, гарантирующей этич ность медицинских экспериментов и соблюдение прав их участников, является ИС.

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

**Что такое ИС?**

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

**5**

**ИНФОРМИРОВАННОЕ**

**СОГЛАСИЕ**

**Кто составляет ИС?**

ИС для конкретного клинического испытания в большинстве случаев составля ют сотрудники фармацевтической компании, являющейся спонсором данного ис следования. Текст ИС разрабатывается вместе с протоколом испытания. Это слож ный и длительный процесс, в котором принимают участие специалисты по клини ческим исследованиям, сотрудники, отвечающие за взаимоотношения с офици альными инстанциями, юристы. Как пишет президент немецкой региональной группы врачей фармацевтической индустрии С. Hinze, «хотя те люди, которые раз рабатывают протокол, вероятно, больше знают об исследуемом препарате, чем исследователь, и как минимум столько же о методологии проведения клиническо го испытания, их клинический опыт – общение с пациентами – часто ограничен». Общаться с пациентом предстоит всетаки врачуисследователю, поэтому участие клинициста в разработке ИС желательно. Если исследование инициирует сам врачисследователь, 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 принци пами Хельсинкской декларации ВМА. Несмотря на то что в разработке информа ции для пациента и формы ИС обычно принимает участие ряд профессионалов, да леко 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 раз делы:

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 опи сание всех инвазивных манипуляций;
5. обязанности пациентов, участвующих в испытании;
6. перечисление тех аспектов исследования, которые являются эксперимен тальными, т.е. лежащими за рамками обычной медицинской практики;
7. предсказуемый риск, возможные неудобства для участника исследования и, если в исследовании предполагается участие женщин, возможные послед ствия для эмбриона, плода или ребенка, которого кормят грудью;
8. ожидаемая польза от участия в клиническом испытании для субъектов иссле дования; 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, ес ли их здоровью будет нанесен ущерб вследствие участия в клиническом ис пытании;
11. условия оплаты субъектам за участие в исследовании, если она предусмотрена; **12)** возможные расходы субъекта в ходе исследования, если они ожидаются;
12. положение о том, что участие в исследовании является полностью добро вольным и что можно отказаться от участия как до начала, так и в процессе исследования без всяких потерь и неблагоприятных последствий для паци ента в смысле отношения к нему медицинского персонала;
13. положение о том, что мониторы, аудиторы, представители ЭК и официаль ных инстанций получат, с соблюдением конфиденциальности, доступ к ори гиналам медицинских документов участника исследования с целью их про верки и что, подписывая форму ИС, пациент дает согласие на этот доступ;
14. 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;
15. положение о том, что участники исследования будут незамедлительно ин формированы о появлении новых данных по безопасности препарата, кото рые могут повлиять на их согласие продолжать участие в испытании;
16. 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;
17. условия возможного досрочного прекращения участия в исследовании;
18. ожидаемая продолжительность участия в клиническом испытании;
19. 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 практи чески 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 компанииспонсора несут за это персональную ответственность. Иногда требованием компанииспонсора 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 обыч ных газетных статьях имеют пятый уровень сложности, а листкивкладыши к препаратам, имеющие схожую с текстом ИС форму подачи материала, один надцатый). В двух исследованиях, проведенных в США, изучали понимание пациентами терминологии ИС. Выяснилось, что значение слова «протокол» правильно понимает 41% пациентов, «двойное слепое» – 17%, «взятие культу ры клеток» – менее 10%, «сопутствующая терапия» – только 7%. Термин «Institutional Review Board», являющийся аналогом термина «этический коми тет», поняли только 12% американцев, большинство остальных решили, что это организация, принимающая решение, госпитализировать пациента или нет. Поэтому некоторые авторы (например, американский ученыйисследова тель B. Steiner) предлагают использовать специальные словари, разъясняю щие 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, от ветственные за обработку данных, и медицинские профессионалы. При прочте нии ИС пациентам предлагается «обвести кружком любое слово, которое вы хо тите, чтобы вам объяснили», и, кроме того, используются другие средства пе редачи 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 неудобочитае ма 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 за бывать, что текст ИС пишется врачами и специалистами в области клинических исследований, а читать его предстоит людям, зачастую имеющим невысокий об разовательный 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 компанииспонсора (обычно ответственность за это несет медицинский директор компании), форма ИС должна быть утверждена офи циальными инстанциями страны, где проходит клиническое исследование, и ЭК. Поэтому в России компания, планирующая начать испытание, наряду с другими до кументами передает в Министерство здравоохранения ИС на английском и рус ском 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 какойнибудь важный его аспект, например повысить дозу препарата или уве личить количество инвазивных процедур. Иногда встречаются ситуации, когда в ходе исследовательского проекта становятся известны новые данные по не желательным лекарственным реакциям препарата, которые могут повлиять на безопасность субъектов и на их желание участвовать в испытании. Такие измене ния в протоколе или любая новая информация, которая может повлиять на реше ние пациентов принимать участие в исследовании, должны сразу же быть отраже ны в информации для пациента. Измененное ИС должно быть передано в ЭК с со проводительным письмом; копию письма необходимо хранить в материалах ис следования. Этический комитет должен утвердить измененную версию ИС и проинформировать об этом исследователя в письменном виде. Только после это го врач может предоставлять больным новую Информацию для пациента и пред лагать им подписывать новую форму ИС. Кроме того, о появлении подобной ин формации 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 выда ется пациенту на руки.

**В какое время необходимо получать ИС?**

ИС должно быть получено до совершения любого действия, если оно выполня ется для целей исследования, влияет или может повлиять на здоровье и благопо лучие пациента и если оно не было бы совершено по отношению к пациенту в рам ках обычной медицинской практики. Естественно, ИС должно быть получено до то го 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 подписав ший ИС пациент считается включенным в исследование, даже если он еще ни разу не принял исследуемый препарат. Госпитализация относится к серьезным нежелатель ным явлениям, и о ней нужно срочно сообщать спонсору исследования, независимо от того, начал ли больной прием исследуемого лекарственного средства. Этого мож но не делать, если в исходные медицинские документы пациента и в материалы ис следования внесена запись о том, что больной был госпитализирован не в связи с из менениями его медицинского состояния, а для диагностического обследования.

## Инвазивные манипуляции

Распространенные примеры инвазивных манипуляций – взятие крови и рентге нологическое обследование. ИС должно быть получено до выполнения любой по добной манипуляции, если процедура проводилась для целей исследования, на пример чтобы решить, соответствует ли больной критериям включения/исключе ния. Если обследование было бы назначено пациенту в любом случае, независимо от его участия в клиническом испытании, т.е. в порядке обычного медицинского на блюдения 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 медицин ского наблюдения, требует предварительного согласия пациента.

## Сопутствующая терапия

По условиям протоколов некоторых клинических испытаний больные не должны принимать тот или иной препарат в течение какогото времени до начала исследова ния. Обычно спонсор исследования настаивает, чтобы исследователи не отменяли препарат специально, с целью выждать необходимое время и включить пациента в ис пытание, так как это может привести к ухудшению его состояния. Однако возможны си туации, когда отмена препарата не нанесет ущерба здоровью пациента, а последую щее участие в исследовании даст ему возможность гарантированно получать совре менное лечение в течение длительного времени. Если исследователь считает, что в та кой ситуации можно внести изменения в текущее лечение, то он должен проинформи ровать об этом пациента (соответствующий текст должен содержаться в ИС) и полу чить 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, выпол няя свой долг, должен назначить лечение, в котором пациент нуждается. Поэтому ис следователю 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 какоето 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 инфор мационный обмен, который включает материалы, использовавшиеся для привле чения пациентов к участию в исследовании, документы, устные инструкции, вопро сы и ответы, а также меры, помогающие пациенту лучше понять происходящее».

К сожалению, даже очень опытные исследователи не всегда знают, как правиль но беседовать с больным при получении ИС. Врачи зачастую не придают ИС долж ного значения, считая приоритетной профессиональную, медицинскую сторону ис следования. Все, что не относится непосредственно к назначению исследуемого препарата, контролю за состоянием больного, выполнению лабораторных обследо ваний и т.п., т.е. к лечению и сбору научной информации, многие исследователи счи тают пусть необходимым, но второстепенным дополнением. Сто семьдесят участ вовавших в специальном опросе специалистовонкологов из восьми стран пред ставляли 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 конфиденци альности информации о субъектах исследования да и в целом правила Good Clinical Practice) составляют предмет относительно новой прикладной меди цинской науки – науки о клинических исследованиях (Clinical Research). Этой наукой в мире заняты тысячи специалистов, и ей посвящено множество пе риодических изданий (кстати, список литературы к статье D. Zanecchia содер жит 62 (!) работы, посвященные проблемам ИС). И, как это ни парадоксально на первый взгляд, именно эти аспекты имеют абсолютный приоритет в клини ческих испытаниях. Это связано с тем, что интересы личности в современном цивилизованном мире преобладают над интересами науки и общества в це лом, как сказано в Хельсинкской декларации ВМА. Никто не примет к рассмо трению самые новые и абсолютно достоверные медицинские данные, если они получены с нарушением прав участников исследования. Другими слова ми, международное научное сообщество скорее одобрит «средние» научные данные из обычной клиники, чем открытие выдающегося специалиста, сде ланное 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 до статочно, например, для назначения лечения больному в остром периоде инфарк та миокарда? В результате одного опроса выяснилось, что одна треть исследова телей 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, аль тернативным 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 доступ ном 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 вре мени 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 умест ны открытые вопросы, начинающиеся обычно со слов «Какой», «Когда», «Пожалуй ста, опишите» и т.п., например «Какие еще вопросы остались для вас непонят ными?».

Очень большое внимание процедуре получения ИС уделяется в Велико британии. Согласно рекомендациям Королевского колледжа врачей (The Royal College of Physicians), при получении ИС пациент должен пись менно 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 бесе ду?», «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 медицин ской практикой.

Ни сам исследователь, ни помогающий ему персонал не должны ни в какой форме принуждать пациентов к участию в клиническом испытании или чрезмер но 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 Ми ннесота M. 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 пациен та, и сведений, полученных от врача. Ни письменная, ни устная информация не должна быть изложена таким образом, чтобы у пациента создалось впечатление, что врачисследователь, учреждение здравоохранения или компанияспонсор не 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 ле чащим врачом. Он должен иметь возможность задать исследователю все ин тересующие его вопросы, получить на них ответы и обдумать ответы какоето 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 исследо вательского центра, который проводил беседу с пациентом.

Несмотря на то что ICH GCP прямо не запрещает получение ИС медицинской се строй, большинство специалистов склоняются к тому, что получать ИС должен толь ко врач. Как пишет британский аудитор клинических исследований C. Jenkins, «мы должны следовать Хельсинкской декларации, которая является «золотым стандар том» 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 доку ментах пациента (амбулаторная карта, история болезни) необходимо сделать за пись о том, что получено ИС пациента на участие в клиническом испытании, с ука занием 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 приме нения в педиатрии, для лечения психических заболеваний, старческой деменции, для применения в критических медицинских ситуациях и реанимационной прак тике, невозможно провести без участия пациентов, которые сами не могут дать ИС. В нашей стране, в соответствии с Законом от 2 июля 1992 г. № 31851 «О пси хиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» в редакции Фе дерального закона Российской Федерации от 6 апреля 2011 г. № 67ФЗ, «лечение лица, страдающего психическим расстройством, проводится после получения его письменного согласия, за исключением случаев, предусмотренных частью четвертой настоящей статьи. Врач обязан предоставить лицу, страдающему пси хическим расстройством, в доступной для него форме и с учетом его психическо го состояния информацию о характере психического расстройства, целях, мето дах, 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, ес ли такое лицо по своему состоянию не способно дать согласие на лечение, дает ся их законными представителями после сообщения им сведений, предусмотрен ных частью второй настоящей статьи. Законный представитель лица, признанно го 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 учас тия 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 № 31851). Законный представитель полностью участвует в процессе получения ИС, как описано выше, собственноручно датирует и подпи сывает форму ИС. Но если потенциальный участник хотя бы частично способен воспринять и проанализировать информацию о предстоящем клиническом испы тании, эта информация должна быть ему предоставлена, и он должен сам, в до полнение к согласию своего законного представителя, подписать и датировать форму ИС.

# Исследования с участием детей

Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323ФЗ «Об основах охраны здоро вья граждан в Российской Федерации» не устанавливает особых правил получе ния ИС при клинических исследованиях с участием несовершеннолетних, а гово рит о порядке информирования и получения согласия при оказании обычной ме дицинской помощи. Статья 20 закона посвящена информированному доброволь ному согласию на медицинское вмешательство и на отказ от медицинского вмешательства, а статья 54 – правам несовершеннолетних в сфере охраны здоро вья. В п. 2 статьи 54 говорится о том, что «несовершеннолетние, больные нарко манией, в возрасте старше шестнадцати лет и иные несовершеннолетние в возра сте старше пятнадцати лет имеют право на информированное добровольное со гласие на медицинское вмешательство или на отказ от него в соответствии с на стоящим Федеральным законом…». Согласие на медицинское вмешательство в отношении лица, не достигшего 15летнего возраста, должен давать один из ро дителей или иной законный представитель (ст. 20).

В то же время Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61ФЗ «Об обраще нии лекарственных средств» говорит, что «проведение клинического исследова ния лекарственного препарата для медицинского применения с участием в ка честве пациентов детей допускается только с согласия в письменной форме их родителей, усыновителей». Таким образом, не очень понятно – один или оба ро дителя должны давать свое согласие на участие ребенка в клиническом исследо вании. Общая практика такова, что исследователь получает согласие одного из родителей, в соответствии с Законом № 323ФЗ. Однако если один из родите лей возражает против участия своего ребенка в исследовании и об этом стано вится известно исследователю, от включения такого пациента лучше воздер жаться.

Если ребенок сам в состоянии осознать информацию, содержащуюся в ИС (на чиная примерно со среднего школьного возраста), он должен сам прочитать, под писать 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. На пример, это исследования биодоступности или биоэквивалентности лекарствен ных 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 относи тельно невысоки;

❑ когда исследование не противоречит действующему законодательству;

❑ если ЭК письменно подтвердил в своем заключении, что он специально рас смотрел 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 долж ны 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 присутство вать независимый свидетель, т.е. лицо, не связанное никакими подчиненными от ношениями с исследователем. Кроме того, присутствие свидетеля желательно в случаях, когда могут появиться сомнения, что ИС получено без принуждения и яв ляется действительно информированным – например, когда форму ИС подписыва ет 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 кли ническом 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 ин формация 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 совре менной международной исследовательской практике используется только пись менное 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 за конности 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 кли нику без сознания и без сопровождения родственников. Если протокол клиничес кого испытания описывает возможность включения таких пациентов без ИС и это одобрено официальными инстанциями и ЭК, больного можно включить в исследо вание, но при первой же возможности необходимо информировать об этом либо самого пациента, либо его законного представителя. Узнав об исследовании, па циент должен решить, согласен ли он продолжать в нем участие, и если да, подпи сать 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 испыта нии. Это, например, листкипамятки для пациентов с описанием режима приема исследуемого препарата, рекламные материалы, распространяемые в средствах массовой информации для привлечения возможных участников и т.д. Все подоб ные документы должны предварительно получить одобрение ЭК.

Получение ИС, особенно если это делать с соблюдением всех правил, – про цесс трудный и требующий достаточно много времени. Всегда могут появиться па циенты, которые, вначале согласившись, откажутся от участия в клиническом ис пытании 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 исследо ваниям 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 на учных предпосылок его проведения до методов финального анализа.

# Содержание протокола

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

1. Общая часть (General Information). Содержит название исследования, но мер протокола, дату его одобрения компаниейспонсором; имя и адрес спонсора; имена, адреса и телефоны лиц, подписавших протокол со сторо ны спонсора и со стороны исследовательского подразделения; имена, должности, адреса и телефоны исследователей; названия и адреса лабо раторий и других технических служб, участвующих в исследовании.
2. Исходная информация (Background Information). Название и описание ис следуемого препарата; сведения, полученные в предшествующих доклини ческих и клинических исследованиях; данные о возможном риске и потен циальной пользе для участников исследования; обоснование используе мых 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 дан ные, которые послужили научной основой при подготовке исследования.

**6**

**ПРОТОКОЛ**

**КЛИНИЧЕСКОГО**

**ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Цели и задачи исследования (Trial Objective and Purpose). Содержит пер вичные и вторичные цели исследования.
2. Дизайн исследования (Trial Design). Описание первичных и вторичных ко нечных точек (endpoints) или переменных интереса (например, артериаль ное давление, количество приступов стенокардии и т.д.), которые являются критериями эффективности и на основании которых будут сделаны выводы; описание собственно дизайна (например, двойное слепое, плацебоконтро лируемое, 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 по рядок приема препарата(ов), лекарственные формы, упаковка и маркировка; сведения об общей продолжительности участия пациента в исследовании, последовательности и продолжительности каждого периода, включая пери од последующего наблюдения (followup); условия прекращения участия в исследовании отдельного пациента, исследовательского центра, а также условия остановки всего исследования или его части; процедуры учета ис следуемых 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 фик сироваться в письменной (история болезни) или электронной (например, видеозапись ультразвукового исследования) форме – т.е. внесенная в кар ты информация будет считаться исходными данными (source data).
3. 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, ка кие данные выбывших субъектов необходимо фиксировать, замена до срочно прекративших участие пациентов другими (если это допустимо), последующее наблюдение за выбывшими пациентами.
4. Лечение пациентов (Treatment of Subjects). Подробное описание исследуе мого лечения для каждой исследуемой группы; разрешенная и запрещен ная сопутствующая терапия до и во время исследования; оценка компла ентности (compliance) пациентов.
5. Оценка эффективности (Assessment of Efficacy). Описываются критерии эффективности и методы, с помощью которых они измеряются, фиксиру ются и анализируются.
6. Оценка безопасности (Assessment of Safety). Описываются критерии безо пасности 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.
7. Статистика (Statistics). Описание статистического анализа и сроки (усло вия) проведения промежуточных анализов, если они запланированы; необ ходимое количество пациентов (для всего исследования и для каждого ис следовательского подразделения) и статистические основы: расчет раз мера 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 ис следуемая терапия; все пациенты, подходящие по критериям включе ния/исключения и т.д.).
8. Прямой доступ к исходным медицинским данным и документам пациента (Direct Access to Source Data/Documents). Положение о том, что при прове дении мониторинга, аудита, инспекции и проверок ЭК исследователь дол жен обеспечить проверяющим лицам прямой доступ к исходным медицин ским данным и документам пациента.
9. Контроль и гарантия качества (Quality Control and Quality Assurance). Описа ние процедур контроля качества клинического исследования.
10. Этические нормы (Ethics). Описание этических норм, лежащих в основе за щиты прав субъектов клинического испытания.
11. 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 окон чания испытания.
12. Финансирование и страхование (Financing and Insurance). Описание источ ников финансирования исследования и условий страхования его участни ков (если это не зафиксировано в отдельном документе).
13. Публикации (Publication Policy). Информация о порядке публикации резуль татов исследования и права на научные данные, если это не описано в от дельном соглашении.
14. Приложения к протоколу (Supplements; в некоторых протоколах – Appendices). Могут включать в себя описания дополнительных процедур исследования, Хельсинкскую декларацию ВМА, образец формы ИС паци ента и т.д.

**Зачем нужен протокол?**

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

В большинстве случаев в ходе клинического испытания исследуется либо не зарегистрированный препарат, либо зарегистрированный препарат по новым по казаниям, 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 правила ми. Протокол содержит описание всех условий использования незарегистриро ванного лекарственного средства и, по сути, выполняет те же функции, что и ин струкция по применению для зарегистрированного препарата. Исследователь же, в свою очередь, несет ответственность за применение исследуемого препа рата в точном соответствии с протоколом, утвержденным официальными инстан циями.

В ходе исследования протокол является подробным руководством для исследо вателя и монитора. Он позволяет унифицировать работу многих исследователь ских центров, разбросанных по разным странам и участвующим в одном многоцен тровом международном исследовании. После окончания исследования протокол является основой для проведения статистического анализа и руководством для ин спекторов в случае проверки клинического испытания.

**Кто создает протокол?**

Ответственность за разработку протокола несет спонсор исследования – обыч но это фармацевтическая компания. Идея, лежащая в основе протокола, либо рож дается 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 специ алисты по биостатистике.

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

# Дополнения и изменения к протоколу (protocol amendments)

Иногда в процессе исследования возникает необходимость чтото изменить в схеме его проведения – например, повысить или понизить дозу препарата, увели чить период наблюдения за пациентами, провести дополнительные обследования. Кроме того, может выясниться, что какиелибо положения протокола изложены не совсем корректно, и требуются разъяснения или уточнения. В таких случаях созда ются 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 письмен ном 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 инфор мировать 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 админи стративные 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 поло жения;
2. конкретным, т.е. содержать только ту информацию, которая необходима ис следователю, ЭК и официальным инстанциям;
3. понятным, т.е. написанным доступным языком с соблюдением логики изло жения;
4. полным, т.е. отвечать на все вопросы, которые могут появиться у исследова теля по поводу проведения исследования;
5. лаконичным; повторения допустимы лишь для принципиально важных мо ментов или когда они необходимы для логичной последовательности изло жения;
6. наглядным, т.е. иметь графики, таблицы и диаграммы, облегчающие воспри ятие;
7. реальным; с увеличением сложности протокола в арифметической прогрес сии увеличиваются расходы на проведение клинического испытания, и в гео метрической – уменьшается количество исследователей, способных его вы полнить быстро и без ошибок;
8. хорошо читаемым, т.е. напечатанным крупным шрифтом, с четкими заголов ками и логичным делением на абзацы.

Протокол должен быть полностью лишен формальных ошибок и логических не соответствий между различными частями. Поэтому предварительный вариант про токола 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 инфор мацию;
2. приложения неполные или противоречат самому протоколу;
3. плохо описан порядок действий при возникновении нежелательных явлений;
4. отсутствует описание обязанностей разных сотрудников исследовательско го подразделения;
5. исследователи не знают всех процедур протокола и не следуют им;
6. исследователь подписал протокол после того, как началось включение паци ентов;
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) исследова тель и иногда, по требованию спонсора, вторые исследователи и лица, непосред ственно 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 какойлибо аспект исследования).

Все дополнения/поправки к протоколу должны быть подписаны спонсором и ис следователями. Если в процессе клинического испытания появляется новый иссле дователь, 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 ле чение пациентам, следить за их состоянием и собирать необходимую информа цию, но и выполнять требования GCP и компанииспонсора. Это очень важный пункт, так как далеко не все практические моменты отражаются в контракте; кон тракт обычно содержит ссылку на протокол, который определяет, например, такие чувствительные моменты, как права собственности на данные, правила публика ции результатов исследования, необходимость сотрудничать с аудиторами и ин спекторами, 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 ис; следовании, и обязательно обсудите его с коллегами – потенциальными участниками исследования (вторыми исследователями, врачами функцио; нальной 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 толь ко 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, ког да уже достигнута договоренность со спонсором, которого исследователь убедил, что выучил протокол практически наизусть, выясняется, что для инструментально го обследования необходим прибор определенной модели (о чем было написано на соответствующей странице протокола), которого у исследователя нет; или би охимическая лаборатория исследовательского центра должна определять пара метр, который она никогда не определяла. Вносить изменения в протокол на этой стадии спонсор, скорее всего, не будет. Вопервых, это долго – потребуется но вый цикл согласований, на что уйдет много времени, которым все очень дорожат, а вовторых, бессмысленно – легче перераспределить пациентов в другие цент ры, где к изучению протокола подошли более внимательно. Исключение же из ис следования центра, с которым уже заключено предварительное соглашение, не улучшает настроение ни спонсору, который должен искать новый центр, ни иссле дователю.

Так как идеального протокола не существует, при его внимательном изучении у хорошего исследователя непременно появляются вопросы. Намного предпочти тельнее задать их до начала исследования – исследователь, получив ответы, смо жет заранее оценить свои возможности. Кроме того, это может помочь спонсору внести необходимые разъяснения в протокол. Если времени до начала исследова ния достаточно, опытный ученыйисследователь может высказать свои предложе ния по изменению протокола, и, если это принципиальные замечания, спонсор мо жет пойти на такие изменения.

Необходимо подчеркнуть, что выступать с предложениями имеет смысл только до того, как клиническое испытание началось. Изменить чтото, когда начался на бор 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 иссле дования, необходимо иметь рабочие экземпляры для всех участников исследова ния. Можно попросить монитора привезти достаточное количество дополнитель ных копий. В этих рабочих копиях удобно делать пометки, более подробно разъяс няющие тот или иной пункт, и закладки, которые помогут быстро найти раздел, к ко торому часто обращаются.

Можно сделать дополнительные копии важных страниц или выписки из них – по лезно, 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, про исходит изза 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 от ступления 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 мо гут служить отсутствие какоголибо второстепенного обследования (рентгеногра фия грудной клетки при исследовании холестеринснижающего препарата), сме щение визита пациента на небольшое время, пропуск нескольких дней приема препарата при длительном лечении.

К нарушениям протокола относят серьезные отклонения, которые могут поста вить под угрозу правильность полученных данных. Чаще всего это нарушение кри териев включения/исключения, неправильный прием исследуемого препарата, от сутствие обследований, являющихся основной переменной интереса, прием за прещенной сопутствующей терапии.

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

Принципиальным различием между отклонениями и нарушениями протокола является то, что данные пациентов с отклонениями протокола могут быть включе ны 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 «кри тическая масса», которая ставит под сомнение аккуратность исследователей и до стоверность всех собираемых ими данных.

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

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

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

Втретьих, спонсор и исследователи должны ставить перед собой реальные це ли. 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.

Вчетвертых, исследователь должен иметь возможность незамедлительно свя заться с монитором при возникновении проблем, а монитор должен обладать до статочной квалификацией и ответственностью, чтобы дать необходимые разъяс нения.

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

Гораздо хуже не только совершить ошибку, но и пытаться ее скрыть. Это подо рвет 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 неза медлительно информировать монитора и ЭК.

Точное выполнение протокола абсолютно необходимо для любого клинического испытания. Как пишет председатель рабочей группы аудиторов Европейского фо рума по GCP P. Therasse, «протокол подобен рецепту – ему необходимо точно сле довать, чтобы получить реальные данные для анализа и отчета и гарантировать со блюдение правил Good Clinical Practice». Какието требования протокола не явля ются необходимыми для лечения пациента, но могут быть жизненно важными для целей исследования. Это и отличает исследовательский проект от обычной меди цинской практики.

Основной частью любого клинического испытания является наблюдение за па циентом и регистрация данных о его состоянии. На основании анализа этих дан ных 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, магни тооптический или электронный документ, специально разработанный для сбора всей требуемой протоколом информации о каждом субъекте исследования и пере дачи этой информации спонсору».

**7**

**ФОРМЫ**

**ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ**

**ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Некоторые фармацевтические компании используют несколько другую терми нологию. 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, отражаю щего содержание этой базы данных для каждого пациента. Мы будем использо вать 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. Пра вила 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 стан дартных блоковзаготовок. В создании ИРК, кроме клиницистов, обязательно должны принимать участие специалисты, отвечающие за обработку данных.

Когда карта разработана, полезно ее «протестировать», т.е. попросить клини циста заполнить ее либо на вымышленного пациента, либо на основании реаль ной истории болезни. Лучше всего это сделать в тех центрах, где пройдет иссле дование.

## Объем собираемых данных

Объем информации, который предполагается собрать, должен быть оптималь ным. Он должен быть достаточным, чтобы достичь целей исследования и не пропу стить важные находки, которые невозможно было предсказать заранее. Для этого следует предусмотреть возможность отметить в ИРК наблюдения, которые не тре буются протоколом, но являются, по мнению исследователя, важными. С другой стороны, собрав лишние данные, мы сделаем более трудоемким процесс последу ющей 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 усло вием участия клиники в международном проекте является знание персоналом английского языка в объеме, достаточном для заполнения ИРК. Иногда карта может содержать вопросники, которые заполняют непосредственно пациенты. В данном случае эти модули ИРК переводятся на русский язык; перевод должен быть одобрен разработчиками ИРК. Русскоязычный аналог английской ИРК мо жет быть создан для помощи исследователям, но не для внесения в него инфор мации.

При проведении локальных исследований ИРК на русском языке вполне допус тимы. 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 выпол нить в ходе конкретного визита. Преимуществом является удобство заполнения – вся информация, полученная во время одного визита, вносится в один раздел ИРК. При этом меньше вероятность чтолибо упустить. Однако проследить динамику то го или иного показателя в ходе исследования сложно, так как относящиеся к раз ным визитам значения одного и того же параметра (например, артериального дав ления) 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 ком бинированная структура ИРК, т.е. когда одни данные регистрируются последова тельно, а другие параллельно. Информация о сопутствующих заболеваниях или со путствующей терапии в процессе исследования может регистрироваться по па раллельному принципу (в так называемых сводных формах). Так удобно регистри ровать, 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 за писи, либо путем выбора соответствующего ответа из заранее составленного спи ска (так называемые формализованные ответы). Формализованные ответы упро щают процесс обработки данных и позволяют избежать лингвистических и смысло вых 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): | ✓ | гиперемия |
|  |  | отек |
|  |  | шелушение |
|  | ✓ | 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): |  | гиперемия |
|  |  | отек |
|  |  | шелушение |
|  |  | экссудация |
|  | ✓ | другое (укажите): ... *боль при пальпации...* |

Формализованные ответы обычно фиксируются в виде полей, которые необхо димо отметить (так называемых checkbox, см. примеры выше), или в виде цифр, которые соответствуют определенным ответам из списка. Желательно предусмот реть как можно больше возможных ответов (в разумных пределах), в том числе от вет, который следует отметить, если данные отсутствуют или исследование не про водилось.

## Формализованные ответы – градация симптомов

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

**Пример 5.** Выраженность симптома

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Обследование 4* | Обследование не выполнено (укажите причину в Комментариях) | | | |
| Симптомы | отсутствует | слабо выражен | умеренно выражен | ярко выражен |
| Гиперемия |  |  |  |  |
| Отек |  |  |  |  |
| Шелушение |  |  |  |  |
| Экссудация |  |  |  |  |
| Другое (впишите)  ........................... |  |  |  |  |

Желательно в одном исследовании для всех симптомов придерживаться одной и той же последовательности возможных ответов, например 0 – симптом отсутст вует, 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 хрони ческим бронхитом, ясно, что большинство ответов попадет в последнюю катего рию. Поэтому правильнее было бы установить другие интервалы, например «Ни од ной», «1–5», «6–10», «11–15», «16–20», «Более 20», особенно если выяснение зави симости течения заболевания от количества выкуриваемых сигарет является ос новной 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 неопределен ности. 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 вы полнил обследование, но забыл заполнить поле, либо обследование вообще не вы полнено.

## Источники информации

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

## Кодирование

Для введения информации о сопутствующей терапии, перенесенных и сопутст вующих 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 полно стью, с сохранением пунктуации и орфографии. Но при обработке данных с помо щью компьютерных программ «инфаркт миокарда» и «миокардиальный инфаркт» будут восприниматься как совершенно разные понятия. Поэтому предварительно проводится кодирование информации, т.е. присвоение диагнозам, названиям пре паратов и т.п. оговоренных заранее стандартных терминов или кодов. Рядом с по лем 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 результа та исследователем – в пределах нормы, клинически незначимое отклонение от нормы, клинически значимое отклонение от нормы.

## Регистрация времени

При регистрации времени применяется 24часовая шкала (в англоязычной ли тературе иногда используется термин «military time»). По мере возможности следу ет 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 отмече но снижение АД?» представляет собой регистрацию **относительного** времени. Од нако при расчете временноO го интервала между точками абсолютного времени веро ятность ошибки гораздо ниже (особенно при применении программных методов об работки 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. Наи более рационально использовать смешанный формат – «01FEB06».

## 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 выража ется 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 ис следуемого 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 исследо вателя.

На титульной странице каждого раздела (например, Визита 4) желательно пе речислить все формы и страницы, которые необходимо заполнить во время этого визита. Каждой форме или странице в списке может соответствовать поле (checkbox), 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 ин струкции 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 клиничес кого 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 обработ ке данных, и открытыми полями, позволяющими собрать более полную и точ ную 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 ре зультатами анализов, рентгеновские пленки, ленты ЭКГ и т.д. Обычно врач внача ле делает записи в официальных медицинских документах пациента, а затем пе реносит 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 ко тором исследователь сразу вносит данные в ИРК. В этом случае до начала иссле дования должно быть составлено соглашение о первичной документации, опреде ляющее, что будет считаться первичной документацией для некоторых данных (пример: «физический осмотр и тест с 6минутной ходьбой будут регистрировать ся 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 об разцами подписей персонала. Обычно ИРК заполняют врачиисследователи. До пустимо, чтобы информацию в ИРК переносили предварительно проинструктиро ванные исследователем медицинские сестры или лаборанты. Многие исследова тельские центры имеют специально подготовленный штат сотрудников, обязанно стью которых является перенос данных в ИРК из исходной документации пациента. Однако ответственность за данные все равно несет врачисследователь. Он дол жен проверить и подписать ИРК после того, как с картой работал средний меди цинский 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 за регистрированы дата и причина его завершения участия в исследовании и компью терные распечатки базы данных, подтверждая этим правильность данных и прини мая ответственность за них.

## Общие требования

ИРК должны заполняться разборчивым почерком, черными чернилами. Исполь зование чернил другого цвета нежелательно, так как они имеют более низкий кон траст 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 отве тов 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. Ис пользуется, 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 стра нице 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 пере черкнуть неверную запись одной чертой так, чтобы первоначальную запись воз можно было прочитать, рядом внести правильные значения, поставить дату внесе ния исправлений и инициалы. Инициалы необходимы для того, чтобы идентифици ровать человека, сделавшего исправление.

Правила GCP требуют объяснить причину исправлений. Обычно это делается в разделе «Комментарии» или на специальном листе, приложенном к ИРК. При сле довании этому правилу нужно руководствоваться здравым смыслом – вряд ли сто ит чтото объяснять, когда случайно внесенный год «2006» исправлен на «2007». Однако если исправленные данные принципиально отличаются от внесенных ра нее (например, даются совершенно разные трактовки одного и того же наблюде ния), это требует объяснений. Многие компании предлагают специальные коды для причин исправлений. Значения этих кодов приводятся в инструкции по запол нению 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 читае мыми.

## Соблюдение конфиденциальности

По правилам GCP, информация, позволяющая идентифицировать субъекта ис следования, не должна уходить из исследовательского центра. Поэтому в ИРК нельзя использовать имена пациентов – только инициалы. Некоторые фармацев тические 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 при клеиваются листочки с именами, помогающие найти карту при повседневной рабо те и т.д. В этом случае при отправке страниц ИРК спонсору нужно не забывать уда лять имеющиеся на них записи, позволяющие идентифицировать личность субъек тов исследования.

# Обращение с ИРК

ИРК вместе с протоколом клинического испытания и, желательно, инструкцией по ее заполнению должна быть предоставлена исследователю до начала клиниче ского 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 настоя щее время чаще всего используются самокопирующиеся карты, в которых внесе ние записей на одну страницу автоматически копируется на одну или две других, иногда разного цвета. Стержень авторучки или фломастера должен быть достаточ но тонким и твердым, чтобы обеспечить хорошее копирование. Поэтому лучше не использовать фломастеры с мягким стержнем.

После проверки монитором копии страниц отделяются от оригиналов. Один эк земпляр остается в центре, другой (другие), в том числе оригинал, передается спонсору. Можно ксерокопировать карты, но это лучше делать в исследователь ском центре. Если единственный экземпляр будет увезен монитором для копиро вания 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 запол нения. 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 па циента (история болезни, амбулаторная карта и т.п.). Как указывал директор Брук вудской международной академии исследований в области здравоохранения D. Hutchinson, «что не записано, то не сделано».

Правильное ведение первичной медицинской документации пациентов являет ся краеугольным камнем любого клинического исследования. Отсутствие в пер вичных документах информации, имеющей отношение к основной переменной ин тереса, ставит под сомнение достоверность данных, полученных у пациента. Зна чительные 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 за писи (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, микропленки 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 получен ная 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 нахо дящейся там информации.

**8**

**ПЕРВИЧНАЯ**

**МЕДИЦИНСКАЯ**

**ДОКУМЕНТАЦИЯ**

**ПАЦИЕНТОВ**

Сведения о состоянии пациента (например, частота пульса, значение артери ального давления), которые находятся в первичных документах (например, в исто рии болезни или амбулаторной карте), называются первичными данными (source data). Эти сведения затем переносятся врачомисследователем или другим со трудником исследовательского подразделения в индивидуальные регистрацион ные карты.

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

# Виды первичных медицинских документов

Первичными медицинскими документами прежде всего являются оригиналь ные медицинские документы пациента, которые используются в рамках обычной медицинской практики. В России это история болезни и амбулаторная карта, фор мы 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 со стоянии 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 ис следования заводят специальные амбулаторные карты, которые хранятся у исследователя. Как бы мы ни ссылались на особенности организации ме дицинской помощи в России, все понимают, что в большинстве случаев эти карты являются искусственными документами, созданными для целей кон кретного 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 неприят ные последствия: такая карта должна содержать максимально подробную и официально заверенную выписку из оригинальной карты; карту необходимо зарегистрировать в соответствующем журнале лечебного учреждения, полу чить официальный номер и поставить штамп – при желании аудиторы смогут ознакомиться с этим журналом; внести информацию о клиническом исследо вании в оригинальную карту. После завершения участия пациента в исследо вании врачисследователь также должен сделать выписку для его оригиналь ных 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 рекоменда ции 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 вы ступали 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, использова ние 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. Одна ко излишняя «алгоритмизация» поведения исследователя при общении с пациен том может привести к тому, что врач пройдет мимо существенной информации, ко торая 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 ис кусственных форм вызывает у аудиторов подозрения в «искусственности» содер жащихся в них данных, и эти подозрения, к сожалению, не всегда являются беспоч венными. 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 счи таются исходными медицинскими документами, и их использование вполне допу стимо.

# Правила ведения первичных медицинских документов

Первичная медицинская документация должна содержать как минимум следую щие сведения.

1. Демографические данные пациента, позволяющие однозначно его иденти фицировать.
2. Анамнестические данные, важные для оценки состояния пациента в ходе ис следования и подтверждающие критерии включения/исключения.
3. Факт участия пациента в исследовании, с указанием информации, которая это исследование идентифицирует (например, спонсор исследования, но мер 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 подтвержде ний проведенных обследований, не выявивших наличие критериев исключе ния, тем лучше; только в крайнем случае можно ограничиться фразой «у па циента отсутствуют критерии исключения»; если критерием исключения яв ляется возможность забеременеть, необходимо сообщить о проведенной на эту тему беседе.
7. Номер пациента в исследовании, факт рандомизации (при рандомизирован ных исследованиях) и факт зачисления в ту или иную группу лечения (при от крытых исследованиях). При использовании центральной интерактивной си стемы рандомизации к первичной медицинской документации следует при крепить 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 тре бует 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 препара та. В случае отклонений в приеме исследуемого препарата необходимо опи сать их подробно.
10. Информация о сопутствующей терапии, с указанием даты начала и оконча ния 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 оце нивается с помощью шкал, которые находятся в ИРК, но относятся к первич ной 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 доку ментации необходимо отразить, что дневник был выдан, просмотрен (прове рен), собран у пациента и т.п.
13. Все сведения, которые должны находиться в медицинской документации па циента 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 идентифици ровать.

Кроме того, имеют значение следующие моменты:

❑ записи в первичных медицинских документах должны быть выполнены чер нилами, почерк должен быть разборчивым;

❑ нельзя использовать сокращения, за исключением очень ограниченного ко личества общепринятых (АД, ЧСС). Это связано с тем, что мониторы и аудито ры, скорее всего, не являются специалистами в области проводимого иссле дования, 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 лен тах. Если лабораторные и функциональные обследования были сделаны в рамках данного проекта, они должны содержать идентификацию исследова ния 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 плен ки, сканограммы и т.п. должны позволять однозначно идентифицировать па циента, которому проведено обследование, и установить точную дату обсле дования и лабораторию, которая это обследование выполнила; должны быть Ф.И.О. и подпись врача, проводившего дополнительное обследование;

❑ консультации специалистов, вклеенные на отдельных бланках, должны со держать Ф.И.О. и подпись врачаконсультанта;

❑ выписки из других лечебных учреждений или из других первичных медицин ских 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 за пись о нем, например, утром 18 января, однако уже после других записей, да тированных 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 доку ментации, даже если внесена ошибочная информация. Неправильные све дения можно исправить таким же образом, как и ошибочные записи в инди видуальных регистрационных картах пациентов (см. главу «Формы для реги страции данных пациентов»);

❑ не допускается использование корректирующей жидкости и внесение инфор мации между строчек и на полях. Но если дополнительная информация все таки внесена между строчек, необходимо поставить дату, когда эта информа ция 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 хра нения основных материалов исследования, в том числе первичных медицинских документов (п. 4.9.5): «Документы должны храниться как минимум 2 года с момен та последней регистрации продукта в регионе ICH при отсутствии заявок на регис трацию, находящихся на рассмотрении в регионе ICH, или как минимум 2 года по сле формального решения о прекращении разработки исследуемого препарата. Документы должны храниться дольше, если это требуется официальными инстан циями или если этого требует спонсор. Обязанностью спонсора является инфор мировать исследователя (исследовательский центр) о том, что хранить документа цию больше не нужно».

Это одно из самых противоречивых и трудновыполнимых на практике положе ний ICH GCP. Вопервых, в любой момент в течение всего срока нахождения пре парата 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 когдато иссле дований. Спонсоры в большинстве случаев не могут быть уверены в том, что эта регистрация продукта – последняя, и материалы этих исследований больше ни когда не будут использоваться. Это продиктовано маркетинговыми причинами – любой препарат может когданибудь обрести «второе дыхание». В принципе, это касается даже решения о прекращении разработки нового лекарственного сред ства – никто не поручится за то, что это средство никогда не возродится снова, на пример по другим показаниям или в комбинации. Другими словами, срок «через 2 года от того, что может никогда не произойти», очень неопределенный. Вовто рых, исследователь не может знать о планах спонсора регистрировать или пере регистрировать препарат, поэтому в любом случае он должен ждать разрешения уничтожить материалы исследования. И если даже спонсор решит такое разреше ние разослать, то через 10–15 лет после окончания исследования разыскать ис следователей и материалы исследования очень сложно. Втретьих, непонятно, что делать с материалами исследований IV фазы. Если препарат старый и везде давно зарегистрирован, то получается, что материалы такого исследования хра нить не нужно вообще.

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

1. Составить список документов, которые являются первичными в данном ис следовании. Список должен быть подписан исследователем.
2. После окончания исследования отметить в этом списке, где хранится каждый первичный медицинский документ на каждого пациента. Например, «ориги нальная амбулаторная карта хранится на руках у пациента», с указанием Ф.И.О., адреса и телефона пациента. В списке должны быть отмечены доку менты, которые предполагается хранить в архиве лечебного учреждения (обычно их большинство).
3. Документы исследования необходимо упаковать в коробки и заклеить. На ко робках должна находиться следующая информация: текст «материалы по клиническому исследованию»; название исследования; годы, когда оно про водилось; название компанииспонсора исследования и контактные данные (адрес, телефон, имя монитора или ответственного лица) представительст ва компанииспонсора или контрактной исследовательской организации (КИО); Ф.И.О. и контактные сведения как минимум двух членов исследова тельской группы; перечень материалов, находящихся в коробке; текст «хра нить до особого распоряжения».
4. В архиве лечебного учреждения желательно выделить отдельное простран ство для хранения материалов клинических исследований.
5. Если администрация лечебного учреждения не позволяет хранить, напри мер, истории болезни пациентовучастников исследования отдельно, а тре бует 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 компанииспонсора исследования и контактные данные (адрес, телефон, имя монитора или ответственного лица) предста вительства компанииспонсора 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 на править ее монитору исследования вместе с письмом, описывающим, как заархивированы материалы исследования, с указанием контактных сведе ний ответственного за архив.

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

Проблемы с надлежащим хранением материалов исследований – одни из са мых распространенных в исследовательских центрах Европы. По данным Sheila N. LinderCiccolunghi, 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 обна ружить какиелибо материалы исследования после его окончания для проверки официальными инстанциями может поставить крест на его результатах.

За несколько последних лет значительное число зарегистрированных и непло хо продававшихся лекарственных средств было отозвано с рынка изза их опас ных побочных эффектов. В 1990е 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. c рынка США по соображе ниям безопасности был отозван препарат Vioxx (противовоспалительное средст во). В каждом из этих случаев вновь выявленные нежелательные лекарственные реакции изменяли соотношение риск/польза от применения препаратов в нега тивную 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 106000 умирают. Задача официальных инстанций, принимающих решение о регистрации препарата, определить, не перевешивает ли риск, связанный с его на значением, положительный эффект препарата. В свою очередь, обязанностью ис следователей и компанийспонсоров, проводящих клинические исследования ле карства, 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 тща тельно проводится во время исследований I–III фазы и продолжается в течение всего срока нахождения препарата на рынке.

**9**

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ**

**ЯВЛЕНИЯ**

Поскольку в большинстве развитых стран решение о регистрации препарата принимается на основании данных международных исследований, важно гармони зировать способы и формы сбора информации о нежелательных явлениях в разных регионах и в различных исследованиях. Для этого необходимо было создать еди ную 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 мониторированию лекарств (Уппсала, Швеция).

**Нежелательное явление (adverse event)** – любое неблагоприятное измене ние 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 субъек тивного 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 исследова ний лекарства. Риск определяется частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций, присущих данному препарату, и их тяжестью. Чем тя желее нежелательная лекарственная реакция, тем меньше частота ее возник новения, 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, кото рая, в свою очередь, оценивается на основании эффективности лечения и серьезности заболевания. Три случая прогрессирующей алопеции на 100 те рапевтических курсов вряд ли приемлемы для препарата, предназначенного для лечения гастроэзофагеального рефлюкса, однако, может быть, допусти мы для эффективного онкологического средства. Руководитель медицинской службы Англии сэр Кеннет Калман в 1996 г. предложил следующую классифи кацию 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 100000, как, например, риск попасть в железнодорожную катастрофу;
* «очень низкий» – между 1 на 100000 и 1 на 10000 (риск получить смертель ную травму при игре в футбол);
* «низкий» – между 1 на 10000 и 1 на 1000 (риск умереть от гриппа);
* «умеренный» – между 1 на 1000 и 1 на 100 (сопоставим с риском смерти ку рильщика, 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 под' лежат 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 ред ко встречающихся реакциях на препарат можно получить только тщательно про анализировав массу сведений о медицинском состоянии большого числа пациен тов, принимавших интересующее лекарственное средство. Например, на рубеже 70–80х 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 вра чи 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. Изза небольшой частоты встречаемости обнару жить 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. На пример, раньше для лечения некоторых инфекционных заболеваний применяли препараты, вызывающие быстрое и существенное повышение температуры тела (гипертермию). В обычной медицинской практике гипертермия, без сомнения, бы ла 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 врачисследова тель 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. Пра вильнее обращаться к больному с открытыми общими вопросами, например «Как вы себя чувствовали с момента нашей предыдущей встречи?» или «Вас чтонибудь беспокоило после предыдущего визита?». При этом следует со блюдать 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 иссле дуемого 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, сле' дует 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 навер няка сообщит исследователю сам (главное по значимости событие для пациента), а об имевших место вторичных проблемах, возможно, нет, хотя каждое из них мо жет представлять собой такое же серьезное нежелательное явление, что и пробо дение язвы.

Информацию о нежелательном явлении можно внести в форму регистрации не желательных явлений либо в виде описания отдельных симптомов или синдромов (например, «повышение температуры», «головная боль», «повышенная утомляе мость»), либо в виде диагноза (например, «грипп»). Каждый из этих подходов име ет преимущества и недостатки. С одной стороны, описание большого количества симптомов, каждый из которых расценивается как нежелательное явление, требу ет времени и разбивает цельную клиническую картину на фрагменты. С другой сто роны, указывая только нозологию, можно «замаскировать» неблагоприятное дей ствие препарата. Понятно, что вирусы, а не исследуемый препарат вызывают грипп, однако головная боль может являться как симптомом этого гриппа, так и не желательной 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;

1. нежелательные лекарственные реакции;
2. неожиданные нежелательные лекарственные реакции.

## Серьезные нежелательные явления (serious adverse events)

К серьезным нежелательным явлениям относятся: а) смерть; б) состояние, уг рожающее жизни; в) состояние, требующее госпитализации или продолжения те кущей госпитализации; г) состояние, приводящее к стойкой или значительной ут рате трудоспособности (дееспособности); д) появление дефекта развития; е) дру гое 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, от носят обстоятельства, когда действительно имелась непосредственная угроза жизни пациента, которая была устранена соответствующим вмешательством. К та ким состояниям можно отнести, например, сильное кровотечение с потерей созна ния, которое, не будучи остановленным, привело бы к смерти пациента, или разви тие астматического статуса с выраженным удушьем и гипоксией. В то же время со бытия, которые могли бы при их неблагоприятном развитии привести к угрозе жиз ни пациента, но не стали развиваться таким образом, к угрожающим жизни состо яниям не относят. Например, тяжелую пневмонию, если не было непосредственно го риска того, что пациент может погибнуть в ближайшее время, не следует отно сить к этой категории, несмотря на то, что такое заболевание при неблагоприятной динамике может представлять угрозу жизни.

Плановые госпитализации, предполагавшиеся до включения пациента в иссле дование, также не относят к серьезным нежелательным явлениям. В первичных ме дицинских документах должна присутствовать запись о том, что такая госпитализа ция планируется. Также к серьезным нежелательным явлениям не относят, напри мер, 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 изза отсутствия соответствующей меди цинской помощи больной госпитализируется. Чтобы не относить такую госпитали зацию к серьезным нежелательным явлениям, в первичной медицинской докумен тации пациента должно содержаться подробное объяснение причин его помеще ния в стационар, с четким указанием того, что не тяжесть состояния больного яви лась основанием для госпитализации. Однако мнение аудиторов и инспекторов на этот счет может не совпадать с мнением врачаисследователя, поэтому возмож ным выходом из такой ситуации может быть всетаки сообщение о серьезном не желательном явлении (госпитализации), но с приведенными выше комментария ми. В этом случае ответственность за то, рассматривать ли такой случай как серь езное нежелательное явление, будет лежать на соответствующем отделе компа нииспонсора или на официальных инстанциях.

Также неоднозначной может быть и трактовка «значительной» утраты трудоспо собности 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 раз витие такого состояния можно путем подробного расспроса больного.

В подавляющем большинстве клинических исследований запрещено участво вать беременным, а женщины детородного возраста должны использовать надеж ные средства контрацепции. Однако если пациентка всетаки забеременеет во время приема исследуемого препарата, необходимо проследить развитие бере менности до ее разрешения. Если новорожденный будет страдать дефектом раз вития, это следует расценить как серьезное нежелательное явление.

Под определение серьезного нежелательного явления может попасть любое значимое с точки зрения врачаисследователя медицинское событие. Данная кате гория введена для того, чтобы не ограничивать выбор врача узким перечнем фор мальных определений в многообразии медицинских ситуаций. Поэтому если ис следователь считает, что развившееся у пациента состояние заслуживает особого внимания, хоть и не попадает под перечисленные выше критерии серьезного неже лательного явления, он может сообщить о нем как о серьезном нежелательном яв лении.

## Нежелательная лекарственная реакция (adverse drug reaction)

Это все неблагоприятные реакции и непреднамеренные реакции организма на препарат, принятый (введенный) в любой дозе. Причинная связь между препара том 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 пре парата.

Существует несколько способов определить (естественно, не претендуя на абсолютную достоверность), связано ли неблагоприятное с медицинской точки зрения событие с приемом лекарства. Вопервых, это сравнительная частота события у лиц, не принимающих и принимающих препарат. Вовторых, реакция организма на отмену и повторное назначение исследуемого препарата. Если нежелательное явление исчезло после отмены и вновь появилось после по вторного назначения лекарственного средства, скорее всего, речь идет о неже лательной 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 регист рации, инструкцию к препарату – после выхода лекарственного средства на рынок).

Иногда встречается термин «побочный эффект» препарата (side effect). Неко торые считают термины «нежелательная лекарственная реакция» и «побочный эф фект» синонимами. Другие считают, что побочный эффект – это «другое известное действие» препарата, которое не является неблагоприятным для конкретного па циента. Например, сонливость у принимающих антигистаминные средства – не благоприятное событие. Однако димедрол в России активно использовался в ка честве снотворного средства как раз вследствие своего «второго действия». Мы предлагаем использовать термин «нежелательная лекарственная реакция», так как в международных документах, регулирующих порядок проведения клиничес ких 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 тя жесть которых не описаны ранее в доступных материалах о препарате. Для клини ческих исследований таким основным документом является брошюра исследова теля – свод материалов, статей, отчетов о ранее проведенных испытаниях и т.д., описывающий свойства исследуемого препарата, известные к моменту начала ис следования.

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 рассматривать ся как неожиданная нежелательная лекарственная реакция.

# Сообщение о нежелательных явлениях, наблюдавшихся в клиническом исследовании

Информация о нежелательных явлениях, не относящихся к серьезным, перено сится 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 вме сте с остальной информацией, содержащейся в ИРК. В процессе обработки нежела тельные 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, исследова тель 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 серьез ном нежелательном явлении также существуют специальные формы, которые должны быть заполнены исследователем и отосланы по факсу спонсору исследо вания 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 компаниейспонсором при контактах с исследователем как до начала, так и в ходе исследования. Чуть ли не в первую очередь мони тор 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 Феде ральное бюро расследований США изучали, надлежащим ли образом амери канская фармацевтическая компания American Home Products Corporation (AHP) сообщала о серьезных нежелательных явлениях, связанных с приемом препарата Redux (дексенфлюрамин). Чтобы закрыть иски, AHP была вынужде на добровольно заплатить 3,75 млрд. долл., что значительно снизило рыноч ную стоимость компании.

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

Если собрать всю информацию, необходимую для заполнения всех полей фор мы, быстро не удается, исследователь должен сообщить хотя бы те сведения, ко торые он смог получить в течение отведенного периода времени. Затем необходи мо 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 пробле мы с отсылкой бумажного документа, однако затем все равно необходимо пере дать сведения и в письменном виде.

Особенно внимательно следует относиться к серьезным нежелательным явле ниям, которые одновременно являются неожиданными и смертельными или жиз неугрожающими. О таких явлениях спонсоры обычно требуют сообщать немедлен но, в минимально возможные сроки.

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

Встречаются ситуации, когда по предварительному согласованию с официаль ными инстанциями и ЭК о некоторых серьезных нежелательных явлениях не надо сообщать в ускоренном порядке, а информация о них анализируется в конце ис следования, 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 ис пользуют многочисленные термины и определения, такие как «несомненная связь», «определенная», «вероятная», «возможная», «причинная связь не выявле на» и т.п. К сожалению, стандартной международной терминологии не существует, поэтому каждая компанияспонсор должна разъяснить исследователям, какими определениями пользоваться и на основании чего определять вероятность при чинной связи между приемом исследуемого препарата и развившимся нежела тельным явлением.

Помимо отдельных нежелательных явлений, могут возникнуть **ситуации, тре' бующие быстрого сообщения официальным инстанциям**. Это появление ин формации, 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 по влиять на ход клинического исследования. К таким ситуациям относятся: а) для уже известных серьезных нежелательных лекарственных реакций – клинически досто верное увеличение частоты их встречаемости; б) высокий риск для исследуемой популяции пациентов вследствие отсутствия заявленной эффективности препара та, направленного на лечение угрожающих жизни заболеваний; в) новые сведения из продолжающихся исследований на животных (например, новые данные по кан церогенности).

При возникновении нежелательного явления (особенно серьезного и угрожаю щего жизни) в двойном слепом исследовании спонсор и исследователь должны принять решение, необходимо ли раскрыть код данного пациента. В крайнем слу чае, 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 иссле дуемого препарата при возникновении серьезного нежелательного явления. Ино гда протокол исследования может содержать конкретные указания, при возник новении каких нежелательных явлений следует прекратить исследование. Напри мер, если препарат неблагоприятно влияет на тромбоциты, протокол может со держать сведения о количестве тромбоцитов в крови, при котором необходимо снизить дозу или отменить исследуемую терапию. Если таких указаний нет, реше ние должен принимать врачисследователь, действуя в интересах больного на ос новании своего клинического опыта, желательно в контакте с монитором иссле дования.

**Российское законодательство в области правил сообщения о побоч' ных 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 Россий ской Федерации в сфере здравоохранения, федеральному органу контроля качества лекарственных средств и территориальным органам контроля ка чества лекарственных средств обо всех случаях побочных действий лекар ственных 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 стан дартов 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 воз никновении серьезного нежелательного явления в периоде последующего наблю дения, когда прекращен прием исследуемого препарата, исследователь должен сообщить о нем спонсору в порядке, установленном для всех серьезных нежела тельных явлений. Причинная связь нежелательного явления с приемом исследуе мого препарата должна в таких случаях тщательно взвешиваться исследователем. Иногда протокол прямо указывает на тот период времени после окончания иссле дования, в течение которого исследователь должен продолжать сообщать о став ших ему известными после окончания исследования нежелательных явлениях. Обычно этот срок составляет 14 дней. Однако в любом случае исследователь дол жен 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» № 61ФЗ 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 приме нении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарствен ных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препа ратов».

Пункт 2.12 ICH GCP требует, чтобы «изготовление исследуемого продукта, об ращение с ним и хранение находились в соответствии с «Правилами производст ва 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 клини ческом испытании. Ответственность за учет исследуемого препарата в исследо вательском центре лежит на исследователе или учреждении, где проводится ис следование. Правила обращения с лекарственными препаратами иногда называ ют Good Distribution Practice.

Столь большое внимание обращению с исследуемым препаратом уделено по целому ряду причин. Вопервых, в исследованиях I–III фазы используется препарат, который не разрешен для применения в условиях обычной медицинской практики (незарегистрирован), либо находящееся на рынке лекарственное средство иссле дуется по еще официально не разрешенным (незарегистрированным) показаниям, в незарегистрированной дозе или лекарственной форме либо у незарегистриро ванной группы пациентов (например, у детей). Поэтому этика проведения биоме дицинских 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 иссле дования, который получил одобрение официальных инстанций и ЭК. Любое откло нение от этого принципа может поставить под угрозу жизнь и здоровье пациентов и, следовательно, является нарушением этических принципов.

**10**

**ОБРАЩЕНИЕ**

**С ИССЛЕДУЕМЫМ**

**ПРЕПАРАТОМ**

Вовторых, учет исследуемого препарата и контроль над его использованием являются требованием международных официальных инстанций и регулирующих научные исследования структур большинства стран. Поэтому ошибки в использо вании исследуемого препарата и обращении с ним являются нарушением офици альных правил проведения клинических исследований.

Втретьих, спонсор сам в первую очередь заинтересован в том, чтобы исследуе мый препарат использовался в соответствии с протоколом исследования. Если ле карственное средство назначено не так, как предписано, или применено у пациен тов, не подходящих для исследования, или нарушены условия хранения лекарствен ного средства, то полученные данные не могут быть включены в обработку и, следо вательно, снижается научная ценность проекта.

Вчетвертых, в большинстве современных исследований оценивается так назы ваемая комплаентность, т.е. соблюдение пациентами установленного режима при ема 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, срав ниваются две формы одного и того же препарата – первую необходимо приме нять всего один раз в день, а другую – три раза. Оценивается, как часто паци енты 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 ре жим 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: удоб ство использования лекарственной формы (например, ингалятора); характер самого заболевания (чем тяжелее заболевание, тем серьезнее пациенты отно сятся к предписаниям); взаимоотношения пациента и врача, способность по следнего убедить в необходимости соблюдать режим дозирования; нежела тельные 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 (на пример, забывчивость). Но и в том случае, когда основной переменной интере са является эффективность или безопасность препарата, оценивать компла ентность очень важно – ведь отсутствие эффективности или изменение (увели чение 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 возвра щенного препарата; б) беседу с пациентом; в) дневники или записи пациента; г) наблюдение за реакцией организма пациента на проводимое лечение; д) ме ханические или электронные счетные устройствадозаторы; е) в редких случа ях биологические маркеры исследуемого препарата или терапевтический ле карственный мониторинг, т.е. определение концентрации препарата в крови.

Исследуемый препарат проходит следующие этапы своей жизни: синтез, упа ковка, маркировка, доставка в исследовательские центры, распределение пациен там, возврат и уничтожение. При синтезе (изготовлении) исследуемого препарата необходимо соблюдать правила GMP, так как, по словам Cecil Nick, менеджера ком пании Novo Nordisk, «качество данных исследования зависит от качества исследу емого продукта». Однако описание правил GMP не является целью настоящей гла вы. Полученный препарат подвергается всестороннему тестированию для уверен ности 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, генери ческое название, номер партии (лот), результаты анализа образцов, срок годнос ти. Этот сертификат в дальнейшем сопровождает каждую поставку исследуемого препарата до самого лечебного учреждения.

После изготовления лекарственной формы, предназначенной для использова ния в клиническом исследовании, препарат упаковывается и маркируется. Упаков ка соответствует лекарственной форме, используемой в клиническом исследова нии (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 нахо дится препарат в первичной упаковке).

**Первичная упаковка** должна быть достаточно прочной, чтобы защищать лекар ство от механических повреждений, света и сырости, а также быть удобной в ис пользовании. 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 химичес ки инертного стекла, полипропилена или сочетания полихлорвинила с алюминие вой пленкой (блистеры). В амбулаторных исследованиях количество препарата в одной единице первичной упаковки (например, в одном флаконе) обычно соответ ствует потребности в нем на период между двумя визитами.

**Вторичная упаковка** защищает препарат от загрязнения, влаги и механичес ких повреждений при транспортировке, а также может использоваться для созда ния особых условий транспортировки и хранения (например, пониженной темпе ратуры).

Маркировка на упаковке с исследуемым препаратом должна содержать следу ющую информацию: идентификатор исследования (номер, короткое название, аббревиатуру и т.п.), номер партии (лота), номер упаковки, название исследуемо го 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», усло вия хранения, срок годности, название компанииспонсора. Иногда этикетка имеет отрывную часть, которая содержит краткую информацию о том, кому и когда выда на данная упаковка с исследуемым препаратом. Эта часть этикетки отрывается и вклеивается в ИРК пациента.

Протокол исследования содержит несколько разделов, посвященных обраще нию с исследуемым препаратом. Исследователь должен иметь возможность найти в протоколе следующую информацию: название исследуемого лекарственного средства, описание изученных к настоящему моменту свойств препарата и анало гов, 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 содер жит 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 незаре гистрированных препаратов) содержится в брошюре исследователя. Брошюра ис следователя предоставляет сведения о физических, химических и биологических свойствах продукта, механизме действия, ФК и ФД, подробно описывает все про веденные к настоящему моменту доклинические и клинические исследования и их результаты. Кроме того, в брошюре исследователя содержится список опублико ванных работ по исследуемому препарату. Если с течением времени появляются новые сведения об исследуемом лекарственном средстве, брошюра переиздает ся, и новая редакция распределяется по исследовательским центрам, а также пе редается в ЭК.

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

* после инициации исследовательского центра исследователи подтверж дают наличие определенного количества исследуемого препарата у них в центре; • исследователь находит пациента, подходящего для включения в исследо вание;
* исследователь по телефону сообщает в международный центр информа цию 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 упа ковки, но и дополнительных партий препарата для продолжения лечения каж дого конкретного больного.

После упаковки исследуемый препарат поступает в исследовательский центр, врачуисследователю – иногда напрямую, со склада, иногда через монитора, кото рый привозит его в центр. В исследовательском центре лекарственное средство хранится либо у врачаисследователя, либо в аптеке. Затем врачисследователь – лично или через медицинскую сестру – назначает препарат пациентам, участвую щим в исследовании. Таким образом, существует два основных этапа: передача исследуемого препарата от спонсора к врачуисследователю и распределение ле карства пациентам. Каждый из двух этапов может состоять из некоторого числа промежуточных действий – например, пересылка исследуемого препарата с заво даизготовителя 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, ме дицинской сестре и, наконец, пациенту. Однако каждый этап передачи исследуе мого препарата должен подчиняться одинаковым простым правилам:

**а)** получателем должно быть уполномоченное лицо, например соисследова тель, в обязанности которого входит назначение препарата пациентам, при условии, что эти обязанности официально зафиксированы в форме по рас пределению обязанностей в исследовательском подразделении (site respon sibility log);

**б)** документально должно быть зафиксировано, что, в каком количестве, когда и кому передано;

**в)** получающая сторона должна проконтролировать, соответствует ли имеюще еся в действительности сопроводительным документам.

# Хранение исследуемого препарата

Хранение препарата должно подчиняться следующим правилам:

**а)** лекарственное средство должно находиться в месте с ограниченным досту пом;

**б)** условия хранения должны соответствовать инструкциям спонсора;

**в)** необходимо следить за истечением срока годности препарата;

**г)** находящийся на хранении препарат необходимо время от времени пересчи тывать.

Если принято решение, что исследуемый препарат будет храниться в апте ке исследовательского подразделения, а отвечать за его распределение бу дет 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 распреде лять исследуемое лекарство. Очень желательно присутствие фармацевта во время инициирующего визита (site initiation visit) и обязательно – во время ви зитов монитора в ходе исследования, когда проверяется учет и хранение ис следуемого препарата. В идеале, для каждого исследования фармацевт дол жен разработать стандартную процедуру, описывающую взаимоотношения между всеми участниками клинического исследования в центре. В ходе иссле дования фармацевт должен вести специальный файл, который должен содер жать следующие документы:

* протокол исследования;
* стандартную процедуру по обращению с исследуемым препаратом в дан ном исследовании;
* сертификаты анализов всех партий исследуемого препарата, поступив ших в исследовательский центр;
* все дополнительные документы, описывающие свойства исследуемого препарата или особенности обращения с ним, включая копию брошюры ис следователя;
* все формы получения и передачи препарата;
* все материалы по перемаркировке исследуемого препарата (например, при продлении срока годности);
* контактную информацию о представителях спонсора, компетентных в во просах применения и распределения исследуемого препарата;
* всю корреспонденцию с монитором, исследователем и т.д. по поводу ис следуемого 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, уполномочен ные иметь дело с исследуемым препаратом. Например, кабинет главного исследо вателя может считаться местом с ограниченным доступом только в том случае, ес ли никто никогда не находится в нем в его отсутствие, а кабинет имеет надежно за крывающуюся дверь и, при необходимости, решетки на окнах. Ограниченным до ступом может считаться и хранение исследуемого препарата в металлическом шкафу (сейфе), который может находиться в открытом для доступа других лиц по мещении, однако ключ от шкафа должен быть только у уполномоченных членов ис следовательского коллектива. Предпочтительно хранить лекарство в аптеке лечеб ного 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 спи сок 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 влаж ность 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 не обходимо 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 исследо вания.

# Передача препарата от спонсора исследователю

Передача осуществляется не раньше, чем получены разрешение официальных инстанций на проведение исследования и одобрение ЭК. Кроме того, исследова тель должен подписать протокол клинического исследования и для некоторых ис следований, 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 компа ниейспонсором и исследовательским подразделением тоже является обязатель ным для передачи препарата в исследовательский центр. Исследуемый препарат передается вместе с сертификатом, брошюрой исследователя и инструкциями по применению (протоколом клинического исследования). При получении лекарст венного 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 од ной 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/ис ключения и подписал ИС на участие в клиническом исследовании. При исследова ниях в амбулаторной практике исследователь должен объяснить пациенту особен ности приема и хранения исследуемого препарата. Информация о выданном паци енту 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, но мер и инициалы пациента, инициалы исследователя, выдавшего препарат, назва ние препарата, номер партии (лот), доза, лекарственная форма, количество вы данного препарата, дата, подпись заполнившего форму.

В двойных слепых исследованиях вместе с исследуемым препаратом спонсор передает исследователю рандомизационные коды. В экстренной си туации – например, при развитии острого медицинского состояния, для купи рования которого необходимо знать, какую терапию получал пациент, – ис следователь может, открыв код, эту информацию получить. Согласно п. 4.7 ICH GCP, открытие кода может производиться только в соответствии с прото колом, при этом исследователь должен документировать причины, по кото рым код был вскрыт, и немедленно поставить об этом в известность спонсо ра. Однако раскрытия кода следует по мере возможности максимально избе гать. 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 рас крытия кода! Факт передачи рандомизационных кодов также должен быть от ражен в документации исследования.

# Возврат исследуемого препарата

При каждом визите пациента врач подсчитывает количество препарата, остав шегося в упаковке, выданной пациенту во время предыдущего визита, и, если не обходимо, забирает у пациента неиспользованные остатки препарата или пустые упаковки от него. Информация об этом вносится в первичную медицинскую доку ментацию, ИРК и специальную форму, которая должна содержать следующие све дения: идентификатор исследования, номер и название центра, имя главного ис следователя центра, номер и инициалы пациента, инициалы исследователя, полу чившего препарат, название препарата, номер партии (лот), доза, лекарственная форма, количество возвращенного препарата, дата, подпись заполнившего фор му. Если пациент вернул пустую упаковку, все равно необходимо сделать соответ ствующую 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 паци ентом исследуемый препарат не может быть распределен другому пациенту.

В конце исследования или на какомто его этапе по указанию спонсора неис пользованный исследуемый препарат и пустые упаковки возвращаются исследо вателем спонсору. При возврате лекарственного средства исследователь и мони тор должны подписать документ, удостоверяющий этот факт и содержащий следу ющую 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. Ответствен ность 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 си туации спонсор должен предоставить исследователю подробные инструкции по уничтожению лекарственного средства.

В любом клиническом испытании участвует несколько сторон – спонсор, мони тор, 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 фармацевтичес ких 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 явля ется основным связующим звеном между исследователем и спонсором. В то вре мя 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 проб лемы исследовательского коллектива, но и следить за выполнением требований различных отделов компании и рабочих групп, участвующих в клиническом испыта нии: отделов обработки данных и статистики, контроля/гарантии качества, наблю дения за безопасностью лекарственных средств и т.д.

**11**

**МОНИТОРИНГ**

**КЛИНИЧЕСКИХ**

**ИССЛЕДОВАНИЙ**

Обеспечить адекватный мониторинг клинического испытания – обязанность спонсора исследования. Компанияспонсор может возложить обязанности мони тора на своего сотрудника, на представителя КИО или на независимое лицо, кото рые 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 кон центрировать внимание на рутинной деятельности. Бо4 льшую часть рабочего дня монитор проводит в исследовательском центре, проверяя заполненные исследо вателем индивидуальные регистрационные карты и медицинские документы паци ентов. Кроме того, монитор постоянно находится в рамках придуманных не им пра вил и процедур. Чтобы получать удовольствие от такой работы, нужно иметь подхо дящую нервнопсихическую организацию. Люди, не склонные к кропотливой рабо те и нуждающиеся в частой смене занятий, обычно начинают испытывать внутренний дискомфорт, совершают ошибки и спустя какоето время начинают предпринимать попытки поменять профессию.

В переводе с английского «to monitor» означает «проверять, контролиро вать, наблюдать». Good Clinical Practice Journal в 1995 г. писал, что «исследова тель 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 исследо ватель 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 мо жет 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. Наблюда тель обычно занимается созерцанием процесса со стороны, в то время как монитор – активный участник и одна из ключевых фигур клинического испыта ния. «Мониторинг клинического испытания – одновременно наука и искусст во, 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 изза незнания протокола исследователями или нехватки препарата в клинике, а вследствие от сутствия 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 мо нитора иногда ограничиваются проверкой карт и исходных медицинских докумен тов, 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 меди цинских проблем, которые есть у них, – монитор не обязан быть высококлассным специалистом в той области медицины, в которой проходит исследование. Мони торы иногда параллельно занимаются клиническими испытаниями, относящимися к нескольким медицинским дисциплинам, а обладать глубокими познаниями, срав нимыми с многолетним опытом исследователей, одновременно в кардиологии, эн докринологии и психиатрии невозможно. Монитор должен хорошо знать правила проведения клинических испытаний, исследуемый препарат, протокол клиническо го испытания и процедуры исследования. Для этого компании проводят специаль ные курсы для мониторов, в которые включают базовые сведения из медицинской области предстоящих исследований. После этого, как и в других профессиях, мо нитор какоето 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 квалифика цию с помощью экзаменов и тестов практически невозможно – можно наизусть знать правила GCP и успешно проваливать исследования изза неумения устанав ливать правильные взаимоотношения с исследователями. F. Geelen предлагает умножить число лет, которые отработал монитор, на количество компанийспон соров, с которыми он имел дело, или количество медицинских показаний, в обла сти которых он мониторировал исследования. Если результат будет больше 9, мо нитор 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 вклю чается в исследование. Правильный подбор исследователей и хорошая подготовка центров имеют огромное значение для успеха предстоящего клинического испыта ния. «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 подска зать 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 свидетель ствует о том, что с анализами исследования скорее всего все будет в порядке.

Опытный монитор скорее откажется от проведения исследования в центре, ко торый 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 иссле дования и поиск исследовательских подразделений отложить начало клинического испытания на неделю, найти другой центр и завершить набор пациентов за три ме сяца, чем набирать пациентов в течение года или, еще хуже, прекращать исследо вание в центре через месяц его после начала изза нарушений протокола.

Потенциальная скорость набора пациентов – одна из главных характеристик ис следовательского центра. Чем медленнее набор пациентов, тем дольше продлит ся 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 исследова теля, 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 попро сить врача фиксировать всех подходящих пациентов со дня первого контакта с мо нитором на протяжении одногодвух месяцев, а затем проанализировать получен ную информацию.

Обычно исследователи завышают в своих оценках предполагаемую интен сивность 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 мне нию исследователя, подойдут для участия в испытании, 7 не пройдут по кри териям включения/исключения при более глубоком обследовании, трое отка жутся дать ИС, четверо изменят свое решение или не подойдут для рандоми зации 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 извест ный 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 воз никших проблем. Очень полезно собрать исследователей вместе и обсудить с ни ми протокол и процедуры исследования, ИРК и правила GCP, уделив особое внима ние защите прав субъектов исследования, процедурам получения ИС и взаимодей ствию с ЭК. План такой встречи необходимо составить заранее. Если монитор в хо де этого совещания сумеет не только изложить принципы GCP, но и внятно объяснить, почему необходимо им следовать, больше шансов, что персонал иссле довательского подразделения будет их выполнять – легче подчиняться тем прави лам, смысл которых понятен.

Во время первых визитов стоит уделить внимание описанию предстоящих про цедур мониторинга и объяснить, что основная цель визитов монитора – не выпол нение полицейских функций, а помощь исследователям в проведении исследова ния. P. Meijer и F. Geelen советуют мониторам проанализировать 3 предыдущих по добных исследования, составить список из 10 наиболее часто встречающихся проблем и обсудить их с исследователями. Никогда не стоит уповать на то, что ис следователи сами знают, как проводить исследования, – это не является их основ ной 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 анали зов). 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 по сле 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 исследова нии (а не только главный исследователь), должны быть подробно проинформиро ваны о порядке регистрации и сообщения о нежелательных явлениях, особенно о серьезных или являющихся объектом особого внимания в предстоящем исследо вании. 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 цент ром и лично с исследователям – непременное условие успешного проведения ис следования. Необходимость срочно передать важную информацию может возник нуть 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 рас пределению 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 ис следования. Для очень сложных исследований ранних фаз мониторы могут нахо диться в клинике практически постоянно; в то же время для простых исследований поздних фаз может быть достаточно всего двух визитов – в начале и в конце иссле дования. Однако можно считать обязательным посещение центра сразу же после включения первых пациентов. Это позволит выявить типичные ошибки и недостат ки 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 одно го раза в 2 мес, что определяется руководством по мониторингу конкретного ис следования. 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!). Не обходимо подтвердить договоренность о визите письмом или факсовым сообще нием. Это письмо отражает план предстоящей работы монитора в исследователь ском центре с указанием всех документов, которые будет проверять монитор. Ес ли во время визита предполагается посетить вспомогательные службы или пред ставителей администрации исследовательского центра, договориться об этом заранее особенно важно.

Оптимально построить визит монитора следующим образом:

❑ завершить дела, оставшиеся с предыдущего посещения: например, отве тить 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 испыта нии и сообщить, если необходимо, о появившихся новых требованиях к про ведению исследования;

❑ проверить исходные документы, ИРК и файл исследователя. Обычно присут ствие исследователя при этом необязательно – не стоит отвлекать врача от его повседневной работы для того, чтобы через каждые пять минут задавать ему вопрос или просить чтото исправить в карте. Лучше собрать все вопро сы и замечания (выписать на листок бумаги, для удобства пометить наклей ками в файле и картах) и обсудить их в конце визита. Исследователь может выделить монитору место для работы и вернуться ко времени, когда провер ка будет закончена;

❑ обсудить результаты проверки документации, внести исправления и дать ре комендации, как избежать ошибок в дальнейшем;

❑ еще раз подчеркнуть детали, нуждающиеся в особом внимании исследова теля (например, необходимость сообщать о серьезных нежелательных явле ниях 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 допол нительный 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 информа ции по сравнению с первичными медицинскими документами. Поэтому более эф фективной (и, в конечном итоге, экономящей время) является двухэтапная провер ка – 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 ти пичные 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 изза 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 испыта ния и проверки документации исследования монитор должен уделять внимание многим другим аспектам – лабораториям и отделениям, помогающим в проведе нии исследования, учету, хранению и распределению исследуемого препарата, об ращению с рандомизационными кодами и т.д.

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

После визита монитор составляет отчет о посещении центра; форма отчета и со держащиеся в нем сведения определяются стандартными процедурами компании. Очень важна и обратная связь с исследователем – письмо с кратким изложением ре зультатов 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 персона ла, разрабатывавшего протокол и ИРК. Поэтому вывести «средний допусти мый 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 потен циал для улучшения качества работы.

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

❑ среднее число вопросов, полученных из группы обработки данных после вво да 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 регист рации телефонных контактов также определяются процедурами компанииспонсора.

# Действия монитора после окончания исследования

После того как последний пациент закончил исследование, собраны и подписа ны все ИРК пациентов, получены ответы на все вопросы, собраны неиспользован ный исследуемый препарат и пустые флаконы и приведен в окончательный поря док 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 марки ровкой 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 персо налом исследовательского подразделения. Специалист в области клинических ис пытаний Francois Geelen пишет, что «80% работы монитора – это общение». Мони тор может великолепно разбираться в теории клинических исследований и доско нально знать протоколы, но постоянно испытывать трудности в работе изза отсут ствия взаимопонимания с врачами.

Врач Оксфордской клиники «Джон Редклифф» др Patrick Magill в статье, опубликованной в 1996 г., вспоминает, как обстояли дела до середины 70х го дов: «Может быть, всего 20 лет отделяют нас от времени, когда протокол иссле дования мог быть написан на обратной стороне меню ресторана, в котором ме дицинский советник одной большой фармацевтической компании ужинал с из вестным клиницистом и потенциальным исследователем. Различные аспекты – например, одобрение ЭК – ненавязчиво обсуждались за рюмкой хорошего ар маньяка. Прощаясь после ужина, коллеги договаривались «держать друг друга в курсе» и «вернуться к теме в течение месяцадвух» в такой же обстановке. Иногда воспоминания о дизайне исследования меркли перед воспоминаниями о Medaillons de Lotte et Moules au Safran, однако наличие интересной проблемы всетаки могло привести к тому, что исследование приобретало определенную форму». Такой подход к планированию и выполнению клинических исследова ний 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 существо вали в теперешнем понимании, не проверялись монитором и болееменее до стоверно отражали только извилистый путь пациента по различным отделени ям клиники. Некоторые исследования могли бы привести к полезным выводам, однако изза недостаточного размера выборки демонстрировалась не более чем тенденция. В результате этого ошибки II рода делали невозможным оце нить 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 кли нического испытания, содержит десятки страниц трудночитаемого текста, с много численными ссылками и обилием информации. Большинство этой информации не имеет ничего общего с лечением пациента, т.е. с тем, чем врачисследователь при вык заниматься. Введение правил GCP породило огромное количество бумажных документов – графиков визитов, журналов по учету исследуемого препарата, лис тов 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 па циентами. Фармацевтические компанииспонсоры, стоящие перед необходимос тью соблюдать требования официальных инстанций, плодят одну за другой стан дартные процедуры, регламентирующие каждый шаг исследования. На самом де ле, они не являются «стандартными» – каждая фирма имеет свои собственные пра вила. 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 немедлен но, так как от этого зависит скорость появления препарата на рынке и, соответст венно, прибыль компании.

И тогда, и сейчас исследователи и спонсоры имеют общую цель – разработать новый эффективный и безопасный препарат, способный помочь пациентам. Одна ко 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 выполне нием описанных в протоколе процедур, манипуляций и обследований, в лучшем случае безвредных для здоровья пациента, и получать за все это приличный гоно рар. Желательно, чтобы весь процесс проходил спокойно и без спешки. Фарма цевтические компании, со своей стороны, требуют от исследователей быстрого включения всех пациентов, аккуратного ведения сотен и тысяч листов исследова тельских документов, точного соблюдения протокола и умеренности в оценке соб ственной работы. Монитор является связующим звеном между спонсором и ис следователем – другими словами, находится между молотом и наковальней. Он должен обладать искусством установить такие отношения с исследователем, что бы отстаивание интересов компании не приводило к постоянным конфликтам, вза имным обидам, противостоянию амбиций и в итоге не отражалось на успехе ис следования. По данным Groenewould и Bell, от 10 до 30% клинических испытаний и в наше время заканчиваются неудачей; одна из основных причин этого – пробле мы общения. Если принять во внимание, что затраты на разработку нового лекар ственного средства составляют несколько сотен миллионов долларов, провален ные исследования ведут к существенным финансовым потерям. К сожалению, мо ниторы редко проходят специальные тренинги по разрешению конфликтов, пре одолению 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 пробле мами. 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 ровными, ува жительными, равными, профессиональными и доброжелательными. Такие отноше ния невозможно построить без желания обеих сторон, однако в большей степени ответственность за это несет монитор, так как, в отличие от исследователя, клини ческие испытания являются его основной работой.

В последние годы произошло драматическое увеличение среднего количества пациентов в одном клиническом исследовании, среднего количества пациентов, которых необходимо включить в клинические исследования каждой новой субстан ции, среднего числа визитов пациента в одном проекте и среднего количества са мих клинических исследований, необходимых для регистрации нового препарата. Доля расходов на клинические исследования в общей стоимости разработки пре парата возросла с 33% в 1990 г. до 40–45% в наше время, а период от синтеза суб станции до регистрации нового лекарственного средства, составлявший 7,9 года в 1960х годах, увеличился до 12,8 года в 90х годах прошлого века и несколько сни зился (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 ве щества. Не существует алгоритма, позволяющего фармацевтической компании га рантированно создавать каждый год хотя бы одно принципиально новое успешное лекарственное средство. Даже через дватри года после появления молекулы на свет предсказать ее судьбу практически невозможно. Поэтому фармацевтическая компа ния в текущем году может начать клинические исследования одногодвух препара тов, на следующий год – трехчетырех, а еще через год – вообще ни одного. Объем работы отдела компании, занимающегося клиническими исследованиями, непосто янен, его не всегда можно предсказать даже на 2–3 года вперед. Поэтому фармацев тическая 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.

**12**

**КОНТРАКТНЫЕ**

**ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ**

**ОРГАНИЗАЦИИ**

**И РАЗРАБОТКА НОВЫХ**

**ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Большинство фармацевтических фирм пришли к решению постоянно содер жать такое количество специалистов в области клинических исследований, кото рое является минимально достаточным для выполнения более или менее постоян ной 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 исследова тельские организации. Как писал председатель FDM Pharma Group др Benoit Boche, «следуя путем, проложенным производителями автомобилей и одежды, та кими как Nike и Marks & Spenser, фармацевтическая индустрия нашла способ сни зить расходы и ускорить процесс разработки препаратов, в то же время сохраняя контроль над стратегическими задачами, такими как выработка концепции (выбор субстанцийкандидатов), 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 про ведении клинического исследования. В начале 1970х годов в мире насчитывалось около 50 КИО, в 1980 г. – порядка 150, в середине 1990х – около 1500. Сегодня в мире насчитывается свыше 2500 КИО; в США работает около 500 КИО, в Велико британии – 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 зна чение только для трактовки некоторых положений ICH GCP – если часть функ ций спонсора в клиническом исследовании выполняет нанятое по контракту частное лицо, на него распространяются все требования, которые предъявля ются официальными документами к деятельности КИО.

Крупные современные КИО в области клинических исследований могут практи чески все – от разработки протокола исследования до написания заключительного отчета, но основной доход большинство из них получает от мониторинга клиничес ких исследований и общего менеджмента проектов. Ведущие международные ком пании, начинавшие как КИО, превратились в многопрофильные структуры, зани мающиеся не только организацией и мониторингом клинических исследований, но и выводом препаратов на рынок, предоставлением новых решений в области фар мацевтического бизнеса на основании компьютерных и сетевых технологий, лабо раторным анализом биологических образцов и другими видами деятельности, имеющими отношение уже не только к клиническим исследованиям, а к фармацев тическому рынку в целом. Они по своей структуре очень схожи с фармацевтически ми компаниями, с той лишь разницей, что они не производят свои, а разрабатыва ют чужие препараты. С другой стороны, существуют компании, попадающие под определение контрактных исследовательских организаций, но специализирующи еся в какойлибо одной узкой области – например, в обработке данных и статисти ке, 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 построе но взаимодействие с клиентами, основами которого являются умелое биз несобщение, честность, уважение. Проблема многих КИО в том, что «прода ют» 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 – од ни сотрудники КИО обещали одно, другие оказались не в состоянии или не хо тят эти обещания выполнить. Как писал B. Powers, «контрактные проекты мо гут быть успешными только в том случае, если обе стороны действительно яв ляются партнерами и обоюдно укрепляют эти партнерские взаимоотношения. Такой подход требует значительных вложений времени и средств, но эти вло жения окупаются с лихвой».

## Глава 12

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

Таким образом, если в начале 1970х годов КИО были небольшими компаниями, просто выполнявшими «избыточную» для фармацевтических компаний работу, то к 1990м годам они стали важным элементом системы клинической разработки но вых лекарственных средств. К настоящему времени их роль выросла до такой сте пени, что создание большинства новых препаратов без их участия стало бы невоз можным. Фармацевтические компании видят в КИО важных стратегических парт неров, помогающих им быстро вывести препарат на рынок. Например, большинст во 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 – выбе рите любые два»). Необходимо получить полные и достоверные данные о препара те, сделать это быстро и уложиться в рамки отведенного бюджета. В середине 1990х годов доминировала тенденция максимального сокращения времени от мо мента создания субстанции до ее выхода на рынок. Были модны подсчеты, анало гичные тем, которые приводил в 1996 г. в журнале SCRIP старший вицепрезидент контрактной исследовательской организации Corning Pharmaeutical Services др John Mills: «Представьте, что если вывести на рынок препарат, который будет прода ваться 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.». Исполь зование контрактных исследовательских организаций действительно позволяет со кратить 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 созда ния субстанции до регистрации препарата – с 10–13 лет, включая период регистра ции, до 5 лет (например, в такие короткие сроки был выведен на рынок препарат Pulmozyme компании Genetech). Поэтому предполагаемые выгоды от быстрого вы вода препарата на рынок оправдывали высокую стоимость услуг контрактных ис следовательских организаций. Однако в последние годы произошло несколько случаев отзыва с рынка препаратов, обещавших миллиардные продажи, на разра ботку которых были потрачены сотни миллионов долларов. Разработка еще боль шего количества препаратов была прекращена на поздних фазах, т.е. когда на них уже были затрачены существенные средства. Естественно, не контрактные иссле довательские организации, участвовавшие в разработке препаратовнеудачников, виноваты в этом – просто сделать так хорошо, как требуют современные офици альные инстанции, за такой короткий срок нельзя уже ни за какие деньги. Эти не удачи заставили пересмотреть стратегию максимального сокращения периода разработки в ущерб двум другим составляющим, что повлияло на объем бизнеса контрактных исследовательских организаций, одним из основных преимуществ ко торых являлось как раз ускорение процесса. В то же время ожидается, что карти рование каждой новой группы генов в рамках проекта по расшифровке генома че

## Контрактные исследовательские организации и разработка новых лекарственных средств

ловека приведет к созданию 10–20 перспективных препаратов, а первые лекарст венные средства, созданные на этой основе, поступили на клинические исследова ния в 2005 г. Большая доля этих исследований будет проводиться КИО, что внуша ет некоторый оптимизм при анализе экономических перспектив контрактного рын ка клинических исследований. Кроме того, считается, что созданные на основе генных технологий препараты будут более специфичными, это сделает допусти мым включение в клинические исследования меньших по объему и более гомоген ных популяций пациентов, что приведет к снижению общей стоимости разработки препарата.

## Глава 12

В современных клинических исследованиях большое внимание уделяется кон тролю 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 участ ников;

❑ 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 иссле дования или заключительном отчете, если проект завершен.

**13**

**КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

**КЛИНИЧЕСКИХ**

**ИССЛЕДОВАНИЙ.**

**АУДИТ И ИНСПЕКЦИЯ**

# Виды аудита

Выделяют **системный аудит** и **аудит конкретного клинического исследо( вания**.

При системном аудите в фокусе внимания находятся не материалы какоголи бо испытания, а организация деятельности компанииспонсора или КИО в облас ти клинических исследований. В ходе системного аудита проверяется наличие стандартных процедур, описывающих общие для всех исследований процессы (например, получение разрешения официальных инстанций на проведение ис следования 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 дея тельности, сопоставить содержание этой процедуры с принятыми международ ными 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 об разцы форм, которые необходимо заполнять (например, при передаче исследуе мого препарата от монитора врачуисследователю или от врачаисследователя пациенту). Аудитор берет материалы конкретного исследования и проверяет, со блюдались ли при обращении с лекарственным средством в данном проекте тре бования стандартной процедуры, использовались ли для регистрации всех этапов движения препарата соответствующие формы и правильно ли эти формы запол нялись.

Фармацевтические компанииспонсоры проводят системный аудит контракт ной исследовательской организации, с которой они сотрудничают или собирают ся сотрудничать. В ходе аудита может быть проверен любой аспект работы орга низации – от обеспечения безопасности компьютерных систем до внутренних процедур контроля качества.

Существуют три ключевых компонента клинического исследования, пра вильная 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: необхо димые для всех исследований (например, стандартные процедуры), для кон кретного исследования (протокол, ИРК, форма ИС, брошюра исследователя и т.д.) и для конкретного исследовательского центра (профессиональные автобиографии исследователей, одобрение ЭК, нормальные значения лабо раторных показателей и т.д.). Следует помнить, что в ходе исследования по являются новые виды документов (отчеты о нежелательных явлениях, проме жуточные 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) следу ет хранить в файле, а для ежедневной работы использовать копии.

**Мониторинг.** Регулярный мониторинг с тщательной проверкой всей доку ментации исследователя в исследовательском центре и постоянным обнов лением 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 компанииспонсора или КИО, и провер ку документации исследовательского центра, включая первичные медицинские до кументы пациентов. Иногда аудиторов могут интересовать либо только офисная документация по проекту, либо только материалы, находящиеся в исследователь ском центре.

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

## Глава 13

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 исследо ваний. Для проведения внешнего аудита привлекают сотрудников других компаний или независимых аудиторов. Например, проведение аудита клинического проекта компанияспонсор может поручить КИО, не принимавшей участия в данном иссле довании.

# Выбор исследовательских центров, в которых будет проходить аудит

Чаще всего для аудита выбирают исследовательские центры, которые принима ют 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 каче стве работы конкретного исследовательского центра. Центры могут быть подобра ны 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 ско рость включения больных негативно отражается на качестве данных);

❑ имеют большой по сравнению с другими центрами процент выбывших паци ентов;

❑ предоставили данные, существенно отличающиеся от данных, полученных в других исследовательских подразделениях (например, значительно боль шее или меньшее число зарегистрированных нежелательных явлений или сопутствующих заболеваний);

❑ систематически не выполняют требования монитора клинического исследо вания.

# Проведение аудита исследовательского центра

В большинстве случаев аудитор информирует монитора исследования о пред стоящем 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 необ ходимо присутствие каждого из членов исследовательского коллектива);

❑ документах, которые необходимо подготовить к аудиту;

***Контроль качества клинических исследований. Аудит и инспекция***

❑ 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 поста вить 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 прото кола и основных процедур исследования;

❑ проверка файла исследователя;

❑ проверка 100% информированных согласий;

❑ выборочная проверка идентичности данных, содержащихся в ИРК и в пер вичной 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 мони тором.

После проведения аудита монитор и исследователь получают отчет аудитора. В отчете содержится описание проблем (находок), обнаруженных в центре, и реко мендации 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 назначе ние исследуемой терапии, несоответствие критериям включения/исключе ния, отсутствие одобрения ЭК;

❑ существенные (major): значительно влияют на ценность сведений о конкрет ном пациенте, которые должны быть включены в анализ основных перемен ных интереса (например, отсутствие важных обследований); выявляют суще ственное нарушение прав пациента (например, начало процедур исследова ния 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 суще ственной роли части корреспонденции в файле исследовательского центра;

❑ рекомендации (recommendations): не требующие устранения или какихлибо других действий комментарии аудитора, которые следует принять к сведе нию для повышения общего качества работы центра.

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

***Глава 13***

# Инспекция

В соответствии с ICH GCP (п. 1.29), инспекция – это «процесс проверки офици альными инстанциями документов, оборудования, записей и других материалов, имеющих, по мнению этих инстанций, отношение к клиническому испытанию и ко торые находятся в исследовательском центре, у спонсора или КИО, а также в лю бых других учреждениях». К таким учреждениям относятся, например, ЭК. Другими словами, инспекция – это, по сути, аудит, проведенный представителями офици альных 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 учас тие в исследованиях (Disbarment List Food and Drug Administration). Неблагоприят ные выводы инспекции могут иметь еще более неприятные последствия для спон сора: например, если исследование закончено, препарат находится на регистра ции, а полученные в центре данные признаны не заслуживающими доверия, офи циальные инстанции могут задержать процесс регистрации и потребовать от компанииспонсора провести повторный анализ результатов, исключив из него со мнительные данные.

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

Как и аудит, инспекция заканчивается написанием отчета, который направляет ся исследователю и спонсору. FDA требует, чтобы спонсор и исследователь выра ботали 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 наруше ний в будущем. В случае значительных нарушений спонсор и исследователь могут получить так называемое письмопредупреждение (Warning Letter), требующее очень серьезного внимания, быстрого реагирования и иногда перестройки всей системы контроля качества компанииспонсора или КИО.

***Контроль качества клинических исследований. Аудит и инспекция***

Бенджамин Франклин когдато сказал: «В мире нет ничего неизбежного, за ис ключением смерти и налогов». Ari Gnanasakhty и Katrina Masih, сотрудники компа нии Novartis, както пошутили: «Если бы он работал в области клинических иссле дований, он должен был бы сказать то же самое в отношении отступлений от про токола». К сожалению, в этой шутке есть огромная доля истины. Даже в хорошо спланированных клинических исследованиях не все пациенты заканчивают испы тание, а среди тех, кто закончил, не все точно следуют протоколу.

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

Отклонения от протокола – небольшие расхождения между протоколом и реаль ным 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 гово рить о том, что само исследование было спланировано некорректно. Проанализи ровав эти отклонения, можно сделать соответствующие выводы для планирования других проектов.

**14**

**ОШИБКИ И ОБМАН**

**ПРИ ПРОВЕДЕНИИ**

**КЛИНИЧЕСКИХ**

**ИССЛЕДОВАНИЙ**

Нарушения протокола – серьезные отклонения, которые могут поставить под сомнение правильность полученных данных: нарушение критериев включения и ис ключения, неправильный прием исследуемого препарата, отсутствие обследова ний, направленных на определение основной переменной интереса, прием запре щенных сопутствующих лекарств.

Бывает весьма трудно отличить отклонение от протокола от его нарушения. В та ких ситуациях решение должно быть принято совместными усилиями исследовате ля, монитора и биостатистика.

Перед статистиками, проводящими анализ данных, встает вопрос – включать ли в него пациентов с нарушениями протокола? Анализ данных всех пациентов, вклю ченных в исследование («intenttotreat» – «все включенные пациенты», ITT), в том числе и с нарушениями протокола, позволяет получить картину, максимально при ближенную к реальной медицинской практике. Собственно эффект исследуемой терапии на таком фоне может быть «смазан». Поэтому проводится второй анализ «perprotocol» («по протоколу», PP), в который включают данные пациентов, кото рые выполнили все требования протокола. Результаты PPанализа отражают эф фект терапии в «идеальных» условиях клинического исследования (см. главу «Об работка данных клинических исследований и представление результатов»). Хоро шо, если в сравнительном исследовании ITT и PPпопуляции не сильно отличают ся, и выводы обоих видов анализа совпадают. Но если нарушений протокола много, то PPпопуляция будет существенно меньше ITTпопуляции и может быть недоста точной для получения соответствующей мощности вывода, что поставит под со мнение 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 руко водстве 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 зависимо сти от большого числа обстоятельств (вовремя ли пациент пришел на процеду ру; 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 ха рактер. Иногда в их основе лежат системные причины, которые перечислены в кни ге B. 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 предпи санным процедурам, развитие нежелательных лекарственных реакций);

❑ поведение исследователя (например, плохие взаимоотношения «врач–па циент»);

❑ причины, связанные с проводимым в рамках протокола лечением (большое количество таблеток, которые необходимо принимать; сложный режим дози рования; большая длительность лечения).

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

Число отклонений и нарушений можно снизить путем правильного планирова ния 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 93й день от начала исследования, это предпосылка отклонений – боль шинство пациентов скорее всего явится с 90го по 95й день. Поэтому правильнее

## 128 Глава 14

указать (если это допустимо), что пациент должен явиться к врачу на 93 ± 3й день. Кроме того, желательно ограничить количество визитов, измерений и процедур не обходимым 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 обу чение.

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

Наконец, исследователь должен иметь постоянный контакт с монитором, а мони тор 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 конкрет ном случае после соответствующих консультаций принимается решение – исклю чить 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 бла гополучие субъекта исследования – например, пациенту по медицинским показа ниям 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 ин формировать монитора и ЭК.

Кроме того, существует еще несколько причин, по которым в исследовании мо гут 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 ва лидации вопросников для пациентов);

❑ ошибки при планировании исследования (например, неправильно рассчи танный 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 прото кола в клинических исследованиях встречается умышленная фальсификация дан

***Ошибки и обман при проведении клинических исследований***

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

FDA различает три типа сфальсифицированных данных:

❑ измененные (altered) данные – заведомо неточные данные (например, ре зультаты лабораторных обследований, полученные на заведомо неисправ ном оборудовании) или данные, полученные правильными методами, но преднамеренно измененные;

❑ пропущенные (omitted) данные – незафиксированные исследователем све дения о больном, которые могли бы повлиять на исход исследования (напри мер, информация об имевших место серьезных нежелательных явлениях);

❑ сфабрикованные (manufactured) данные – данные, которые были вымышле ны 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 ис следований – он наносит вред как конкретному проекту, так и обществу в целом. Например, др Francois Brackman (директор по терапевтическим исследованиям компании Servier) считает, что сфальсифицированные данные сыграли основную роль при отзыве с рынка Великобритании препарата хальцион. Британский меди цинский 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 1990х годов некто др Malcolm Pearce, бывший старший консультант госпиталя Св. Георга в Лондоне, не только полностью сфальсифицировал исследование в гинеко логии, 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 1990х годов в США проводилось исследование US National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. В одном из центров, который включил в этот проект 354 па циента, был установлен факт фальсификации данных 6 пациентов. Все 354 пациен та были исключены из анализа, что, естественно, отразилось на результатах иссле дования, в котором всего принимало участие 2163 пациента. Если обман обнаружи вается в момент рассмотрения материалов в FDA, это грозит компанииспонсору как минимум задержкой регистрации препарата. Агентство обычно требует прове дения повторного анализа результатов и исключения из массива фальсифицирован

## 130 Глава 14

ных данных, а иногда и всей информации, полученной в запятнавшем свою репута цию исследовательском центре. Если же обман выявлен после регистрации препа рата, FDA может аннулировать разрешение на его медицинское применение. В де кабре 2000 г. компания Johnson & Johnson выплатила 60 млн. долл. по иску, касав шемуся устройства для определения уровня глюкозы в крови. В основе иска лежа ло 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 клини ческих исследований для членов исследовательского коллектива и обучать их конкретным навыкам работы;

❑ не включать в проект исследовательские центры, в которых ведется несколь ко параллельных проектов по схожим показаниям;

❑ тщательно просматривать первичные документы пациента, уделяя особое внимание признакам, подтверждающим, что пациент действительно сущест вует 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 срав нению с другими клиниками, тоже наводят на мысль о фальсификации. Это превосходная комплаентность пациентов, необычно высокий процент завер шивших исследование, отсутствие нежелательных явлений, отсутствие пропу щенных обследований, необычно высокая эффективность лечения, отсутствие у пациентов предшествующих заболеваний, отсутствие сопутствующей тера пии, меньшее число аномальных результатов физикального обследования, идеальное соблюдение пациентами графика визитов. Опытный монитор или аудитор сразу обратит внимание на то, что данные «слишком идеальные, что бы быть правдой» (Senerchia C. et al.) – например, нехарактерное для пожилого возраста мизерное количество сопутствующих заболеваний. Однако и слиш ком отличающиеся в худшую сторону данные тоже не должны оставаться без внимания – например, одинаково плохая эффективность исследуемого препа рата и плацебо в слепых исследованиях. Кроме того, подозрительно выглядят визиты в выходные или праздники или одни и те же часто встречающиеся «лю бимые» цифры в результатах обследований – в общем, все, что противоречит здравому смыслу и обычной практике. Как в свое время заметил директор ме дицинского научного и технологического отдела Ассоциации британской фар мацевтической индустрии (ABPI) др 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 исследова тель сфальсифицировал данные, монитор и другие сотрудники компанииспонсо ра или КИО должны действовать в соответствии со стандартной процедурой ком пании, описывающей подобные случаи. Это неприятное событие должно быть ис следовано со всех сторон, чтобы избежать повторения подобных случаев в буду щем, поскольку использование недостоверных данных и случаи обмана не только ставят под сомнение результаты конкретного проекта, но и дискредитируют в гла зах общественности всю индустрию клинических исследований.

***Ошибки и обман при проведении клинических исследований***

После получения данных клинического исследования – обычно в виде заполнен ных индивидуальных регистрационных карт пациента – начинается процесс их об работки. 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 на ходиться в исследовании. Это делается с целью максимально сократить период между днем, когда последний пациент заканчивает исследование, и подготовкой заключительного отчета.

**15**

**ОБРАБОТКА ДАННЫХ**

**КЛИНИЧЕСКИХ**

**ИССЛЕДОВАНИЙ**

**И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ**

**РЕЗУЛЬТАТОВ**

Чтобы ввести информацию из ИРК в компьютер, для каждого клинического ис следования разрабатывается специальная компьютерная база данных, которая яв ляется электронной копией бумажной ИРК (или части ИРК). На экране появляются поля, аналогичные соответствующим полям ИРК, в которые оператор вносит необ ходимую 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 двой ной ввод данных (double data entry): два оператора вводят всю информацию неза висимо 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 «ве рификация результатов ввода данных».

В настоящее время в подавляющем большинстве серьезных исследо ваний используется двойной ввод данных. Проведенное G. Charlwood, D. McEntegart и A. MerginioMurgatroyd сравнение однократного и двойного ввода в небольшом (70 пациентов) исследовании показало, что различие в ко личестве ошибок между этими двумя подходами является статистически зна чимым – естественно, не в пользу однократного. Количество ошибок, напри мер, 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 фармацев тической 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 анали зов) для обработки данных, а также их содержание и полнота;

❑ качество заполнения документов (некорректные исправления, опечатки, не читаемые данные и т.д.).

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

**Программная проверка** осуществляется компьютерными программами, ко торые 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.), просле жена связь между различными полями (например, дата следующего визита долж на находиться в определенном временн<ом интервале по отношению к дате преды дущего) и т.п.

В отличие от визуальных методов проверки, однажды написанная и проте стированная программа может осуществлять проверку большого объема дан ных 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 по следовательных проверок веса пациента:

* проверка на пропущенное значение;
* проверка на диапазон допустимых для данного параметра значений; • относительная проверка достоверности веса путем просчета индекса мас сы тела и проверки этого индекса на достоверность;
* проверка значения индекса массы тела на наличие у пациента сопутствую щих 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/ис ключения).

В рамках программной проверки могут применяться статистические методы, например контроль частоты регистрации нежелательных явлений в разных иссле довательских центрах, поиск «выпадающих» значений (редко встречающихся вели чин) и т.д.

Результатом проверки данных на достоверность является список сомнитель ных, ошибочных, пропущенных и недостоверных данных, который направляется ис следователю для внесения корректив или уточнений. За исключением исследова теля, ни один из участников клинического исследования не должен интерпретиро вать 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 письмен ного подтверждения от врачаисследователя, даже если ошибка кажется очевидной.

# Контроль качества

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

Контроль качества проводится независимым лицом, непосредственно не участ вовавшим в обработке данных по проекту. При этом производится перекрестная проверка данных из случайно выбранных ИРК и распечатки из базы данных. Коли чество проверяемых ИРК рассчитывается как квадратный корень от общего числа ИРК. Проверке также могут подлежать ИРК пациентов, у которых были зарегистри рованы серьезные нежелательные явления и явления, связанные с приемом иссле дуемого 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, зарегист рированной в ИРК (названия препаратов, нежелательные явления). В ходе кодиро вания медицинский эксперт присваивает исходным диагнозам и названиям препа ратов определенные коды в соответствии с международными словарями (ICD10, 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 ис следованию.

# Анализ данных

Анализ данных подытоживает результаты клинического исследования, отвечая на исследовательские вопросы, поставленные перед исследованием, и подтверж дая 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 пере чень книг по так называемой вводной медицинской статистике, дающих описание основных методов анализа и их применения в практике медицинских исследова ний, а также литература, дающая более углубленное описание теории. Кроме того, разработаны специальные программные пакеты статистического анализа, с помо щью которых компьютер за несколько секунд может выдать результат трудоемкого метода расчета статистических показателей. Однако быстрота и легкость выполне ния статистического анализа являются только кажущимися. Правильное проведе ние статистического анализа требует больших затрат времени и усилий. Проведе ние анализа неподходящими методами, без учета дизайна исследования либо осо бенностей сбора данных, приводя к ошибочным заключениям, в итоге может подо рвать доверие ко всему клиническому исследованию.

***Какие данные включаются в анализ?***

Вопрос порожден неизменно возникающими в ходе исследования случаями вы бывания больных из исследования до его завершения, нарушениями протокола (не были выполнены определенные процедуры, больной нарушал схему приема препа рата либо уже в ходе исследования выяснилось, что больной не соответствует кри териям включения и др.). Возможна также потеря некоторых данных при их регис трации, например при проведении лабораторных тестов может быть утеряно опи сание 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 «perprotocol» – «по про токолу», PP). Анализируя данные всех включенных в исследование больных, мы получим более пессимистические результаты (анализ «intenttotreat» – «все вклю ченные пациенты», ITT). Однако пессимистически смещенная оценка результатов как раз и будет давать лучшее приближение к реальной эффективности и безопас ности 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 ITTподхода является первичным. Анализ на основании PPподхода может быть дополнительно выпол нен, 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 ITTпопуляцией, из кото рой, в свою очередь, могут быть сформированы популяции для различных видов анализа в зависимости от специфики исследования, например ITTпопуляция эф фективности, ITTпопуляция безопасности, ITTпопуляция микробиологической эффективности и т.п.

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

ITTпопуляция 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 ITTпопуляции эффективности могут еще более сужаться по мере прибавления критериев исключения из анализа. Такими критериями могут быть: минимально до статочный для суждения об эффективности срок приема препарата, низкая ком плаентность (ниже 80%), серьезные нарушения протокола, которые могут повлиять на суждение об эффективности препарата у больного (например, прием запрещен ных протоколом препаратов) и др. Критерии исключения больных из определенных видов анализа должны быть сформулированы в протоколе клинического исследо вания. 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 аппрокси мации по математической модели и др.

Наиболее часто применяемым методом для замещения пропущенных данных переменной интереса количественного типа является метод продвижения послед него зарегистрированного наблюдения (Last Observation Carried Forward, LOCF). Данный метод является консервативным, который в итоге не улучшает оценку эф фективности препарата, а, наоборот, занижает ее, продвигая на заключительный визит данные больного, который, например, мог выбыть из исследования после 2недельного приема препарата, в то время как эффект от его применения оцени вается на 8й неделе. Это означает, что если за 2 нед эффект не наступил, то дан ный больной пополнит категорию больных, у которых 8недельное лечение иссле дуемым 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 бак териологической эффективности, так как главная переменная интереса эф фективность, как правило, оценивается качественными категориями. Например, если больной выбыл до заключительного визита, во время которого оценивалась клиническая эффективность исследуемого препарата, то, согласно методу наи худшего исхода, считается, что у данного больного клинический эффект лечения не наступил.

Метод замещения с использованием соседних значений и метод аппроксима ции по регрессионной модели в основном используются в тех случаях, когда боль ной 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/ми нимальным из этих значений, а также, опираясь на имеющиеся данные, построить регрессионную прямую для предсказания пропущенных значений.

В исследования, где главной переменной интереса является время до появле ния какоголибо неблагоприятного события, такого как смерть, рецидив и т.п. (ана лиз дожития), стандартным методом замещения пропущенных данных является за мещение 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 демогра фическим и ключевым исходным характеристикам. Рандомизация не может гаран тировать создания одинаковых по характеристикам групп лечения (если специаль но не использовалась стратификация по прогностическим факторам). Как правило, в силу закона случайного распределения и ограничений, накладываемых критери ями включения/исключения, при использовании рандомизации группы лечения статистически достоверно не различаются по демографическим и исходным ха рактеристикам. Однако если такое различие существует, то при анализе результа тов исследования необходимо внести поправку влияния исходных различий на эф фект лечения. Для этого используется ковариационный анализ с включением ис ходных 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. Следую щая логическая цепочка приведет к нужному разделу учебника с подробным опи санием методов для проведения простого сравнительного анализа двух групп ле чения.

1. Необходимо определить тип данных: количественные или качественные. Пе ременная количественного типа (continues variable) измеряется количест венно 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 хиквадрат (Chisquare test) и все его модификации (критерии МакНемара (McNemar test), Стьюарта–Максвела (Stuart–Maxwell test), Мантела–Хенцеля (Mantel–Haenszel test), точный крите рий Фишера (Fisher’s Exact test) и др. Если тип данных количественный, не обходимо перейти к п. 3.
3. Необходимо определить тип распределения данных: нормальный либо дру гой. Если тип распределения нормальный, то можно обратиться к парамет рическим методам анализа, таким как критерий Стьюдента (Student ttest), дисперсионный анализ (ANOVA) и др. Если тип распределения не является нормальным, то необходимо обратиться к непараметрическим методам, та ким как ранговый критерий Вилкоксона (Wilcoxon rank test), критерий Ман на–Уитни (Mann–Whitney test), а также можно произвести специальную мате матическую трансформацию данных (например, логарифмирование, ранжи рование) и применять методы параметрического анализа. Если стоит задача не просто сравнить значение показателя между группами, а изучить взаимо связь двух показателей, то используются методы дисперсионного, корреля ционного и регрессионного анализа.

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

Типичная ошибка при проведении множественного анализа – это простое по парное сравнение групп лечения. Например, если необходимо сравнить результа ты лечения А, Б и В, то сравниваются три пары АБ, 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 вы вод о достоверности различия между группами для уровня значимости 0,05, каж дый тест сравнения необходимо проводить для уровня значимости 0,016.

Для множественного анализа разработаны специальные статистические крите рии, которые делают поправку ошибки первого рода, например, поправки Бонфер рони (Bonferroni), Шефе (Schefe), Тьюки (Tukey), Сидака (Sidak). Их использование в дополнение к дисперсионному анализу позволит методически правильно прове сти множественный статистический анализ данных клинического исследования.

Если необходимо исследовать значимость влияния на результат лечения мно жества факторов, недопустим подход вычисления огромного количества парных коэффициентов корреляции. Один коэффициент из 20 может оказаться статисти чески значимым для уровня 0,05 по случайности, что может привести к неверным выводам. Применять рекомендуется дисперсионный анализ с включением в мо дель 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 от дельного 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 вы ступать 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 дан ных, такие как дискриминантный анализ, кластерный, факторный анализ. Приме нение данных методов крайне сложно. В основном сложность заключается в пра вильной постановке задачи и интерпретации результатов, так как выполнение тех ники анализа без проблем реализуется программными пакетами углубленного ста тистического 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 увлекаться игрой в математи ку, а, принимая во внимание медицинские аспекты клинического исследования, подобрать соответствующие методы статистического анализа, правильно его вы полнить 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 проведе ние 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, обсуж дение дизайна исследования, включая выбор контрольных групп, подбор па циентов, виды лечения, параметры эффективности и безопасности, обеспе чение качества данных, запланированные в протоколе статистические мето ды и определение размера выборки, изменения в ходе исследования или за планированном анализе).
10. Исследуемые пациенты (распределение пациентов, отклонения от протокола).
11. Оценка эффективности (анализируемые наборы данных, демографические и другие исходные характеристики, оценки комплаентности, результаты эф фективности и таблицы, содержащие данные по отдельным пациентам).
12. Оценка безопасности (воздействие препарата, нежелательные явления, ле тальные 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 специ альный персонал компанииспонсора (medical writers). Черновик отчета проверяет ся 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 об работку данных, в среднем составляет 20%, а на статистический анализ – 10%. По этому четкая организация работы отделов статистики и обработки данных позволя ет существенно сократить этот цикл и, следовательно, быстрее вывести препарат на рынок.

Помимо ставших уже обычными функций создания и редактирования докумен тов, связи, доступа в Интернет и математических расчетов, при разработке лекар ственных средств компьютеры также используются для решения целого ряда спе цифичных задач. Среди них:

❑ моделирование новых молекул и их взаимодействия с рецепторами при со здании 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 исследова ний и представление результатов»);

❑ использование интерактивных голосовых систем (Interactive Voice Response System, IVRS);

❑ ввод данных в электронные устройства непосредственно в исследователь ском центре и передача этих данных в электронном виде спонсору (Electronic Data Capture, EDC).

Остановимся на последних двух более подробно.

**16**

**ЭЛЕКТРОННЫЕ**

**ТЕХНОЛОГИИ**

**В КЛИНИЧЕСКИХ**

**ИССЛЕДОВАНИЯХ**

# Интерактивная голосовая система

Интерактивные голосовые системы предназначены для сбора строго стандар тизированной информации, когда тратить на это дорогое время телефонных опе раторов бессмысленно. В клинических исследованиях IVRS работает так же, как, например, система автоматизированного приема платежей по пластиковым кар точкам операторов сотовой связи. Исследователь звонит по определенному номе ру и, нажимая клавиши телефона с тоновым набором, набирает свой пароль. За тем, следуя голосовым указаниям, вводит запрашиваемые системой сведения, на пример демографические данные о пациенте, которого исследователь предпола гает 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 на бор 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. Упа ковка 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 отслежи вать расходование материалов исследования, в первую очередь исследуемого препарата, каждым исследовательским центром. При необходимости заказывает ся дополнительное количество этих материалов, и они направляются исследовате лю. Это очень важная функция системы, которая позволяет снабжать исследова тельские центры точно рассчитанным количеством исследуемого препарата, в от личие от традиционного подхода, когда количество передаваемого центру в нача ле исследования препарата рассчитывается на основании планируемого числа пациентов. Если исследователь не набирает запланированное число больных, пре парат, зачастую весьма дорогостоящий, пропадает. Кроме того, при использова нии 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 ви зитов и т.д. На ее основании система может предоставить менеджерам проекта много полезных сведений: например, даты включения первого и последнего паци ентов, 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 мо жет содержать, например, автоматически рассчитанный график визитов только что рандомизированного пациента. Копии этих факсов являются первичными меди цинскими документами и должны храниться в файле исследователя.

Чтобы избежать несанкционированных входов в систему, обычно IVRS позволя ет не более чем трижды повторить неправильно введенный пароль, после чего бло кируется. Поэтому при вводе пароля нужно быть особенно внимательным, так как разблокирование системы занимает какоето время.

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

В лучшем случае последняя заполненная ИРК 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 компа нии в миллионы долларов, сокращение этого срока может дать существенное эко номическое преимущество. Это одна из причин, по которой с начала 1980х годов начались активные работы по созданию систем EDC, позволяющих вводить данные в компьютер прямо на рабочем месте врача непосредственно после визита пациен та 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

## 144 Глава 16

ных версий ИРК с 45 до 9 дней. Существуют примеры, когда в EDCпроектах база данных была закрыта в тот же день, когда последний пациент закончил исследова ние, 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 исследова тельского центра компанииспонсору. Компанияспонсор должна хранить доку менты, 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 1990х за год, получится стопка высотой 7,5 миль, так как каждая заявка на регистрацию нового препарата (New Drug Application, NDA) содержала в среднем 300000 страниц. Поэтому в 1997 г. FDA внедрило пол ностью компьютеризованную систему представления документов для регистрации нового препарата (ComputerAssisted New Drug Application, CANDA), 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 исследователь ских центрах было создание системы удаленного ввода данных (Remote Data Entry, RDE). При использовании RDE на компьютер исследователя установлена програм ма сбора данных, напоминающая на экране ИРК. Данные вводятся исследователем в компьютерную базу, находящуюся на жестком диске этого компьютера в режиме «оффлайн» (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 необходи мые исправления. Через определенные интервалы исследователь подключает свой компьютер к сети Интернет (режим «онлайн») или к специальному телефонному каналу, и база данных передается по электронной почте с компьютера исследова теля 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 доку ментами пациента.

Однако десятилетний опыт использования таких систем показал, что, к сожале нию, надежды на то, что внедрение подобного метода приведет к уменьшению вре мени на обработку данных, снизит число ошибок и позволит снизить затраты на проведение клинического исследования, оправдались не полностью. Единствен ным достижением является существенно более низкий процент ошибок в первич ном массиве данных, получаемых из исследовательского центра. Сократить сроки клинического исследования и существенно сэкономить финансовые и человечес кие ресурсы тоже не удалось. Поэтому в настоящий момент только около 5% ис следований 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

***Электронные технологии в клинических исследованиях***

компьютеру спонсора (режим «онлайн»), и вводимые исследователем данные за писываются не на его компьютер, а непосредственно в центральную базу, хранящу юся на компьютере спонсора. Технология DDC имеет ряд преимуществ перед RDE. В частности, она позволяет центральному компьютеру напрямую собирать данные инструментальных обследований пациентов, например результаты электрокардио графии и электроэнцефалографии, если ЭКГ и ЭЭГаппараты имеют возможность выводить и передавать информацию в цифровом виде. Кроме того, при использо вании DDC центральный сервер может получать информацию напрямую из **элек/ тронных дневников пациентов**.

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

❑ они позволяют значительно улучшить качество собираемых данных, так как способны подсказывать пациенту правильную последовательность заполне ния 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, некоррект ной или ненужной информации, часто встречающейся в бумажных дневниках;

❑ они позволяют приблизительно на 80% сократить период между заполнени ем 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) предпочита ют заполнять электронные дневники, а не традиционные бумажные (Tiplady B. et al., 1997; Rabin J.M. et al., 1996); при этом предварительного опыта обраще ния с компьютерами от пациентов не требуется.

Еще боQ льшие просторы открывает мобильный доступ в Интернет с исполь зованием, например, соединения GPRS (General Packet Radio Service), даю щего 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 компью теров 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 ли ний в лечебном учреждении.

DDCтехнологии по сравнению с RDE способны еще больше снизить процент ошибок при первичном вводе данных. Это достигается за счет того, что возможно сти центрального сервера и находящегося на нем программного обеспечения, ис пользуемого для проверки внесенной информации, выше, чем аналогичные воз можности 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 PricewaterhouseCoopers (1998 г.), использование си стем EDC может уменьшить стоимость клинических исследований на 20%. Такая экономия является весьма существенной, так как, по оценкам бостонского The Tufts

## 146 Глава 16

Center for the Study of Drug Development, стоимость разработки нового рецептурно го 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 медицин ские документы пациентов будут официально существовать в электронном форма те. Разрабатывающиеся 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: элек тронная ИРК, по сути, будет представлять собой «экстракт» из электронных пер вичных 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 ин формации. 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 данны ми или физическими устройствами (например, против кражи);

❑ регистрацию попыток несанкционированного входа в систему.

Внедрение EDC требует от исследователей и мониторов хорошего знания ком пьютерной 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 участ вующих в проекте исследователей и мониторов. Поэтому хорошо организованное обучение в начале исследования является залогом успешного использования пе редовых технологий сбора данных.

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

***Электронные технологии в клинических исследованиях***

Одно и то же лекарственное средство может иметь разную токсичность или об ладать различными эффектами у детей и взрослых. Это делает невозможной экс траполяцию данных исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, на детскую популяцию и требует клинических испытаний в педиатрии. Как писали пе диатры 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 выве дение, трудно предсказуемая степень всасывания.
2. Фармакодинамические отличия: другие эффекты препарата вследствие от личающейся работы рецепторов, эффекторных систем и гомеостатических механизмов.
3. Отличия, связанные с ростом и развитием ребенка: некоторые лекарствен ные средства оказывают влияние на процессы роста и развития детского ор ганизма, что не может в принципе быть изучено у взрослых.

**17**

**КЛИНИЧЕСКИЕ**

**ИССЛЕДОВАНИЯ**

**В ПЕДИАТРИИ**

1. Отличия, связанные со спецификой детских заболеваний: различной часто той встречаемости (например, средний отит), различной тяжестью проявле ния (например, диарея), различной природой заболевания (например, в слу чаях 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 до за препарата не может быть просто пропорционально снижена для ребенка, является, например, история применения хлорамфеникола у новорожденных в 50е годы ХХ века на основании результатов исследований, проведенных у взрослых. Такой подход привел к развитию у детей сердечнососудистого коллапса, получившего название «синдром серого ребенка» («gray baby syn drome»). Дальнейшие исследования показали, что метаболизм хлорамфени кола существенно отличается не только у детей и взрослых, но и у детей раз ного возраста.

Не все лекарственные средства, применяемые у взрослых, используются у де тей. Зачастую это связано не столько с опасностью их применения в педиатрии или с отсутствием эффективности у детской популяции, сколько с тем, что фармацев тические компании, основываясь, в первую очередь, на финансовых соображени ях, просто не стали проводить исследования этих препаратов у детей. В 90х 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 болез ней, в 1997 г. FDA приняла Modernization Act, который разрешал фармацевтическим компаниям, зарегистрировавшим педиатрические показания для какоголибо пре парата, продлить срок его патентной защиты на 6 мес. Только после принятия это го акта компании начали педиатрические исследования и получили разрешение на медицинское применение у детей таких известных препаратов, как, например, ра нитидин, кромолин и абакавир. Всего же за три первых года действия акта педиат рические показания получили 23 новых препарата. Чтобы еще больше интенсифи цировать 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 распро страненных заболеваний, в обязательном порядке должны проходить оценку эф фективности и безопасности на педиатрической популяции. В Европе исследова ния 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 воз раста, 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 ра зумных затрат, связанных с проектом (например, дорожных расходов).

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

* недоношенные новорожденные (preterm newborn infants): родившиеся при сроке беременности менее 36 нед;
* доношенные новорожденные (term newborn infants): с 0 по 27й 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. Вопервых, участие родителей или опекунов в процедуре получения ИС (см. главу «Информированное согласие»). Вовторых, исследования у детей на чинаются только после того, как доказана эффективность и безопасность лекарст венного средства на животных и у взрослых, за исключением случаев, когда препа рат показан исключительно для лечения детских заболеваний (т.е. когда клиничес кие исследования у взрослых провести в принципе невозможно). Кроме того, в не ***Глава 17***

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

В действующем в России Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» № 61ФЗ от 12 апреля 2010 г. говорится: «Проведение клинического ис следования 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 дет ском 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 лекарст венного препарата для медицинского применения на совершеннолетних гражда нах» (ст. 43, п. 5). Закон запрещает проведение клинических исследований лекарст венных 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 обыч ной жизни или при оказании им регулярной медицинской помощи. Исследо вания, отнесенные к четвертой группе (максимальный риск), можно прово дить только если нет никакой другой возможности понять механизмы разви тия серьезного заболевания, предотвратить его или вылечить, при условии, что это заболевание действительно представляет угрозу для жизни и благо получия ребенка. Количество и «вес» участвующих в рассмотрении материа лов 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 особенно сти популяции. Обычно дети боятся каких бы то ни было процедур, даже самых безобидных. Простая венепункция является для ребенка значительным и неприят ным событием, поскольку сопровождается страхом и ожиданием боли. Необходи мо предпринимать максимум усилий, чтобы щадить ребенка в такой ситуации: со здать вокруг него атмосферу доверия и комфорта, использовать наиболее квали фицированный персонал для выполнения инвазивных процедур, установить ду шевный контакт с маленьким пациентом. Можно оборудовать специальную комнату, где дети могли бы играть во время длительных визитов в клинику, а сопро вождающие их взрослые отдохнуть.

Все вышесказанное, без сомнения, относится и к обычной педиатрической практике, однако имеет особое значение в ходе исследования. Вопервых, некото рые из травмирующих манипуляций нужны только для целей клинического испыта ния, а не для лечения или диагностики. Вовторых, отказ ребенка от процедуры мо жет существенно нарушить ход исследования. Поэтому клинические испытания в педиатрии должны включать минимум неприятных для ребенка вмешательств. Ре комендуется, 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.

***Клинические исследования в педиатрии***

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 беспо коит. 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, системати чески выполнять углубленное неврологическое обследование, если данные пред шествующих испытаний или известный механизм действия препарата позволяют предположить возможность нейротоксичности изучаемого лекарственного сред ства. Естественно, проводить исследования с участием детей должны только вра чипедиатры.

## Глава 17

Мы уже несколько раз упоминали о том, что сокращение сроков разработки но вых препаратов позволяет фармацевтическим компаниям выигрывать конкурент ную борьбу и получать дополнительную прибыль. Быстрый набор пациентов в кли нические исследования является фактором, который позволяет существенно со кратить период от создания лекарственного средства до его выхода на рынок. По этому компанииспонсоры 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 ис следовании и, зачастую, наиболее сложной для преодоления является набор паци ентов». Поэтому при выборе исследователей организаторы исследования (компа нияспонсор или КИО) тщательно оценивают способность исследовательского центра быстро начать исследование и набрать пациентов в отведенные сроки. Ис точниками информации для такой оценки могут быть:

❑ предшествующий опыт работы с данным исследовательским центром;

❑ сбор информации об исследовательском подразделении с помощью во просника, 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;

**18**

**БЫСТРЫЙ НАБОР**

**ПАЦИЕНТОВ**

**В КЛИНИЧЕСКИЕ**

**ИССЛЕДОВАНИЯ**

❑ база данных пациентов с определенными заболеваниями, которую ведет по тенциальный исследователь.

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

❑ общее количество пациентов, включенных в предыдущее аналогичное ис следование на протяжении всего периода набора;

❑ среднее число пациентов, включенных в проект в течение месяца или не дели;

❑ время от предоставления исследователю всех необходимых документов до получения одобрения локального ЭК;

❑ время от передачи администрации исследовательского центра первого об разца до подписания заключительной версии контракта;

❑ количество встреч и телефонных звонков, потребовавшихся для согласова ния контракта\*.

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

При выборе центров обычно просматривается и оценивается заведомо боль шее 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 иссле дование. Несколько клиник рассматриваются в качестве запасных до самого по следнего момента. Иногда для этих клиник даже получают разрешение официаль ных инстанций на проведение исследования и одобрение ЭК. Это делается для то го, чтобы имелась возможность быстро включить в проект новый исследователь ский коллектив, если какойто 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 вклю чаются клиники, которые раньше других готовы к участию в исследовании. «Опоз давшим» 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, остав шимся вне исследования.

Кроме того, в процессе выбора центров для клинического исследования необ ходимо четко сформулировать и донести до врача требования компанииспонсора, в какие сроки должно быть получено разрешение локального ЭК, заключен кон тракт 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 объ яснить потенциальному исследователю, что нарушение сроков может поставить под угрозу не только планы российских участников проекта, но и график междуна родного исследования в целом.

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

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

## Глава 18

После того как получены все необходимые разрешения, подписаны контракты и исследуемый препарат доставлен в центр, начинается включение пациентов в ис следование. Но еще до начала проекта монитор должен подробно обсудить с ис следователями 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 учреж дений критериями подбора пациентов и компенсировать им затраты времени и сил на поиск таких больных.

В последнее десятилетие в мире активно развивается концепция «иссле довательских сетей» (site network). Сеть представляет собой объединение не скольких клиник (иногда нескольких десятков), предлагающих услуги по про ведению клинических исследований. Преимуществами таких сетей являются:

а) наличие единого административного аппарата, например, в виде Site Management Organization (SMO), представляющей интересы сразу всех кли ник сети перед лицом компанииспонсора, что сокращает время на перегово ры; б) единые требования к форме договоров и согласованные цены, что уп рощает процесс заключения контрактов; в) возможность централизованного представления в ЭК и, таким образом, сокращения сроков получения одобре ний; г) наличие обширной базы данных и возможность доступа к большому ко личеству пациентов; д) помощь исследователю на уровне работы с докумен тацией исследования, что упрощает процесс мониторинга и повышает каче ство данных; е) централизация и, соответственно, удешевление дополнитель ных услуг, например отправки биологических образцов с использованием курьерских служб.

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

По различным данным, в среднем 50–60% подходящих по критериям включе ния/исключения пациентов отказываются подписать ИС. Если бы все больные со глашались принять участие в исследовании, сроки набора пациентов можно было бы сократить в два раза! Поэтому исследователь должен знать, как правильно по строить беседу с пациентом и получить ИС на участие в исследовании. Это отнюдь не означает способность врача, чтото скрывая, а чтото необоснованно подчерки вая, убедить пациента подписать согласие – наоборот, честность и открытость вра ча, 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, леча

***Быстрый набор пациентов в клинические исследования***

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

В западных странах информация о предстоящих или выполняющихся в на стоящий момент исследовательских проектах размещается в газетах, журна лах, в Интернете, на радио и телевидении. Эта своего рода реклама клиниче ских исследований призывает пациентов с определенными заболеваниями обращаться в те медицинские центры, где идут испытания. Использующиеся при этом информационные материалы для пациентов должны получить одоб рение ЭК. В России подобная практика пока не нашла широкого распростра нения. Более того, уровень понимания того, что представляют собой клиниче ские исследования, в российском обществе очень низок. Поэтому эффектив ным и в то же время этичным способом увеличить общее число желающих принимать участие в клинических исследованиях могла бы стать образова тельная программа в средствах массовой информации. В рамках этой про граммы общество могло бы получать взвешенную информацию о рисках и пользе участия в клинических исследованиях, включая пользу для конкретно го пациента, медицинской науки и общества в целом.

**Широко распространенным способом ускорения темпов включения паци5 ентов является конкурентный набор** – своего рода соревнование между иссле дователями. 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 на5 бора 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 сро ков 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 ис следования, который, по сути, представляет собой стратегию набора пациентов в конкретный проект.

## Глава 18

**Active Ingredient (Активное веще ство).** Фармакологически активная часть любого лекарственного препара та. Многие лекарственные формы фар мацевтических продуктов кроме актив ного вещества содержат неактивные компоненты, которые необходимы для изготовления данной лекарственной формы (например, таблеток, капсул, растворов и т.д.). Плацебо может со держать все неактивные компоненты, но не содержит активного вещества. (См. **Placebo**.)

**Adverse Drug Reaction, ADR (Неже лательная лекарственная реакция).** При исследованиях незарегистриро ванного лекарственного средства или при изучении зарегистрированного препарата по новым показаниям, осо бенно если терапевтические дозы точ но не установлены, к нежелательным лекарственным реакциям относят все отрицательные или непредвиденные реакции организма, связанные с введе нием (приемом) любой дозы лекарст венного препарата. Термин «связанные с введением (приемом) лекарственного препарата» означает, что существует хотя бы минимальная вероятность при чинноследственной связи между ле карственным средством и нежелатель ным явлением.

Для зарегистрированных лекарствен ных препаратов термин «нежелательная лекарственная реакция» означает все отрицательные или непредвиденные эффекты, связанные с введением (при емом) лекарственного препарата в обычных дозах, которые используются для профилактики, диагностики или ле чения заболеваний или для воздействия на какиелибо физиологические функ ции организма.

**СЛОВАРЬ**

**ТЕРМИНОВ\***

**Adverse Event, AE (Нежелательное явление).** Любое неблагоприятное с медицинской точки зрение событие, имевшее место у пациента, получавше го какойлибо фармацевтический про дукт, в том числе в ходе клинического исследования. Это неблагоприятное событие не обязательно должно быть связано с приемом этого фармацевти ческого продукта. К нежелательным яв лениям относится любое непреднаме ренное появление неблагоприятных объективных или субъективных симпто мов, аномальных значений лаборатор ных анализов (как разновидность объ ективных симптомов), появление сопут ствующего заболевания, утяжеление его течения, которые связаны по вре мени с использованием лекарственного (исследуемого) препарата, независимо от наличия причинной связи с его при

\* По материалам «Справочника по кли ническим исследованиям» (Brookwood Medical Publications, 1999) и ОСТа 42 51199 «Правила проведения качест венных клинических испытаний в Рос сийской Федерации», утвержденного МЗ РФ 29 декабря 1998 г.

менением.

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

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

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

**Animal Testing (Тестирование на животных).** Установленные официаль ными правилами исследования на жи вотных, которые должно пройти новое вещество – кандидат в лекарственные средства до того, как может быть нача то тестирование этого вещества у чело века, при условии, что исследования на животных дали удовлетворительные ре зультаты.

**Applicable Regulatory Require ments (Требования разрешительных (официальных) инстанций).** Все госу дарственные законы и официальные правила, имеющие отношение к прове дению клинических исследований.

**Audit (Аудит).** Систематический и независимый контроль связанных с ис следованием процедур и документов с целью проверить, как выполняются эти процедуры, а также как регистрируются и анализируются данные исследования. Проверка производится на предмет со ответствия протоколу исследования, стандартным процедурам, правилам GCP и требованиям официальных ин станций.

**Audit Certificate (Сертификат ауди торской проверки).** Письменное под тверждение аудитором факта аудитор ской проверки.

**Audit Trail («Документальный след»).** Документация, позволяющая восстановить ход клинического иссле дования.

**Balanced Study (Сбалансирован ное исследование).** Исследование, в котором каждая исследуемая группа имеет примерно одинаковые характе ристики пациентов (пол, возраст, сопут ствующие заболевания и т.д.).

**Baseline Assessment (Исходная оценка).** Результаты обследований па циента в начале клинического испыта ния, до назначения исследуемого пре парата.

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

**Bias (Смещение).** Систематическая тенденция, вызванная какимлибо на рушением при планировании, выполне нии, анализе или оценке результатов клинического исследования. Приводит к тому, что полученная оценка какого либо эффекта отклоняется от его ис тинного значения.

**Bioavailability Study (Исследова ние биодоступности).** Исследование, определяющее скорость, с которой ис следуемый препарат достигает систем ного кровотока, и количество препарата в системном кровотоке через разные интервалы после приема (введения) оп ределенной дозы. Обычно проводится с участием здоровых добровольцев.

**Bioequivalence Study (Исследо вание биоэквивалентности).** Срав нительное исследование биодоступно сти двух одинаковых лекарственных средств, произведенных разными ком паниями. Если биодоступность двух пре паратов примерно одинакова, они при знаются биологически эквивалентными.

**Blinding/Masking (Слепой/маски рованный метод).** Метод, при котором одна или более сторон, участвующих в клиническом исследовании (пациент, врач, монитор), не знают, какой из срав ниваемых между собой исследуемых препаратов назначен конкретному па циенту. Простой слепой метод – когда пациент не знает о назначенном ему ле чении. Двойной слепой метод – когда об этом не знают ни пациент, ни другие участники исследования (исследова тель, монитор и в некоторых случаях ли ца, выполняющие статистическую об работку данных).

**Blister Packaging (Блистерная упа ковка).** Упаковка исследуемого препа рата, удобная для разделения индиви дуальных дневных доз. Повышает точ ность соблюдения пациентами предпи саний по приему препарата.

**Block Size (Размер блока).** Количе ство пациентов в одном рандомизаци онном блоке. Каждый рандомизаци онный блок в сравнительных много центровых исследованиях содержит определенное количество пациентов, которым предстоит принимать иссле

дуемый препарат, и определенное ко личество пациентов, которые должны получать препарат сравнения: напри мер, 2 пациента должны принимать препарат А и 2 пациента – препарат Б. Внутри рандомизационного блока по следовательность назначения препа рата А или Б может быть разной. Каж дый исследователь должен набрать ко личество пациентов, кратное размеру рандомизационного блока (например, 8 или 12, если размер блока 4). Цель использования блоков – обеспечить приблизительно равное запланирован ному число пациентов, принимающих каждый из исследуемых препаратов.

**Brand Name (Торговое название).** Торговое (обычно патентованное) назва ние лекарственного средства, принад лежащее фармацевтической компании.

**Carryover Effect (Влияние предше ствующей терапии).** Эффект препара та, который остается на некоторое вре мя после окончания лечения этим пре паратом.

**Case Record Form, Case Report Form, CRF (Индивидуальная регист рационная карта).** Отпечатанный на бумаге, магнитооптический или элек тронный документ, предназначенный для сбора требуемой по протоколу ин формации о каждом субъекте исследо вания и передачи этой информации спонсору.

**Categorical Data (Качественные данные).** Данные, которые можно от нести в какуюлибо категорию или клас сифицировать по степени (например, «слабый», «умеренный» и «тяжелый»).

**Central Ethics Committee (Цент ральный комитет по этике).** Комитет по этике, который рассматривает мате риалы клинических исследований, по ступившие от исследователей из разных учреждений, а иногда из разных стран. Примером центрального комитета по этике может служить российский Коми тет по этике при Федеральном органе (в настоящее время Министерство здраво охранения и социального развития РФ) контроля качества, эффективности и бе зопасности лекарственных средств.

**Certificate of Destruction (Серти фикат уничтожения).** Все возвращен ные исследователями и неиспользо ванные спонсором препараты должны быть уничтожены в конце исследова ния. При этом выписывается сертифи кат уничтожения, в котором указывают ся название и количество уничтоженно го препарата.

**Child Proof Container (Безопасный для детей контейнер).** Упаковка ис следуемого препарата, которую не мо жет открыть ребенок.

**Chisquared Test (statistics) (Кри терий хиквадрат (**χ**2) в статистике).** Критерий проверки гипотез, использу ющийся при анализе взаимосвязи меж ду двумя качественными переменными.

**Clean Database (Чистая база дан ных).** База данных клинического иссле дования, в которой исправлены все ошибки.

**Cleaning Data (Очистка данных).** Процесс работы над ошибками и пропу сками в данных клинического исследо вания.

**Clinical Investigation Brochure (Бро шюра исследователя).** См. **Investiga tor’s Brochure**.

**Clinical Phase (of a Study) (Клини ческая фаза исследования).** Период между началом и окончанием исследо вания в исследовательском центре, когда проводится набор пациентов, ле чение и наблюдение за ними.

**Clinical Research Assistant (Ассис тент по клиническим исследовани ям).** Сотрудник, помогающий монитору при проведении клинического исследо вания.

**Clinical Research Associate, CRA (Специалист по клиническим иссле дованиям, монитор).** Сотрудник ком панииспонсора, КИО или независимый специалист, который является основ ным связующим звеном между спонсо ром клинического исследования и ис следователем, а именно отвечает за выбор исследователей, подготовку центров к началу исследований, мони торинг проекта и закрытие исследова ния в исследовательских центрах после его окончания и т.д.

**Clinical Research Coordinator (Коор динатор по клиническим исследова ниям).** См. **Clinical Trial Coordinator**.

**Clinical Research Director (Дирек тор по клиническим исследовани ям).** Руководитель отдела по клиничес ким исследованиям.

**Clinical Research Manager, CRM (Менеджер по клиническим иссле дованиям).** Лицо, которое руководит деятельностью определенного числа сотрудников, занимающихся клиничес кими исследованиями.

**Clinical Significance (Клиническая значимость).** Изменение клиническо го состояния пациента или результатов лабораторных/инструментальных об следований, которое может считаться существенным (важным) с клинической точки зрения. Иногда изменения каких либо показателей, отмеченные в кли нических исследованиях, могут быть статистически значимыми, но не быть клинически значимыми.

**Clinical Study (Клиническое иссле дование, клиническое испытание).**

См. **Clinical Trial/Study**.

**Clinical Trial (Клиническое испыта ние, клиническое исследование).**

См. **Clinical Trial/Study**.

**Clinical Trial Centre (Исследова тельский центр).** Медицинское учреж дение, где проходит клиническое испы тание.

**Clinical Trial Coordinator (Коорди натор по клиническим исследовани ям).** Иногда этот термин соответствует термину «специалист по клиническим исследованиям». Кроме того, так может называться сотрудник исследователь ского центра, отвечающий за координа цию исследования в месте его проведе ния и правильное заполнение ИРК.

**Clinical Trial Facilities (Условия для проведения клинического исследо вания).** Условия и средства, имеющие ся в месте проведения исследования (оборудование для проведения необхо димых обследований, штат сотрудни ков для проведения клинического испы тания, 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, исследуе мые препараты, лабораторные наборы и т.д.), которые компанияспонсор пре доставляет исследователю.

**Clinical Trial Manager, CTM (Менед жер по клиническим исследовани ям).** 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 ба за, место проведения исследова ния).** См. **Clinical Trial Centre**.

**Clinical Trial Status Report (Отчет о статусе клинического исследова ния).** Отчет, содержащий информацию о текущем статусе конкретного иссле дования. Обычно включает следующие сведения:

❑ число пациентов, набранных в ис следование;

❑ число пациентов, закончивших исследование;

❑ число пациентов, продолжающих исследование в данный момент (т.е. получающих лечение или на ходящихся в периоде последую щего наблюдения);

❑ число пациентов, выбывших из исследования;

❑ число серьезных нежелательных явлений к данному моменту.

Если исследование является много центровым, такая информация предо ставляется по каждому исследователю, а затем комбинируется с целью полу чить сведения об исследовании в целом.

**Clinical Trial/Study (Клиническое испытание, клиническое исследова ние).** Изучение безопасности и/или эф фективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверж дения его клинических, фармакологи ческих, фармакодинамических свойств и нежелательных лекарственных реак ций, а также всасывания, распределе ния, биотрансформации и выведения препарата.

**Clinical Trial/Study Report (Отчет о клиническом испытании, отчет о кли ническом исследовании).** Представ ленные в письменной форме результаты клинического исследования терапевти ческого, профилактического или диа гностического средства. Отчет включа ет в себя описание клинических и стати стических методов, а также представ ленные в наглядной форме результаты анализа данных исследования. Разно видностями отчета являются заключи тельный отчет (см. **Final Report**) и про межуточный отчет (см. **Interim Clinical Trial/Study Report**).

**Clinical Trial Supplies (Препараты для исследования).** Препараты для конкретного клинического исследова ния: исследуемый препарат и препарат сравнения (плацебо или активное ве щество).

**Clinical Trial Update (Информация о ходе исследования).** Информация о статусе исследования в настоящий мо мент как по исследованию в целом, так и по каждому участвующему в нем ис следователю.

**Clinical Trial Variable (Переменные клинического исследования).** Пара метры жизнедеятельности организма или течения заболевания, которые оце ниваются в ходе клинического исследо вания.

**Close Down (Закрытие исследова ния).** Акт закрытия исследования в ис следовательском центре. Проводится, если центр завершил исследование как планировалось, или исследование пре кращено по требованию спонсора или официальных инстанций (например, из за появившихся новых данных по безо пасности препарата), или исследова ние прекращено по другим причинам.

**Coding of Clinical Trial Data (Коди рование данных клинического ис следования).** Данные из ИРК часто ко дируются (т.е. заменяются на другие термины или символы) перед вводом в компьютерную базу данных. Например, нежелательные явления могут кодиро ваться с использованием Словаря ко довых терминов для нежелательных ре акций COSTART, что необходимо для единообразия терминологии при ана лизе данных.

**Coinvestigator (Соисследователь).** Врач, являющийся членом исследова тельского коллектива и участвующий в наборе пациентов в исследование, их лечении и оценке их состояния. Подчи няется руководителю исследователь ской группы (главному исследователю).

**Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP (Комитет по патен тованным лекарственным средст вам).** Официальная инстанция Евросо юза, располагающаяся в Брюсселе.

**Comparative Study (Сравнительное исследование).** Исследование, в кото ром исследуемый препарат сравнивает ся с другим лекарственным средством – активным веществом или плацебо.

**Compassionate Use (Использова ние до регистрации).** Специальная процедура получения разрешения офи циальных инстанций на клиническое применение незарегистрированного препарата у конкретного пациента в не отложных ситуациях.

**Compensation for Drug Induced Injury (Компенсация за ущерб здоро вью, вызванный препаратом).** Ком пенсация, выплачиваемая фармацевти ческой или страховой компанией паци енту, здоровью которого нанесен ущерб вследствие приема исследуемого пре парата или участия в клиническом ис следовании. Добровольная выплата компенсации фармацевтической ком панией не означает факт признания от ветственности за этот ущерб.

**Compliance (in relation to patient) (Комплаентность).** Приверженность пациента к проводимой терапии.

**Compliance (in relation to trial) (Соответствие требованиям клини ческого исследования).** Следование всем правилам и условиям конкретного клинического исследования, требова ниям GCP и официальных инстанций.

**Concomitant Medication (Сопутст вующая лекарственная терапия).** Ле карственная терапия, принимаемая па циентом в дополнение к исследуемому препарату. В ходе исследования разре шается только та сопутствующая лекар ственная терапия, которая не влияет на оценку исследуемого лечения.

**Concomitant Treatment (Сопутству ющее лечение).** Лечение, получаемое пациентом параллельно с исследуемой терапией (не только медикаментозное: например, психотерапия, диета). Допу стимо использование сопутствующего лечения, если оно не взаимодействует с исследуемой лекарственной терапией и не влияет на результаты исследования.

**Confidential Disclosure Agreement, CDA (Соглашение о конфиденциаль ности).** Документ, подписанный двумя сторонами и гарантирующий конфи денциальность информации, которую одна сторона предоставила другой. По лучатель информации обязуется со блюдать ее конфиденциальность в те чение определенного периода времени или до того момента, когда она станет доступна широкой общественности. Соглашение о конфиденциальности за ключается между фармацевтической компаниейспонсором и врачом до пе редачи информации о новом препарате потенциальным исследователям.

**Confidentiality (regarding trial sub jects) (Конфиденциальность в отно шении субъектов исследования).** Сохранение в тайне информации о субъектах исследования (пациентах или здоровых добровольцах), включая лич ную медицинскую информацию и све дения, 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 про смотр его медицинских записей в ходе проверки данных исследования (с со блюдением конфиденциальности).

**Confidentiality Agreement (Согла шение 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 рас пределение задач и обязанностей и со держит финансовые вопросы. Основой для составления контракта может слу жить протокол.

**Contract CRA (Контрактный специ алист по клиническим исследовани ям, контрактный монитор).** Специа лист по клиническим исследованиям, который на контрактной основе работа ет для фармацевтической компании или КИО. Контракт может заключаться на определенный период времени (напри мер, на срок проведения проекта).

**Contract Research Organization (CRO) (Контрактная исследователь ская организация).** Коммерческая, на учноисследовательская или другая ор ганизация (или физическое лицо), кото рая в рамках договора со спонсором выполняет одну или более из функций спонсора в клиническом исследовании.

**Control Group (Контрольная груп па).** Группа, с которой сравниваются эф фекты приема исследуемого препарата.

**Controlled Study (Контролируемое исследование).** Исследование, в кото ром эффекты исследуемого препарата сравнивают с эффектами какоголибо изученного действия на организм – прием плацебо, стандартное лечение или отсутствие лечения вообще (кон трольные группы).

**Coordinating Committee (Коорди национный комитет).** Комитет, кото рый может быть организован спонсо ром для координации исследования.

**Coordinating Investigator (Иссле дователькоординатор).** Исследова тель, координирующий работу других исследовательских центров в много центровом клиническом испытании.

**CRA Visit Log (Журнал визитов мо нитора).** Журнал, который хранится в файле исследователя и который мони тор подписывает во время каждого по сещения центра.

**Crossover Study (Перекрестное ис следование).** Исследование, в кото ром каждый пациент получает каждый из исследуемых видов лечения, пред почтительнее в случайном порядке.

**Crosssectional Studies (Исследо вания методом «поперечного сре за»).** Исследования, проводимые на большом количестве пациентов, в кото рых каждый субъект обследуется всего один раз, без последующего наблюде ния за этими пациентами.

**Curriculum Vitae (CV) (Профессио нальная автобиография).** Документ, описывающий полученное образование и профессиональный опыт.

**Data Archiving (Архивирование данных).** Хранение данных после окон чания исследования в виде компьютер ных файлов или в виде бумажных доку ментов.

**Data Audit Trail (Документы для аудита данных).** Бумажные докумен ты, последовательно отражающие из менения, внесенные в базу данных ис следования. Предоставляют возмож ность отследить и объяснить различия, существующие между оригинальными данными, содержащимися в ИРК, и дан ными, находящимися в окончательном варианте базы данных клинического ис следования. Содержат перечень изме нений, которые были сделаны, и причи ны 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 которо го данные, введенные в компьютерную базу данных, сверяются с оригинальны ми записями в ИРК. Цель – гарантиро вать правильность переноса данных в базу.

**Data Collection (Сбор данных).** Процесс сбора информации о каждом пациенте в ходе исследования.

**Data Collection Form (Индивиду альная карта испытуемого, индиви дуальная 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 дан ных).** Точность и правильность данных.

**Data Management Report (Отчет по обработке данных).** Отчет, который создается в процессе обработки дан ных конкретного исследования. Вклю чает в себя следующую информацию:

❑ местонахождение данных;

❑ структура данных;

❑ нарушения протокола исследова ния;

❑ общие и специальные коммента рии по исследованию и ИРК;

❑ все референтные значения, кото рые использовались при работе с данными;

❑ описание всех проверок на до стоверность, которые были про ведены с целью обеспечения пра вильности (валидности) данных;

❑ компьютерные программы, кото рые использовались при анализе данных, вместе с информацией об использовавшихся способах обработки данных;

❑ информация об использовавших ся словарях кодовых терминов (название и местонахождение);

❑ списки всех вопросов, появив шихся в процессе проверки дан ных.

**Data Monitoring (Мониторинг дан ных).** Процесс проверки ИРК на полно ту и правильность заполнения, а также на логическое соответствие.

**Data Query (Вопрос по данным).**

Вопрос, который касается внесенной в ИРК информации о конкретном пациен те, который направляется монитором или группой обработки данных в иссле довательский центр. Чтобы внести не обходимые изменения в данные, необ ходимо получить письменное и датиро ванное разрешение исследователя с указанием конкретных изменений.

**Data Validation (Валидация дан ных, проверка правильности дан ных).** Процесс проверки данных на ло гическое соответствие. Например, даты каждого визита пациента располагают ся в хронологическом порядке, пациен ту присвоен номер в соответствии с по рядком номеров других пациентов и т.д.

**Data Verification (Проверка досто верности данных).** Процесс проверки правильности данных каждого пациен та, введенных в компьютерную базу.

**Demographic Data (Демографиче ские данные).** Характеристики иссле дуемой популяции (возраст, пол, время, прошедшее с начала заболевания, се мейный анамнез данного заболевания, продолжительность текущего обостре ния, семейный анамнез предыдущего лечения).

**Diary Cards (Дневники).** Дневники, которые выдаются пациенту для собст венноручной записи частоты и тяжести симптомов заболевания (например, число приступов стенокардии в день). Кроме того, используются для напоми нания пациентам о необходимости при ема препарата в соответствии с назна чениями врача.

**Direct Access (Прямой доступ).** Разрешение на изучение, анализ, про верку и копирование какихлибо доку ментов клинического исследования. Все лица, имеющие прямой доступ к материалам исследования и медицин ским записям пациентов (например, представители официальных инстан ций, мониторы, аудиторы), должны со блюдать конфиденциальность.

**Discontinuation of a Clinical Trial/Study (Прекращение клиничес кого исследования).** Досрочное пре кращение клинического исследования. Причинами для этого могут быть:

❑ неэффективность препарата;

❑ крайне медленный набор пациен тов в исследование, что делает невозможным завершение про екта в разумные сроки;

❑ неудачно выбранный дизайн ис следования, что не позволяет до стичь целей, изложенных в прото коле;

❑ выявленные при дополнительных исследованиях негативные изме нения 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 подразумева ет временную приостановку проекта.

**Discontinuation of a Study Patient (Прекращение участия пациента в исследовании).** Досрочное выведение пациента из клинического исследова ния по решению исследователя. Причи нами для этого могут быть:

❑ появление одного из критериев исключения (например, наступ ление беременности или возник новение сопутствующего заболе вания, влияющего на исследова ние);

❑ сопутствующая терапия, не раз решенная протоколом;

❑ исследование было остановлено по соображениям безопасности или изза малой эффективности.

**Documentation (Документация).** Все записи в любой форме (на бумаж ных, электронных, магнитных или опти ческих носителях, сканограммы, рентге новские пленки и электрокардиограм мы), которые описывают методы и (или) результаты клинического исследования, возникшие проблемы и меры, принятые для их решения.

**Dosing Schedule (Режим дозиро вания).** Количество (доза) препарата на каждый прием (введение), кратность введения (количество приемов в сутки) и общая продолжительность лечения.

**Double Blind Study (Двойное сле пое исследование).** Исследование, в котором ни пациент, ни исследователь, ни монитор не знают, какое лечение принимает пациент.

**Double Data Entry (Двойной ввод данных).** Данные клинического испыта ния вводятся из ИРК в компьютер внача ле одним, а затем повторно другим со трудником. Если компьютер обнаружи вает разницу между двумя вводами, ме неджер по обработке данных проверяет базу и определяет, какой ввод является правильным. Двойной ввод данных уменьшает количество ошибок ввода до приемлемо низкого уровня.

**DoubleDummy (Двойная имита ция).** Техника, позволяющая соблюсти процедуры слепого исследования при назначении двух видов лечения, кото рые внешне не идентичны (например, таблетки и инъекции). Активный препа рат и неотличимое от него плацебо из готавливаются 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 исследова ния).** Пациент, который по любой при чине выбыл из исследования до по следнего визита, предусмотренного протоколом исследования.

**Drug Accountability (Учет препара та).** Записи по использованию препа ратов для клинического исследования.

**Drug Development (Разработка препарата).** Процесс, включающий от крытие химического вещества в лабо ратории, 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 реак ции).** Сообщение об имевшей место нежелательной реакции.

**Drug Free Period (Период без пре парата).** Период, в течение которого пациент не принимает никакого меди каментозного лечения. К таким перио дам относятся вводный период иссле дования (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 лекарствен ных реакциях. Обычно подразумевают наблюдение за препаратом после реги страции в условиях обычной медицин ской практики.

**Duration of the Study (Продолжи тельность исследования).** Период между началом клинической части про екта и его завершением исследова тельскими центрами.

**Duration of Treatment (Продолжи тельность лечения).** Период лечения каждого пациента в исследовании.

**Efficacy (Эффективность).** Способ ность препарата оказывать запланиро ванное благоприятное лечебное дейст вие на течение заболевания.

**Elements of Consent (Элементы cогласия).** Важные составные части текста информации для пациента и ИС, например «ваше участие является пол ностью добровольным, и вы можете прекратить свое участие в исследова нии в любое время, что не повлияет на оказание дальнейшей медицинской по мощи» или «данный проект является на учным исследованием».

**Eligible Patients (Пациенты, подхо дящие для участия в исследовании).** Пациенты, соответствующие критериям включения и исключения, изложенным в протоколе. Не все подходящие пациен ты в реальности начинают исследова ние, так как некоторые из них отказыва ются подписать ИС.

**Entered Patient (Пациент, вошед ший в исследование).** Пациент, кото рый дал ИС, получил номер в исследова нии и прошел как минимум один визит.

**Errors (Ошибки).** Ошибки, происхо дящие при проведении клинического испытания или регистрации данных.

**Escape Medication (Дополнитель ная анальгезия).** Дополнительное ле карство, выдаваемое пациенту для ле чения болевых приступов, которые воз никают в ходе исследования и не кон тролируются приемом исследуемого препарата. Такая дополнительная тера пия необходима, если болеутоляющая активность нового препарата у челове ка еще не установлена или если дизайн исследования включает период, в тече ние которого можно использовать толь ко плацебо. Дополнительная болеуто ляющая терапия принимается пациен том по мере необходимости. Проводить подобные исследования без предо ставления дополнительной лекарствен ной терапии, ослабляющей болевой синдром, неэтично.

**Essential Documents (Основные документы).** Документы, которые поз воляют оценить проведение исследова ния и качество полученных данных.

**Ethical Approval (Одобрение коми тета по этике, этического комитета).** Одобрение этического комитета на проведение исследования.

**Ethical Committee (Комитет по эти ке, этический комитет).** См. **Ethics Committee**.

**Ethics Committee (Комитет по эти ке, этический комитет).** Независи мый орган (совет или комитет, принад лежащий какомулибо учреждению ли бо региональный, национальный или международный), состоящий из меди ков и лиц без медицинского образова ния, который следит за соблюдением прав субъектов исследования, их безо пасностью и благополучием. Этический комитет рассматривает протокол ис следования, оценивает возможности исследователей выполнить клиничес кое испытание, в том числе находящие ся в распоряжении исследователя ре сурсы, а также дает оценку методам, ко торые будут использоваться при полу чении ИС. Законный статус, состав, функции, порядок работы и официаль ные требования к деятельности этичес ких комитетов или других подобных ор ганов могут отличаться в разных стра нах, но должны позволять независимо му этическому комитету работать в соответствии с принципами ICH GCP.

**European Pharmacopoeia (Eur Ph) (Европейская фармакопея).** Опубли кована Советом Европы в соответствии с Конвенцией о создании Европейской фармакопеи (1964 г.). Действует с 1 июля 1973 г. В соответствии с зако ном о лекарственных средствах

(Medicinal Act), стандарты Европейской фармакопеи имеют приоритет перед любыми другими публикациями.

**Evaluable Patients (Пациенты, под ходящие для оценки).** Пациенты, ко торые начали клиническое исследова ние в соответствии с протоколом, соот ветствовали критериям включения/ис ключения, принимали исследуемый препарат как предписано и прошли все необходимые обследования. Оценка эффективности исследуемого препара та производится на основе данных, по лученных у таких пациентов.

**Exclusion Criteria (Критерии ис ключения).** Список критериев, соот ветствие которым не позволяет вклю чить пациента в исследование.

**Expenses (for patients) (Расходы пациента).** Пациенты, принимающие участие в клиническом испытании, не получают за это оплаты. Однако в ис ключительных случаях пациенту могут возмещаться транспортные расходы. Например, спонсор может выделить ис следователю средства, чтобы компен сировать пациенту оплату такси от дома до исследовательского центра.

**Expiry Date (Срок годности).** Дата, когда истекает срок годности продукта или партии материала (например, пре паратов для исследования, полосок для определения белка или крови в мо че и т.д.).

**External Audit (Внешний аудит).** Аудит, проводимый в исследователь ском центре или в офисе спонсора/КИО независимой (внешней) стороной. Цель аудита – гарантировать, что исследова ние проводится в соответствии со стан дартами GCP и стандартной процеду рой компании (см. **Standard Operating Procedure**), а также что ИРК и все доку менты исследования соответствуют этим стандартам. Внешний аудит может проводиться независимой аудиторской компанией или аудиторами официаль ных инстанций.

**Final Report (Заключительный от чет).** Полное и исчерпывающее описа ние исследования после его заверше ния, в том числе описание экспери ментальных (включая статистические) методов, результаты, статистический анализ, а также критические статисти ческие и аналитические оценки.

**Financial Agreement (Финансовое соглашение).** Официальный документ или письмо, описывающее финансовые договоренности между спонсором и ис следовательским центром (в других странах также между спонсором и ис следователем). В соглашении указыва ется число пациентов, которое должен набрать центр, а также суммы и сроки каждой выплаты.

**FirstinMan Study (Первое иссле дование препарата у человека).** Пер вое исследование I фазы, в котором но вый препарат принимается человеком.

**Flow Chart (График, план, схема).** Диаграмма, иллюстрирующая общий план исследования. Отражает требуе мое количество визитов и обследова ния на каждом из них.

**Follow up (Последующее наблюде ние).** Наблюдение за пациентом после окончания исследования для оценки эффективности и безопасности иссле дуемого лекарственного средства в длительной перспективе.

**Food and Drug Administration (FDA) (Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США).** Раз решительная инстанция Соединенных Штатов Америки. Располагается в г. Бе тезда, штат Мэриленд. Отвечает за вы дачу разрешений на клинические испы тания и регистрацию новых препаратов в США.

**Fraud (Обман).** Умышленная фаль сификация или подделка данных клини ческого испытания.

**Frequency of Monitoring Clinical Trial Sites (Частота визитов монито ра в исследовательский центр).** Пе риодичность, с которой монитор посе щает исследовательский центр.

**Generalizability, Generalization (Ге нерализация).** Степень, в которой ре зультаты клинического испытания могут быть достоверно экстраполированы на широкую популяцию пациентов и обыч ные клинические условия.

**Generic Name (Генерическое на звание).** Наиболее известное название химического соединения (лекарствен ного средства). Обычно намного про ще, чем полное химическое название. Только компания, открывшая это соеди нение 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 мо жет дать свое собственное торговое на звание препарату.

**Ghost Writing (Стороннее написа ние).** 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, по этому называется сторонним автором.

**Good Clinical Practice (GCP) (Пра вила проведения качественных кли нических исследований).** Стандарты планирования, проведения, монито ринга, аудита и документального оформления клинических исследова ний, а также обработки и представле ния их результатов, которые служат для общества гарантией достоверности по лученных данных и защиты прав участ ников исследований.

**Good Clinical Research Practice (GCRP) (Правила проведения каче ственных клинических исследова ний).** Иногда используется в Велико британии вместо термина GCP.

**Good Laboratory Practice (GLP) (Правила проведения качественных лабораторных исследований).** Стан дарты разработки, проведения и пред ставления результатов лабораторных исследований, обеспечивающие пра вильность этих результатов и возмож ность воспроизвести эксперимент в любое время.

**Good Manufacturing Practice (GMP) (Правила производства лекарств).** Часть системы гарантии качества в фар мацевтике. Обеспечивает стандартные условия производства фармацевтичес ких продуктов и контроль качества в со ответствии с предполагаемым исполь зованием и спецификацией продукта.

**GP Trial (Исследование в общей практике).** Исследование, которое проводится в условиях общей практики.

**Grant in Aid (Грант, финансовая по мощь исследователю).** Финансовые средства, предоставляемые исследова телю для выполнения клинического ис пытания. Являются предметом финансо вого соглашения, которое подробно описывает, когда и какие суммы должны быть выплачены исследователю.

**Group (Группа).** Множество пациен тов, имеющих чтонибудь общее (на пример, все получают одинаковое лече ние, имеют одинаковую тяжесть забо левания и т.п.).

**Half Life (of drugs) (Период полу выведения препарата).** Время, необ ходимое для исчезновения из организ ма половины препарата. Часто под этим подразумевается время после завер шения всасывания и распределения препарата, в течение которого его кон центрация в плазме падает на 50%.

**Hawthorne Effect (Эффект Хаутор на).** Субъективное влияние экспери ментатора на результат эксперимента.

**Historical Control (Исторический контроль).** Данные пациентов с подоб ным заболеванием или получавших по добное лечение, собранные в прошлом и использующиеся для сравнения с дан ными пациентов, получающих исследуе мый препарат.

**Hospital Trial (Исследование в кли нике).** Исследование, которое прово дится исключительно с участием паци ентов, 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 гипоте зы).** Метод вывода из данных выборки о соответствии данных некоторой гипо тезе и переноса вывода на всю популя цию, из которой была сделана выборка.

**Impartial Witness (Независимый свидетель).** Физическое лицо, непри частное к проведению исследования, и на которое не могут оказать давление участники клинического испытания. Ес ли испытуемый или его законный пред ставитель не могут прочитать текст ИС, независимый свидетель присутствует во время получения ИС.

**Inclusion Criteria (Критерии вклю чения).** Критерии, соответствие кото рым определяет пригодность пациента для участия в клиническом исследова нии.

**Indemnification (Страхование от иска).** Страховка, предоставляемая компанией исследователю (и, если не обходимо, лечебному учреждению) на случай иска пациента к врачу или лечеб ному учреждению. Страхование от иска действует только в тех случаях, когда препарат использовался в соответст вии с протоколом и не действует в слу чае небрежности врача.

**Independent Data Monitoring Committee, IDMC (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Commit tee, Data Monitoring Committee) (Ко митет по оценке результатов и безо пасности исследования, Комитет по мониторингу исследования, Коми тет по оценке результатов исследо вания).** Независимый комитет, который с определенными интервалами отсле живает ход клинического исследова ния, 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 ко митет).** См. **Ethics Committee**.

**Ineligible Patients (Пациенты, не подходящие для участия в исследо вании).** Пациенты, не соответствующие критериям включения или соответст вующие критериям исключения, изло женным в протоколе исследования.

**Informed Consent (Информирован ное согласие).** Процесс, который поз воляет пациенту или добровольцу сво бодно подтвердить свою собственную волю (согласие) участвовать в конкрет ном исследовании. Перед тем как под твердить свое согласие, субъект дол жен быть проинформирован обо всех аспектах клинического испытания, ко торые могут оказать влияние на его ре шение принимать участие в экспери менте (поэтому согласие называется информированным). Чтобы зафиксиро вать факт согласия, участник исследо вания должен внимательно ознакомить ся с информацией для пациента, а также подписать и датировать доку мент, который называется Формой ин формированного согласия.

**Initiation (of a study) (Начало ис следования).** Передача исследователю всех материалов исследования, вклю чая исследуемые препараты. Возможно только после получения одобрения ко митета по этике и разрешения офици альных инстанций. В ходе инициирую щего визита в центр монитор должен еще раз вместе с исследователем по дробно обсудить протокол и процедуры исследования, ИРК и убедиться, что ис следователь четко понимает, что от него требуется. После этого визита исследо ватель может набирать пациентов в ис следование.

**Inspection (Инспекция).** Процесс проверки официальными инстанциями документов, оборудования, записей и других материалов, имеющих, по мне нию этих инстанций, отношение к кли ническому испытанию и находящихся в исследовательском центре, у спонсора или КИО, а также в любых других учреж дениях.

**Institution (medical) (Медицинское учреждение).** Любая общественная или частная структура, агентство или учреждение, где проводятся клиничес кие испытания.

**Institutional Review Board (IRB) (Экспертный совет медицинского учреждения).** В США – аналог этичес кого комитета.

**Insurance (Страхование).** См. **In demnification** (для врачей) и **Compen sation for Drug Induced Injury** (для па циентов).

**Integrity of Data (Целостность дан ных).** Точность и правильность данных.

**Intention to Treat Principle (Прин цип анализа в зависимости от назна ченного лечения, ITTпринцип).** Принцип, утверждающий, что эффект лечения может быть наилучшим обра зом исследован, если оценивать паци ентов по группам в соответствии с тем, какое лечение было назначено пациен ту (планировалось), а не по тому, какое лечение пациент действительно полу чал. В соответствии с этим принципом, пациенты, распределенные в конкрет ную исследуемую группу, должны на блюдаться, оцениваться и анализиро ваться как члены этой группы, незави симо от того, получали ли они заплани рованное лечение.

**Interim Analysis (Промежуточный анализ).** Любой анализ, сравнивающий эффективность или безопасность раз личных видов лечения и проводимый в любое время до официального завер шения испытания.

**Interim Clinical Trial/Study Report (Промежуточный отчет о клиничес ком исследовании).** Отчет о промежу точных результатах клинического ис следования, основанный на промежу точном анализе данных.

**Internal Audit (Внутренний аудит).** Аудит, выполняемый сотрудниками той же фармацевтической компании или КИО, которая проводит данное клини ческое исследование, при условии, что эти сотрудники не имеют отношения к группе, отвечающей за проверяемое исследование.

**Interval Data (Интервальные дан ные, разновидность количественных данных).** Данные, которые состоят из измерений, полученных на **интерваль ной (количественной) шкале** (см.

**Interval Scale**).

**Interval Scale (Интервальная шка ла, количественная шкала).** Шкала измерений в определенных единицах (например, расстояние в метрах, рост в сантиметрах, вес в килограммах).

**Invasive Procedure (Инвазивная процедура).** Любая процедура, свя занная с введением части устройства или аппарата внутрь организма пациен та. 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 сер дечной функции.

**Inventory (Учет).** См. **Drug**

**Accountability**.

**Investigational Drug (Исследуемый препарат).** См. **Investigational Product**.

**Investigational New Drug (IND) (Уве домление FDA о клиническом испы тании нового препарата).** Уведомле ние FDA о начале любого клинического испытания нового препарата в США.

**Investigational Product (Исследуе мый препарат).** Лекарственная форма активного вещества или плацебо, изу чаемые или используемые для контроля в клиническом испытании (в том числе лекарственное средство, разрешенное к медицинскому применению, если спо соб его применения отличается от ут вержденного, или при его использова нии по новому показанию, или для полу чения дополнительной информации по утвержденному показанию).

**Investigational Site (Исследова тельский центр).** Место, где проводит ся клиническое исследование.

**Investigator (Исследователь).** Ли цо, несущее ответственность за прове дение клинического испытания в иссле довательском центре. Если испытание проводится коллективом сотрудников исследовательского центра, исследо вателем (главным исследователем) яв ляется руководитель коллектива.

**Investigator Agreement (Соглаше ние с исследователем).** Официальный документ, подписанный исследовате лем и описывающий его роль, уровень ответственности и обязанности при проведении клинического исследова ния в соответствии с принципами GCP.

**Investigator Files (Файлы исследо вателя).** Папки, в которых исследова тель хранит документацию исследова ния.

**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 ис следователь. Включает оценку количе ства пациентов, которые наблюдаются у данного исследователя и соответству ют критериям включения и исключения, обсуждение сроков исследования и вы деляемых финансовых средств.

**Investigator’s Brochure (Брошюра исследователя).** Представленные в виде единого документа результаты до клинического изучения и предшествую щих клинических исследований препа рата, имеющие значение для настояще го клинического исследования.

**Investigator’s Drug Brochure (Бро шюра исследователя).** См. **Investiga tor’s Brochure**.

**Labeling (of clinical trial material) (Маркировка материалов для клини ческого исследования).** Текст, кото рый содержится на этикетке упаковок материалов клинического исследова ния.

**Laboratory Data (Лабораторные данные).** Результаты лабораторных те стов в ходе клинического исследова ния.

**Laboratory Normal Ranges (Reference Ranges) (Нормальные значения лабораторных показате лей).** Пределы нормальных значений, специфичные для данной лаборатории.

**Laboratory Print Out (Лаборатор ные распечатки).** Распечатки резуль татов лабораторных тестов конкретного пациента, автоматически выполненные лабораторным анализатором.

**Latin Square Design (Метод латин ских квадратов).** Дизайн сравнитель ного исследования с участием трех и более групп пациентов, при котором каждый пациент получает в ходе испы тания каждое исследуемое лечение; по следовательность назначения разных видов лечения определяется в случай ном порядке. Часто используется в ис следованиях с участием здоровых доб ровольцев.

**Legally Acceptable Representative (Законный представитель).** Физичес кое лицо, юридическая или другая орга низация, имеющие законное право дать от имени пациента согласие на его уча стие в клиническом исследовании.

**Liability (Ответственность).** Обя занность или ответственность, налагае мые по закону.

**Loading Dose (Нагрузочная доза).** Первая доза, б\_ольшая, чем обычная. Используется для быстрого достижения терапевтического уровня препарата в крови. В дальнейшем, чтобы поддержи вать уровень препарата в крови в тера певтических пределах, бывает доста точно стандартной дозы.

**Local Studies (Локальные иссле дования).** Исследования, проводимые местными представительствами фар мацевтических компаний с целью под держки продвижения своих продуктов на рынок. Также их называют маркетин говыми исследованиями (см.).

**Logical Inconsistencies (Логичес кие несоответствия).** Данные, проти воречащие здравому смыслу, напри мер:

❑ дата рождения пациента указана как январь 1921 г., ИРК датирова на январем 1992 г., а возраст па циента отмечен в ИРК как 60 лет;

❑ имя пациента явно женское, а пол в ИРК отмечен как мужской;

❑ анамнез указывает, что у пациен та никогда не было хирургических вмешательств, а физикальный осмотр выявляет шрам после ап пендэктомии или гистерэктомии.

**Longitudinal Data (Данные дли тельного наблюдения).** Данные, полу ченные у пациентов на протяжении дли тельного времени.

**Lost to Follow Up (Пациент, поте рянный для наблюдения).** Пациент, принимавший участие в клиническом испытании, который пропустил запла нированный визит и больше не появил ся у исследователя.

**Marketing Studies (Маркетинговые исследования).** Исследования с це лью получить клинические данные, по могающие продвижению препарата на рынок после его официальной регист рации (исследования IV фазы). Иногда результаты сравнительных исследова ний III фазы также могут использоваться с маркетинговыми целями, однако по лученная информация не может ис пользоваться в маркетинговых целях до того, как продукт зарегистрирован.

**Matchedpairs Design (Дизайн свя занных пар).** Дизайн эксперимента, в котором исследуемые субъекты подби раются в подходящие пары в соответст вии с определенными критериями. Один член пары получает исследуемое, а другой – альтернативное лечение.

**Mean (Среднее арифметическое значение, среднее).** Мера усредне ния наблюдений выборки, формируе мая путем суммирования всех величин и деления на количество наблюдений.

**Median (Медиана).** Определяется путем упорядочения множества данных от самого наименьшего к самому наи большему. Для данных с нечетным ко личеством величин медианой является величина, которая лежит в центре упо рядоченных величин. Для данных с чет ным количеством величин медианой яв ляется простое арифметическое сред нее двух величин, расположенных в се редине. При нормальном (гауссовом) распределении среднее и медиана сов падают.

**Medical Adviser (Медицинский со ветник).** Лицо, отвечающее за клиниче скую часть исследовательских про грамм и обеспечивающее их медицин скую экспертизу, например оценку не желательных явлений.

**Medical History (Анамнез, история болезни).** Информация о перенесен ных заболеваниях и хирургических опе рациях в течение жизни пациента. Осо бое внимание уделяется анамнезу того заболевания, которое будет исследо ваться.

**Medicinal Product (Медицинский продукт).** Любой продукт, который мо жет быть назначен пациенту с целью улучшения его состояния. В Европей ском сообществе значение терминов «медицинский продукт» и «субстанция» приведены в последней редакции ста тьи 1 Council Directive 65/66/EEC.

**MetaAnalysis (Метаанализ)**. Фор мальная оценка количественных дока зательств двух или большего числа ис следований одной и той же проблемы. Наиболее широко используется подход, когда метаанализ включает статистиче ское объединение итоговой статистики из различных исследований. Иногда термин «метаанализ» трактуют как объ единение самих данных из разных ис следований.

**Minimum Effective Concentration (MEC) (Минимальная эффективная концентрация).** Минимальная концен трация препарата в системной циркуля ции, при которой он может вызывать те рапевтический эффект.

**Minimum Toxic Concentration (MTC) (Минимальная токсическая концент рация).** Минимальная концентрация препарата в системной циркуляции, при которой он может вызывать токси ческий эффект.

**Missing Data (Пропущенные дан ные).** Данные, которые должны были быть внесены в ИРК (имеется соответст вующее поле), но отсутствуют в карте.

**Mode (Мода).** Статистический тер мин, который используется для описа ния пика кривой распределения множе ства данных. Множество данных только с одной модой называется унимодаль ным. Множество данных с двумя мода ми описывается как бимодальное.

**Monitor (Монитор).** Лицо, назначае мое спонсором или КИО, которое несет ответственность перед спонсором или КИО за мониторинг и отчеты о ходе ис следования, а также за проверку дан ных. Монитор должен иметь квалифика цию и опыт, необходимые для профес сионального наблюдения за опреде ленным исследованием. В сборе и последующей обработке документации монитору могут помогать подготовлен ные технические ассистенты.

**Monitor’s Visit Log (Журнал визитов монитора).** Лист, хранящийся в файле исследователя. Должен подписываться и датироваться всеми сотрудниками, отвечающими за клинические исследо вания, которые посещают место прове дения исследования. В нем фиксируют ся все визиты отвечающего за клиниче ские исследования персонала фарма цевтической компании или КИО.

**Monitoring (study) (Мониторинг ис следования).** Контроль за ходом кли нического испытания с целью обеспе чить проведение исследования, регист рацию данных и составление отчетов в соответствии с протоколом, стандарт ными процедурами, правилами GCP и требованиями официальных инстан ций.

**Monitoring Report (Отчет монито ра).** Письменный отчет монитора спон сору о каждом визите в исследователь ский центр и/или переговорах (пере писке) с исследователем, составлен ный в соответствии со стандартными процедурами спонсора.

**Monthly Status Report (Ежемесяч ный отчет о статусе исследований).** Документ, подготавливаемый менедже ром проекта или менеджером по клини ческим исследованиям, который опи сывает статус всех исследований. Ну жен, чтобы следить за состоянием дел в каждом проекте (и в каждом исследова тельском центре в многоцентровом ис следовании). Цель составления доку мента – обеспечить соблюдение графи ка проекта и выявить исследования (центры), которые не укладываются в график.

**Multicentre Trial (Многоцентровое клиническое исследование).** Клини ческое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре и, следова тельно, более чем одним исследовате лем.

**Multinational, Multicentre Trial (Международное многоцентровое исследование).** Многоцентровое ис следование, проводимое по единому протоколу в двух или более странах.

**NCR paper (Самокопирующийся документ).** Используется для получе ния нескольких копий (обычно три) при однократном заполнении страниц ИРК. Обычно два верхних листа (оригинал и копия) отрываются монитором и пере даются спонсору. Последняя копия ос тается в месте проведения исследова ния у исследователя.

**Negative Data (Отрицательные данные).** Результаты исследования, когда исследуемый препарат проявляет себя не лучше или хуже, чем препарат сравнения. Результаты таких исследо ваний публикуются редко, поэтому дру гой исследователь может предпринять такое же исследование и тоже получить отрицательный результат. Если бы ре зультаты первого исследования были бы опубликованы, второе исследование не проводилось бы, или его дизайн был бы изменен на основании полученных сведений.

**New Chemical Entity (Новое хими ческое вещество).** Новое химическое соединение, разработанное с целью лечения или профилактики заболева ния.

**New Drug Application (NDA) (Заяв ка на регистрацию нового препарата в США).** Заявка в FDA на получение раз решения на медицинское применение и продажу нового препарата в США.

**Noncomparative Study (Несравни тельное исследование).** Исследова ние, в котором не используется препа рат сравнения (фактически такое ис следование является открытым. (См. также **Open Study**.)

**Nonevaluable Patient (Пациент, не подлежащий оценке).** Пациент, дан ные которого не могут быть включены в анализ эффективности.

**Noninferiority Trial (Исследование терапевтической эквивалентности).** Клиническое исследование, главная цель которого показать, что эффект ис следуемого продукта клинически не ху же, чем сравниваемого препарата (ак тивного или плацебоконтроля).

**Noninvasive Procedure (Неинвазив ная процедура).** Процедура, не свя занная с введением части устройства или аппарата внутрь организма пациен та. Пример – измерение артериального давления с помощью обычного сфигмо манометра.

**Nontherapeutic Study (Нетерапев тическое исследование).** Исследова ние, не оказывающее лечебного эффек та на пациента (например, исследова ние I фазы).

**Nonclinical Study (Доклиническое исследование).** Биомедицинское ис следование, не включающее экспери менты на человеке.

**Nonresponder (Пациент, не отве тивший на лечение).** Пациент, у кото рого не отмечался благоприятный эф фект при лечении исследуемым препа ратом (т.е. его текущее состояние оста лось неизменным или ухудшилось).

**Normal Distribution (Нормальное распределение).** Одно из важнейших распределений вероятностей. Обычно гистограмма количественной перемен ной медицинских измерений, постро енная из единичных измерений у раз личных пациентов, подчиняется нор мальному распределению и имеет фор му колокола.

**Normal Range (Нормальное значе ние).** Пределы, в которых лежат резуль таты лабораторных тестов у здоровых лиц.

**Notification (Уведомление).** Про цедура уведомления разрешительных инстанций о намерении компании про вести клиническое исследование. Вме сте с уведомлением передаются все необходимые документы для рассмот рения. По истечении определенного периода времени, если не получен официальный отказ, можно начинать испытание без получения прямого раз решения инстанций.

**Null Hypothesis (Нулевая гипоте за).** Нулевая гипотеза *Н*0 является неко торым предположением о популяции, которое может быть или может не быть отвергнуто в результате проверки гипо тезы.

**Nurnberg Code (Нюрнбергский ко декс).** Кодекс исследовательской практики, принятый после процесса по поводу узников Второй мировой войны.

**Objective Measurement (Объектив ное измерение).** Измерение, которое не зависит от персональных оценок ис следователя (например, рост, вес, ла бораторный результат и т.д.).

**Offlabel (use of drugs) (Использо вание препарата вне зарегистриро ванных показаний).** Использование препарата по показанию, которое для него не зарегистрировано.

**Open Study (Открытое исследова ние).** Исследование, в котором все сто роны (пациент, врач, монитор) знают, какую терапию получает каждый паци ент, в противоположность двойному слепому исследованию.

**Opinion Leader (Авторитетный уче ный).** Ведущий международный, нацио нальный или местный авторитет в ка койлибо области, эксперт. Часто при глашаются участвовать в клинических испытаниях новых соединений, так как их мнение о новом препарате очень важно.

**Optimum Dose (Оптимальная до за).** Доза, дающая максимальный эф фект у большинства пациентов.

**Original Medical Records (Исходная медицинская документация).** См. **Source Documents**.

**Orphan Drug (Препарат для лече ния редкого заболевания).** Препарат, разработанный для лечения редкого со стояния или эффективный в терапевти ческой области, к которой принадлежит малое количество пациентов.

**Outcome (Исход).** Результат клини ческого исследования у конкретного пациента; важный показатель эффек тивности или безопасности.

**Outcomes Research (Исследова ние исходов).** Подход с позиций не скольких дисциплин, использующий ус тановившуюся методологию из области эпидемиологии, клинических исследо ваний, психометрии, экономики здра воохранения 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 за тратами. Исследование исходов учиты вает общие подходы к лечению и эф фективность всего лечебного процесса. **Outlier (Выскочившее значение).** Значение, лежащее далеко за предела ми основного множества данных. Высо кие выскочившие значения лежат выше основного множества данных, низкие – ниже основного множества данных.

**OvertheCounter (OTC) Drug (Без рецептурный препарат).** Безрецеп турными препаратами называются пре параты, которые могут быть куплены в аптеке без рецепта. Фармацевтические лекарственные средства, покупаемые на открытом рынке, могут считаться безрецептурными препаратами.

**Package Insert (Листвкладыш).** Инструкция, приложенная к лекарст венному средству, о том, как правильно назначать препарат, о противопоказа ниях и мерах предосторожности при приеме.

**Pairing (Связывание в пары).** Ме тод контроля, при котором пары субъ ектов отбираются так, что каждый из них имеет те же самые характеристики (например, возраст, пол). Позволяет получить парные, связанные данные.

**Parallel Group Study (Исследова ние с параллельными группами, па раллельное исследование).** Иссле дование, в котором сравниваются два вида лечения или более. Пациенты ран домизированно распределяются по ис следуемым группам и получают только один вид лечения на всем его протяже нии. Все они получают лечение одно временно (параллельно), что дало на звание такому типу исследования.

**Parametric Test (Параметрическая проверка).** Проверка гипотезы называ ется параметрической, если она осно вана на предположении, что популяци онное распределение анализируемой переменной имеет специальный вид (например, нормальное распределе ние).

**Parentchild/fetus Report (Отчет о влиянии на ребенка или плод).** Отчет, описывающий медицинское событие или реакцию ребенка или плода, свя занные с назначением родителю лекар ственного средства.

**Partial Responder (Пациент, час тично ответивший на лечение).** Паци ент, у которого отмечался частичный благоприятный эффект от лечения, на пример развивается частичная ремис сия заболевания.

**Patient Entry Form (or Card) (Форма для включения пациента в исследо вание).** Форма, которую исследова тель посылает спонсору, как только в клиническое испытание включается но вый пациент.

**Patient File (Файл пациента).** Файл лечебного учреждения, содержащий демографическую и медицинскую ин формацию о больном.

**Patient Identification Register (Идентификационный список паци ентов).** Cм. **Patient Register**.

**Patient Information Sheet (Инфор мация для пациента).** Лист, содержа щий информацию для пациента – по тенциального участника клинического испытания. Описывает общие цели ис следования, риск и пользу от участия в нем, а также неудобства, которые могут быть связаны с участием в исследова нии (например, количество визитов, ко личество анализов крови и т.д.). Паци ент должен получить точную информа цию, что от него потребуется, если он решит участвовать в испытании. Паци ент также должен быть информирован о том, что участие в исследовании явля ется полностью добровольным и что он может прекратить свое участие в нем в любое время, и это не скажется на ока зании ему дальнейшей медицинской помощи.

**Patient Pack (Упаковка для паци ента).** Упаковка с лекарственным сред ством, которая выдается пациенту в хо де исследования.

**Patient Recruitment (Набор паци ентов в исследование).** Включение исследователем пациентов в клиничес кое испытание.

**Patient Recruitment Plot (График набора пациентов).** График, состав ленный перед началом клинического испытания и отражающий ожидаемую скорость включения пациентов в иссле дование. 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 ско ростью, и если истинная скорость набо ра меньше, чем планировалось, необ ходимо предпринять соответствующие действия для ускорения набора пациен тов.

**Patient Register (Идентификаци онный список пациентов).** Список, который содержит имена пациентов, участвующих в исследовании, и присво енные им номера в исследовании. Ос тается у исследователя.

**Patient Screening Log (Список скринированных пациентов).** Список всех пациентов исследовательского центра, прошедших обследование в те чение периода набора пациентов в кли ническое испытание.

**Periodic Monitoring (Периодичес кий мониторинг).** Обычный регуляр ный мониторинг каждого исследова тельского центра, проводимый монито ром исследования.

**Per Protocol Set (Valid Cases, Efficacy Sample, Evaluable Subject Sample) (Множество данных пациен тов, закончивших исследование в соответствии с протоколом; досто верные случаи; выборка для анализа эффективности; выборка пациен тов, данные которых можно оце нить).** Множество, составленное из данных тех пациентов, которые доста точно 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 продол жительность лечения, доступность из мерений и отсутствие серьезных откло нений от протокола.

**Pharmacist (Фармацевт).** Лицо, имеющее квалификацию, необходимую для подготовки и распределения иссле дуемых препаратов.

**Pharmacodynamics (Фармакоди намика).** Раздел фармакологии, изуча ющий влияние лекарств на физиологию организма.

**Pharmacokinetic Study (Исследо вание фармакокинетики).** Определе ние скорости всасывания, распределе ния и выведения из организма препара та и его метаболитов. Вначале прово дится на животных, затем у человека.

**Pharmacology (Фармакология).** Наука о лекарствах, включающая их ха рактеристики, действие и использова ние.

**Pharmacopoeia (Фармакопея).** Сборник стандартов, нормирующих качество лекарственных средств, пре доставляющий информацию об иден тичности, чистоте и свойствах препара тов. В большинстве стран существует официальная фармакопея, и препараты должны соответствовать изложенным в ней стандартам.

**Pharmacovigilance (Наблюдение за безопасностью препаратов).** Про цесс наблюдения за нежелательными явлениями.

**Pharmacy Brochure (Фармацевти ческая брошюра).** Информация об ис следуемом препарате для аптеки, уча ствующей в распределении препарата в клиническом исследовании.

**Pharmacy Dispensing Record (Ап течные записи по распределению препарата).** Документ, в котором пере числены все материалы для клиничес кого исследования, переданные паци ентам, принимающим участие в клини ческом испытании. Таким же образом регистрируются и возвращенные мате риалы.

**Pharmacy Only Drug (Лекарства, отпускаемые только фармацевтом).** Продукт, который может быть куплен в аптеке только у фармацевта.

**Phase I Study (Исследование I фа зы).** Первые исследования нового пре парата у человека. Обычно они про водятся с участием здоровых добро вольцев, поэтому исследования I фазы иногда называют исследованиями у до бровольцев. Цель I фазы – получить первые сведения о безопасности и пе реносимости препарата человеком.

**Phase I Unit (Отделение для прове дения исследований I фазы).** Отделе ние, специально предназначенное для проведения исследований с участием здоровых добровольцев.

**Phase II Study (Исследование II фа зы).** Первые исследования нового пре парата у пациентов. Обычно они прово дятся с участием небольшого количест ва госпитализированных пациентов, что обеспечивает тщательное наблюдение за ними. Цель данной фазы – подтвер дить, что препарат обладает терапевти ческим действием, и определить опти мальный диапазон доз и частоту назна чения перед началом широкомасштаб ных исследований III фазы.

**Phase III Study (Исследование III фазы).** Масштабные многоцентро вые сравнительные исследования, про водимые с целью доказательства эф фективности и безопасности нового препарата по сравнению со стандарт ной терапией (или плацебо). Требуются для представления заявки на регистра цию препарата в официальные инстан ции. Иногда подразделяются на иссле дования фаз IIIa и IIIb. Исследования фазы IIIa проводятся для того, чтобы подтвердить эффективность и безопас ность нового препарата и представить результаты в официальные инстанции вместе с заявкой на регистрацию. Ис следования IIIb фазы проводятся после того, как представлена заявка, но до момента регистрации нового лекарст венного средства. Необходимы для то го, чтобы получить данные, которые бу дут помогать в продвижении препарата на рынок после его регистрации. Ре зультаты исследований фазы IIIb также должны быть представлены в офици альные 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 регистра ции препарата. В большинстве стран, если препарат уже зарегистрирован по определенным показаниям, исследова ния IV фазы могут проводиться по этим показаниям без получения разрешения официальных инстанций. Послерегист рационное наблюдение (postmarketing surveillance) не относится к исследова ниям IV фазы. Чтобы избежать разно гласий, в некоторых странах послереги страционные наблюдения называют ис следованиями V фазы.

**Phase V Study (Исследование V фазы).** Другое название для после регистрационных (постмаркетинговых) наблюдений (см. **Post Marketing Sur veillance**).

**Physician Desk Reference (На стольная книга врача США).** Книга, содержащая перечень всех фармацев тических продуктов, производимых американскими компаниями для прода жи в США, и информацию из листа вкладыша к каждому из них. Приводит сведения о том, что представляет собой препарат, рекомендуемый режим дози рования и показания, по которым пре парат зарегистрирован в США. Кроме того, в нем представлены противопока зания и меры предосторожности, кото рые необходимо соблюдать при приме нении препарата. Аналогичная книга в Великобритании носит название Data Sheet Compendium.

**Pilot Study (Пилотное исследова ние).** Исследование с участием неболь шого числа пациентов, которое прово дится с целью получить данные для адекватного планирования другого, бо лее масштабного испытания, например получить предварительные данные о разнице между двумя видами лечения, чтобы провести основное исследова ние с участием адекватного числа паци ентов и необходимой мощностью ис следования (см. **Power (of a study)**) для выявления этой разницы.

**Pivotal Study (Базовое исследова ние).** Исследование, проводимое по стандартам GCP и с интенсивным мо ниторингом, что гарантирует обосно ванность его результатов. Базовое ис следование предоставляет разреши тельным инстанциям фундаменталь ную информацию об эффективности и безопасности нового препарата.

**Placebo (Плацебо).** Фармацевтиче ская форма, содержащая только неак тивные вещества, по внешнему виду и вкусу имитирующая исследуемый пре парат. Слово «плацебо» происходит от латинского «placere», что значит «нра виться, доставлять удовольствие».

**Placebo Controlled Trial (Плацебо контролируемое исследование).** Сравнительное испытание нового пре парата и плацебо.

**Placebo Effect (Плацебоэффект).** Эффект от приема плацебо.

**Plausibility Checks (Проверка на достоверность).** Проверка, проводи мая с целью удостовериться, что все элементы информации в базе данных клинического испытания последова тельны и логично связаны между собой.

**Post Marketing Surveillance (PMS) (Послерегистрационное (постмар кетинговое) наблюдение).** Наблюде ние за действием препарата после его регистрации с участием большого коли чества пациентов. Цель – оценить пре парат в процессе лечения широкого кру га пациентов, собрать дополнительные данные по безопасности и нежелатель ным реакциям, связанным с длитель ным приемом препарата.

**Post Study Phase (Заключительная фаза исследования).** Фаза, которая начинается после клинической фазы исследования. Включает ввод данных, статистический анализ, написание за ключительного отчета и публикацию ре зультатов.

**Post Trial Phase (Заключительная фаза исследования).** См. **Post Study Phase**.

**Power (of a study) (Мощность ис следования).** Мощность определяется как вероятность обнаружения ожидае мой разницы между двумя группами ле чения, если такая разница существует. В большинстве контролируемых иссле дований для обнаружения клинически значимой разницы используется мощ ность как минимум 80%.

**Preclinical Studies (Доклинические исследования).** Исследования, прово димые до начала исследований у чело века (т.е. до начала I фазы), в том числе исследования на животных.

**Prestudy Documentation (Докумен тация, необходимая до начала ис следования).** Документы, которые должны находиться в файле до начала исследования:

❑ заключительная версия протоко ла, подписанная исследовате лем;

❑ чистая копия заключительной версии ИРК, формы ИС и инфор мации для пациента, которые бу дут использоваться в исследова нии;

❑ профессиональная автобиогра фия исследователя;

❑ разрешение официальных ин станций на проведение исследо вания;

❑ одобрение Комитета по этике;

❑ подписанное финансовое согла шение;

❑ нормальные значения лаборатор ных показателей.

**Prestudy Phase (Начальная фаза исследования).** Фаза, которая пред шествует клинической фазе исследова ния. Включает планирование исследо вания, разработку протокола, создание ИРК, заказ препаратов для исследова ния, подбор исследователей, получе ние разрешений официальных инстан ций и одобрения Комитета по этике.

**Prestudy Visit (Визит до начала ис следования).** Визит в потенциальный исследовательский центр с целью оп ределить, имеет ли центр опыт, обору дование и ресурсы, необходимые для исследования.

**Pretrial Documentation (Докумен тация, необходимая до исследова ния).** См. **Prestudy Documentation**.

**Pretrial Phase (Начальная фаза ис следования).** См. **Prestudy Phase**.

**Pretrial Visit (Визит до исследова ния).** См. **Prestudy Visit**.

**Prevalence (Распространенность).** Частота встречаемости конкретного со бытия в изучаемой популяции.

**Principal Investigator (Главный ис следователь).** В многоцентровом ис следовании один исследователь выби рается главным исследователем для всего проекта. Принимает участие в разработке протокола и ИРК, а также рецензирует и подписывает заключи тельный отчет.

**Probability (Вероятность).** Мера случайности появления конкретного со бытия. Например, вероятность случай ного выбора из популяции человека с конкретным качеством соответствует доле людей в популяции, обладающих этим качеством.

**Prodrug (Пролекарство).** Неактив ный препарат, который становится ак тивным после метаболических превра щений в организме.

**Prognosis (Прогноз).** Предсказание продолжительности и исхода конкрет ного заболевания, а также эффекта ле чения.

**Prognostic Factors (Прогностичес кие факторы).** Факторы, которые при нимаются во внимание, чтобы предпо ложить продолжительность и исход за болевания.

**Project Manager (Менеджер про екта).** Руководитель группы, работаю щей над проектом.

**Project Team (Группа, работающая над проектом).** Группа сотрудников компании – специалистов в разных дисциплинах, которые несут ответст венность за разработку и выполнение конкретного проекта (например, клини ческой исследовательской программы, конечной целью которой является реги страция препарата).

**Prospective Study (Проспективное исследование).** Исследование, в кото ром вначале создается протокол, а за тем в него включаются и начинают полу чать лечение пациенты.

**Protocol (Протокол).** Документ, ко торый 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 ре альным ходом исследования.

**Protocol Violation (Нарушение про токола).** Серьезные отклонения от про токола, которые могут поставить под уг розу правильность полученных данных. ***p*value (significance level) (*p*вели чина, уровень значимости).** При про верке достоверности того, имеют ли два вида лечения равные эффекты или наблюдаемая в исследовании разница между ними будет наблюдаться и в по следующем, *р*величина является веро ятностью того, что в действительности разницы между группами лечения нет. Чем меньше *р*величина, тем более ве роятно, что эффект лечения в двух груп пах различен. Для *р*величины приняты следующие оценки и обозначения:

*p* > 0,05 обозначается как NS (т.е. ре

зультат недостоверен);

*p* < 0,05 отмечается \* (т.е. результат

достоверен);

*p* < 0,01 отмечается \*\* (т.е. результат

высоко достоверен); *p* < 0,001 отмечается \*\*\* (т.е. резуль

тат очень высоко достоверен).

Величина *р* < 0,05 означает, что веро ятность того, что результат был получен случайно, равна 1/20 (1 случай из 20), тогда как *р* < 0,001 соответствует 1 слу чаю из 1000. Таким образом, чем мень ше величина *р*, тем менее вероятно, что результат получен случайно.

**Qualitative Data (Качественные данные).** См. **Categorical Data**.

**Quality Assurance (QA) (Обеспече ние качества).** Комплекс планомерных и систематических мероприятий в ходе проекта для гарантии соблюдения пра вил проведения клинических исследо ваний и требований официальных ин станций.

**Quality Control (QC) (Контроль ка чества).** Проверка того, соблюдались ли при выполнении исследования соот ветствующие стандарты качества.

**Quality of Life (Качество жизни).** Оценка качества и продолжительности жизни. Может оцениваться на функцио нальном уровне (например, социаль ная, физическая, эмоциональная и ин теллектуальная деятельность) и на уровне восприятия (например, благо получие и здоровье пациента).

**Quantitative Data (Количествен ные данные).** Данные, которые полу чены в результате измерения или иного определения величин переменных, принимающих ряд непрерывных число вых значений (например, измерение роста или кровяного давления).

**Quarantine (Карантин).** Иногда пре параты для исследования упакованы, но не отправляются исследователю, так как отсутствуют заключительные ре зультаты контроля качества. Препараты находятся «в карантине» и не использу ются до тех пор, пока результаты кон трольных тестов не подтвердят необхо димое качество.

**Questionnaire (Вопросник).** Содер жащий группу вопросов документ, кото рый заполняется пациентом в конце ис следования с целью высказать мнение об определенных аспектах своего со стояния или полученного лечения.

**Quorum (for ethics committee) (Кворум комитета по этике).** Мини мальное количество членов этического комитета, которые должны присутство вать на заседании, чтобы данный коми тет имел право рассматривать протоко лы клинических испытаний.

**Randomization (Рандомизация).** Процесс назначения пациенту одного из нескольких возможных видов лече ния на случайной основе с целью мини мизировать исходные различия между группами.

**Randomization Code (Рандомиза ционный код).** Информация о лечении, которое должен получить каждый участ вующий в исследовании пациент. Код для каждого пациента может содер жаться в отдельном конверте или на от рывной полоске, которая отделяется от препарата исследования в момент его передачи пациенту.

**Randomized Study (Рандомизиро ванное исследование).** Исследова ние, в котором пациенты распределя ются в исследуемые группы на основе процесса рандомизации.

**Random Number Table (Таблица случайных чисел).** Таблица чисел без видимой системы. Числа используются для формирования рандомизирован ной выборки для клинических испыта ний.

**Random Sample (Случайная вы борка).** Выборка, которая сформиро вана при помощи методик случайного отбора.

**Range (Диапазон).** Числовая разни ца между наибольшим и наименьшим значениями наблюдения.

**Raw Data (Входные данные).** Запи си или заверенные копии подлинных клинических и лабораторных наблюде ний, полученные в ходе исследования.

**Reasonable Cause Relationship (Ве роятная причинная взаимосвязь).** Относится к нежелательному явлению, когда весьма вероятной причиной для его возникновения является проводи мое лечение. В таком случае нежела тельное явление начинает относиться к нежелательным лекарственным реак циям.

**Recruitment (of investigators) (Под бор исследователей).** См. **Investiga tor Recruitment/Selection**.

**Recruitment (of patients) (Набор пациентов в исследование).** Процесс включения пациентов в клиническое ис пытание.

**Recruitment Period (Период набо ра).** Период, в течение которого иссле дователь должен закончить набор со гласованного количества пациентов.

**Recruitment Target (Запланиро ванное число пациентов).** Число па циентов, которые должны быть включе ны в исследование в соответствии с протоколом. В многоцентровом иссле довании для каждого исследователя планируется определенное число паци ентов, которые должны быть набраны в его центре.

**Reference Ranges (for laboratory tests) (Нормальные значения лабо раторных показателей).** См.

**Laboratory Normal Ranges**.

**Regulatory Affairs (Отдел по регис трации).** 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 испы тания или медицинское применение препарата.

**Regulatory Authorities (Разреши тельные (официальные) инстанции).** Органы (чаще всего государственные), обладающие правом осуществлять раз решительные и контрольные функции.

**Remote Data Entry (Удаленный ввод данных).** Ввод данных пациента в компьютерную базу непосредственно в исследовательском центре.

**Research Nurse (Медицинская сес тра клинического исследования).** Медицинская сестра, работающая с ис следователем, получающая оплату из исследовательских фондов и выполня ющая функции координатора исследо вания. Отвечает за административную часть исследования и правильное за полнение и хранение документов.

**Responder (Пациент, ответивший на лечение).** Пациент, у которого отме чен благоприятный эффект от лечения исследуемым препаратом.

**Retrospective Study (Ретроспек тивное исследование).** Исследова ние, в котором исследователь анализи рует архивные медицинские записи, выбирает пациентов, удовлетворяю щих определенным критериям, и ана лизирует информацию о них.

**Reversible Effect (Обратимый эф фект).** 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 вероятно сти возникновения нежелательных ле карственных реакций на препарат с уче том их тяжести и положительного кли нического эффекта от его применения. Отношение «риск–польза» может изме няться в зависимости от состояния, в отношении которого проводится лече ние. Например, препарат для лечения ангины должен иметь высокую эффек тивность и незначительное количество нежелательных явлений, в то время как противораковые средства могут иметь хорошую эффективность и в то же вре мя высокий уровень нежелательных яв лений. В данном случае тяжесть забо левания делает более приемлемой вы сокую частоту нежелательных явлений, если они сочетаются со значительной терапевтической эффективностью.

**Run in Period (of a study) (Вводный период исследования).** Использую щийся в некоторых исследованиях пе риод до начала активного лечения, ког да пациентам отменяется предшеству ющая терапия или проводятся другие стандартные мероприятия (например, назначается диета).

**Safety and Tolerability (Безопас ность и переносимость).** Безопас ность медицинского продукта – характе ристика, определяемая путем оценки медицинского риска для пациента вследствие применения исследуемого препарата (чем ниже риск, тем выше безопасность). В клиническом испыта нии обычно оценивается путем лабора торных тестов (включая биохимические и гематологические), наблюдением за состоянием организма, отслеживанием клинических нежелательных явлений или при помощи других специальных те стов на безопасность (например, ЭКГ, офтальмологическое обследование). Переносимость медицинского продукта представляет собой степень, в которой присущие ему нежелательные лекарст венные реакции могут переноситься па циентом.

**Screening Examination (Скрининго вое обследование).** Процесс, в ходе которого исследователь рассматривает пациентов на предмет возможного включения в клиническое испытание. Если исследователь считает, что паци ент подходит для исследования, он дол жен обсудить с пациентом цель иссле дования и попытаться получить согла сие пациента на участие в нем.

**Seeding Trials (Исследования для распространения опыта применения препарата).** Испытания, проводимые с маркетинговыми целями. Представля ют собой открытую оценку лекарствен ного средства и редко проходят в соот ветствии со стандартами GCP.

**SelfAssessment Questionnaire (Вопросник для самооценки).** Во просник, который заполняется пациен том без помощи исследователя.

**Sequelae (Осложнения).** Длитель ные последствия конкретного заболе вания или лечения.

**Sequential Trial Design (Последо вательный дизайн исследования).** Дизайн, который позволяет сравнить два вида лечения, привлекая неболь шое число пациентов. Вначале исполь зуется обычный перекрестный или па раллельный дизайн. Если используется перекрестный дизайн, то в конце лече ния исследователь решает, какой пре парат был лучше для лечения данного пациента. При параллельном дизайне в ходе исследования раскрываются коды исследования для всего рандомизаци онного блока, и исследователь также оценивает преимущество одного пре парата перед другим.

Каждый результат (в пользу какого либо вида лечения) помещается на спе циальный графиксетку последователь ного анализа, и процесс продолжается до того момента, когда между различны ми видами лечения появится разница. Исследование может быть быстро оста новлено, если один препарат проявляет себя лучше или если новое лечение хуже, чем существующее. Кроме того, испыта ние может быть прекращено, если между двумя видами лечения не обнаруживает ся разницы. Если результаты такого ис следования выглядят благоприятно, можно провести большое сравнительное исследование обычным способом.

**Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR) (Серьезные нежела тельные явления, серьезные побоч ные эффекты лекарств).** К серьезным нежелательным явлениям относятся:

**а)** смерть;

**б)** состояние, угрожающее жизни;

**в)** состояние, требующее госпитали зации или продолжения текущей госпитализации;

**г)** состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудо способности (дееспособности);

**д)** появление дефекта развития;

**е)** другое значимое с медицинской точки зрения событие.

**Set Up Phase (Начальная фаза ис следования).** См. **Prestudy Phase.**

**Signature Sheet (Лист подписей).** Лист, содержащий образцы подписей всех врачей в исследовательском под разделении, которые уполномочены вводить пациентов в исследование и вносить исправления в ИРК (исправле ния должны быть датированы и помече ны инициалами).

**Signed Informed Consent (Подпи санное информированное согла сие).** См. **Informed Consent**.

**Significance Level (Уровень значи мости).** Вероятность отклонить верную нулевую гипотезу при статистической проверке. Обычно устанавливается на уровне 5%.

**Significance Test (Проверка досто верности).** Статистический метод, ис пользуемый для оценки того, насколько весомо доказательство существования истинного различия в эффекте лечения. **Signs (Объективные симптомы).** Физические отклонения от нормы, на блюдаемые врачом при осмотре паци ента.

**Single Blind Study (Простое слепое исследование)**. Исследование, в кото ром одна сторона (пациент или иссле дователь) не знает о том, какое лечение получает пациент.

**Single Centre Study (Одноцентро вое исследование).** Исследование, которое проводится только в одном ис следовательском центре.

**Site Assessment (Оценка исследо вательского подразделения).** Оценка условий и возможностей для проведе ния клинического исследования в дан ном лечебном учреждении.

**Site Audit (Аудит исследователь ского центра).** Аудит в месте проведе ния исследования.

**Site Visit Log (Журнал учета визи тов в центр).** Журнал, который хранит ся в файле исследователя. Подписыва ется и датируется всеми отвечающими за клинические исследования сотруд никами, которые посещают место про ведения исследования.

**Source Data (Первичные данные, исходные данные).** Необходимая для воссоздания картины клинического ис пытания и его оценки информация, со держащаяся в исходных записях или их заверенных копиях, которые отражают результаты клинических обследований, различные наблюдения или другие дей ствия в рамках исследования. Первич ные данные содержатся в первичной документации.

**Source Data Verification (Проверка исходных данных).** Проверка содер жащихся в ИРК данных на предмет их соответствия исходным медицинским документам пациентов. Проверка ис ходных данных проводится с целью убе диться, что пациент существует, дейст вительно принимал участие в исследо вании и что собранные данные отража ют реальность.

**Source Documents (Первичная до кументация, исходная документа ция).** Оригинальные документы, дан ные и записи (например, истории бо лезни, амбулаторные карты, лабора торные записи, служебные записки, дневники испытуемых или проверочные листы выполненных оценок, журналы выдачи медикаментов, распечатки при боров, верифицированные и заверен ные копии с оригинальных документов, микрофиши, фотографические негати вы, микропленки или магнитные носи тели, рентгеновские снимки, другие до кументы пациентов, а также записи, хранящиеся в участвующих в исследо вании аптеке, лаборатории и отделении инструментальной диагностики).

**Sponsor (Спонсор).** Физическое ли цо, учреждение или организация, при нимающие решение о начале клиничес кого испытания и несущие ответствен ность за его организацию, контроль и/или финансирование.

**SponsorInvestigator (Спонсорис следователь).** Лицо, которое едино лично или в сотрудничестве с другими лицами организует и проводит клиниче ское испытание и под непосредствен ным руководством которого исследуе мый препарат назначается испытуемо му. Термин распространяется только на физических лиц (не относится к частным компаниям или ведомствам). Обязанно сти спонсораисследователя включают в себя как обязанности спонсора, так и обязанности исследователя.

**Stability Tests (Тесты на стабиль ность).** Проверка материалов для кли нического исследования на стабиль ность в стандартных условиях.

**Staged Payments (Выплаты за оп ределенные периоды исследова ния).** Выплаты, производимые исследо вателям за клинические испытания че рез определенные промежутки времени (иногда их связывают с набором опреде ленного числа пациентов или заверше нием исследования у этих пациентов).

**Standard Deviation (Среднеквадра тичное отклонение, стандартное от клонение).** Мера разброса данных ис следования, которая основана на усред нении 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 вычис лялось популяционное среднее. Ошиб ка средней рассчитывается делением среднеквадратичного отклонения на ко рень квадратный из числа наблюдений (пациентов).

**Standard Medical Treatment (or Therapy) (Стандартное лечение, стандартная терапия).** Считающееся стандартным лечение конкретного со стояния. Доказано, что оно является эффективным лечением данного состо яния в течение длительного периода времени и считается предпочтитель ным (лечением выбора). Часто исполь зуется в сравнительных исследованиях новых препаратов.

**Standard Operating Procedure (SOP) (Стандартная процедура).** По дробные письменные инструкции, обеспечивающие единообразие выпол нения 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 ста тистического анализа).** План статис тического анализа является докумен том, который содержит подробное тех ническое описание принципиальных подходов к анализу, определенному в протоколе, а также включает детальное описание методов выполнения статис тического анализа первичных (основ ных) и вторичных (дополнительных) пе ременных, а также других данных.

**Statistical Methods (Статистичес кие методы).** Тесты и методики, кото рые должны использоваться для про верки гипотез при анализе данных кон кретного клинического исследования.

**Statistical Report (Статистический отчет).** В конце клинического исследо вания все полученные данные анализи руются при помощи тестов и методик, описанных в статистическом разделе протокола. Если применяются дополни тельные подходы, причины этого должны быть указаны в отчете. В статистическом отчете представляются результаты ста тистического анализа и данные для каж дого пациента, а также заключения отно сительно эффективности и безопаснос ти исследуемого препарата(ов).

**Statistics (Статистика).** Классифи кация и интерпретация данных клиниче ского исследования в соответствии с теорией вероятности и проверка гипо тез применительно к таким данным.

**Storage Requirements (for clinical trial drug) (Требования к хранению препарата для клинического иссле дования).** Описание условий, в кото рых должен храниться исследуемый препарат.

**Stratification (Стратификация).** Разделение исследуемой популяции на страты (категории), которые бывают:

❑ исчерпывающими (т.е. все страты вместе включают полную популя цию);

❑ частично исчерпывающими;

❑ относящимися к исследуемым критериям, по которым все вхо дящие в страту индивидуумы должны быть одинаковы.

**Stratified Study (Стратифициро ванное исследование).** Исследова ние, в котором пациенты делятся на различные страты (категории). Предпо лагается, что лечение будет иметь сход ный эффект у всех пациентов, входящих в каждую страту, в то время как реакция пациентов в других стратах будет отли чаться. Стратификация может произво диться проспективно, когда контроли руется набор пациентов в исследова ние таким образом, чтобы обеспечить желаемый баланс. Стратификация мо жет быть сделана и ретроспективно (т.е. во время анализа).

**Study Coordinator (local) (Местный координатор исследования).** Специ ально подготовленный человек, кото рый выбирается исследователем в мес те проведения исследования для помо щи в его организации.

**Study Initiation (Начало исследова ния).** Момент времени, когда исследо ватель может начать включать пациен тов 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 пере дает в исследовательское подразделе ние все клинические материалы. В ходе этого визита монитор должен убедить ся, что каждый из участников знаком с протоколом, ИРК и методами исследо вания, а также что закончен сбор всех документов, необходимых для начала исследования.

**Study Materials (Материалы для исследования).** Все, что передается исследователю для проведения иссле дования. Включает препараты, прото кол, ИРК, лабораторные наборы (если необходимо) и любое другое специаль ное оборудование, необходимое для проведения исследования (например, центрифуга, сфигмоманометр и т.д.).

**Study Monitor (Монитор исследо вания).** См. **Monitor**.

**Study Number (Номер исследова ния).** Всем клиническим исследовани ям присваивается специальный номер, который позволяет однозначно иденти фицировать каждое испытание. Этот номер должен быть показан на всех ос новных документах (протоколе, ИРК, препаратах для исследования, формах ИС, листах информации для пациентов, финансовых соглашениях, разрешени ях комитета по этике и официальных ин станций и т.д.).

**Study Nurse (Медицинская сестра клинического исследования).** Назна ченная исследователем медицинская сестра, ответственная, в частности, за правильное заполнение ИРК участника ми исследования. (См. также **Research Nurse**.)

**Study Supplies (Материалы для ис следования).** Материалы, необходи мые исследователю для проведения ис следования. Включают протокол, ИРК, исследуемые препараты, лабораторные наборы и любое другое специальное оборудование.

**Subinvestigator (Сотрудник иссле дователя, второй исследователь, соисследователь).** Член исследова тельского коллектива (например, ин терн, ординатор, научный сотрудник), находящийся в подчинении у основного исследователя и уполномоченный им выполнять процедуры клинического ис пытания.

**Subject/Trial Subject (Испытуе мый, cубъект исследования).** Участ ник клинического испытания, которому назначается исследуемый препарат или препарат сравнения.

**Subject Identification Code (Код ис пытуемого).** Уникальный идентифика ционный номер, присваиваемый иссле дователем каждому субъекту для обес печения его анонимности и используе мый вместо фамилии в отчетах по исследованию.

**Subjective Measurement (Субъек тивное измерение).** Измерение, кото рое в основном зависит от индивиду альных суждений.

**Superiority Trial (Исследование превосходства).** Исследование, глав ная цель которого показать, что эффект исследуемого продукта превосходит эффект агента сравнения (активного препарата или плацебоконтроля).

**Surrogate Variable (Суррогатная переменная).** Переменная, обеспечи вающая непрямое измерение эффекта в ситуациях, когда прямое измерение клинического эффекта невозможно или трудновыполнимо.

**Survival Analysis (Анализ выживае мости).** Анализ, проводимый в течение определенного периода у пациентов с высоким риском смертельного исхода. На графике откладывается количество пациентов в каждой группе, которые ос таются в живых в конце каждого года.

**Symptoms (Субъективные симпто мы).** Физическое или психическое на рушение или беспокойство, которое вызывает жалобы со стороны пациента. Обычно появление симптомов застав ляет пациента обратиться к врачу.

**Systematic Error (Систематичес кая ошибка).** Ошибка, которая посто янна по своему направлению и прибли зительно одинакова по величине. Мо жет иметь место при нарушении дизай на или изменении методов, которыми исследователь оценивает пациентов, участвующих в клиническом испытании. **Systems Audit (Системный аудит).** Аудит, проводимый для оценки деятель ности компанииспонсора или КИО в области клинических исследований.

**Termination of a Clinical Trial/Study (Прекращение клинического иссле дования).** Прекращение исследования в целом или в конкретном исследова тельском центре, если новые иссле дования токсичности на животных или дополнительный клинический опыт по казали, что соединение слишком ток сично для предполагаемого использо вания. Возможно прекращение иссле дования 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 терапевтичес кое исследование).** Исследование, которое обычно проводится с участием большого количества пациентов с целью подтвердить эффективность и безопасность какоголибо лечения. (См. **Phase III Study**.)

**Therapeutic Exploratory Study (По исковое терапевтическое исследова ние).** Исследование, которое обычно проводится с участием небольшого ко личества пациентов с целью найти харак теристики «доза–эффект» и «риск–поль за» для нового препарата. (См. **Phase II Study**.)

**Therapeutic Use Study (Терапевти ческое исследование применения препарата).** Исследование, проводи мое с целью расширения сведений о новом или существующем препара те в процессе его применения. (См. **Phase IV Study**.)

**Time Frame (for a study) (Временны[е рамки исследования).** Время между планированием и завершением клиниче ского исследовательского проекта. **Time Schedule (График).** См. **Time Frame**.

**Tolerability (Переносимость).** См. **Safety and Tolerability**.

**Tolerance (Толерантность).** Сниже ние терапевтического эффекта препа рата у пациента, который постоянно его принимает.

**Toxicity (Токсичность).** Нежелатель ный эффект, вызываемый препаратом и отражающийся на здоровье пациента. Допустимый уровень токсичности пре парата варьирует в зависимости от опасности заболевания, для лечения которого предназначен этот препарат. Высокий уровень токсичности может быть допустим при лечении заболева ний с высоким риском для жизни (на пример, рака) и неприемлем для состо яний, которые жизни не угрожают (на пример, ангина или головная боль).

**Treatment Effect (Эффект лече ния).** Заключение о результате приме нения данного метода лечения в клини ческом испытании. В большинстве кли нических испытаний эффектом лечения называют разницу между двумя или бо лее видами терапии.

**Treatment Pack (Упаковка препа рата).** Контейнер, в котором находится лекарственная форма препарата.

**Trial Audit (Аудит испытания, Аудит исследования).** См. **Audit**.

**Trial Master File (Главный файл ис следования).** Бумажные копии всех документов, относящихся к клиническо му испытанию.

**Trial Monitor (Монитор исследова ния).** См. **Monitor**.

**Trial Observation(s) (Наблюдения в ходе исследования).** Параметры, ко торые оцениваются в ходе клиническо го испытания. Могут быть субъективны ми или объективными. Следует, когда это возможно, использовать объектив ные измерения и оценки, так как они более точные и в меньшей степени варьируют.

**Trial Site (Исследовательский центр).** Место проведения клиническо го испытания.

***t*test (Student’s *t*test) (*t*крите рий, также называемый *t*крите рием Стьюдента).** Критерий проверки гипотез, который может быть исполь зован для:

❑ анализа одной выборки данных для того, чтобы сравнить популя ционное среднее с конкретной величиной;

❑ анализа двух парных или связан ных выборок данных для того, чтобы сравнить средние двух по пуляций (используется адаптация *t*критерия для одной выборки);

❑ анализа двух независимых выбо рок данных для того, чтобы срав нить средние двух популяций.

**Type I Error (Ошибка первого ро да).** Ошибка, которая возникает при от казе от верной нулевой гипотезы.

**Type II Error (Ошибка второго ро да).** Ошибка, которая возникает при принятии неверной нулевой гипотезы.

**Unexpected Adverse Drug Reaction (Неожиданная нежелательная ле карственная реакция).** Нежелатель ная лекарственная реакция, появление или наблюдающаяся тяжесть которой не описаны ранее в доступных материа лах о препарате. Для клинических ис следований такими материалами явля ется брошюра исследователя.

**Validity of Data (Правильность дан ных, валидность данных).** Положи тельное заключение по результатам проверки правильности данных клини ческого испытания.

**Variance (Дисперсия).** Квадрат среднеквадратичного отклонения (стан дартного отклонения).

**Verification of Data (Верификация данных, проверка данных).** Результат применения специальных методик, га рантирующий, что данные, содержащи еся в Заключительном отчете о клиниче ском испытании, соответствуют ориги нальным наблюдениям. Эти методики могут относиться к входным данным, бу мажным копиям электронных ИРК, ком пьютерным распечаткам, результатам статистического анализа и таблицам.

**Visual Analog Scale (VAS) (Визуаль ноаналоговая шкала).** См. **Visual Analogue Scale**.

**Visual Analogue Scale (Визуально аналоговая шкала).** Шкала, позволяю щая количественно измерить субъек тивные параметры. Представляет собой линию с определениями на каждом из концов. Например, для оценки боли один конец линии помечается «боль от сутствует», а другой – «сильнейшая боль, которую приходилось испыты вать». Пациента просят определить при сутствующий в настоящий момент уро вень боли путем нанесения на линию по перечной черты в той точке, которая оп ределяет его чувство боли. Результаты анализируются путем измерения рас стояния 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 ис пытуемые).** Лица, чье добровольное со гласие на участие в клиническом испыта нии может быть результатом их чрезмер ной заинтересованности, связанной с обоснованными или необоснованными представлениями о преимуществах уча стия в исследовании или с санкциями в случае отказа. К уязвимым испытуемым относятся, в частности, представители подчиненного звена иерархических ор ганизаций: учащиеся высших и средних медицинских, фармацевтических и сто матологических учебных заведений, персонал клиник и лабораторий, сотруд ники фармацевтических компаний, а так же служащие вооруженных сил и заклю ченные. Кроме того, к уязвимым испыту емым относятся больные неизлечимыми заболеваниями; лица, содержащиеся в домах престарелых; безработные и ма лообеспеченные; пациенты в неотлож ном состоянии; представители нацио нальных меньшинств; бездомные, бе женцы; несовершеннолетние, а также лица, неспособные дать ИС.

**Waiver (Разрешение на отступле ние от правил).** При проведении иссле дований вне США иногда возможно по лучить специальное согласие FDA на от ступление от некоторых правил клиниче ских исследований (например, в Европе иногда невозможно получать рецензию комитета по этике на каждый проект каждые 12 мес). Просьба о разрешении должна направляться в письменном ви де; разрешение также должно быть по лучено в письменном виде, предпочти тельно до начала исследования.

**Washout Period (Отмывочный пери од).** Период между двумя периодами ак тивного лечения, в течение которого па циент получает только плацебо (и, если необходимо, дополнительную или спа сающую анальгезию, не имеющую отно шения к исследуемым веществам). Цель отмывочного периода – удалить все сле ды первого препарата из организма па циента до начала приема другого.

**Wellbeing (of the trial subjects) (Благополучие испытуемых).** Физи ческое и психическое благополучие па циентов или здоровых добровольцев, участвующих в клиническом испытании.

**Withdrawals (Пациенты, выведен ные из исследования).** Пациенты, ко торые выведены из испытания по реше нию исследователя вследствие непере носимых нежелательных явлений, низ кой эффективности или невыполнения требований протокола. Выведенные из исследования пациенты могут быть за менены новыми только если это допус кается протоколом.

**Within Patient Comparison (Сравне ние 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 независи мого свидетеля, который следит, чтобы пациенту были сообщены все подроб ности предстоящего исследования, чтобы он понимал добровольность уча стия, имел возможность задать иссле дователю вопросы об исследовании и осознал, что его участие в исследова нии действительно необходимо.

**Worksheet (Рабочая тетрадь).** Форма, в которую исследователь от руки вносит данные пациентов.

***z*test (*z*критерий).** Критерий про верки гипотез, который может быть ис пользован для:

❑ анализа одной выборки данных с целью сравнения популяцион ного среднего с конкретной вели чиной;

❑ анализа двух независимых выбо рок данных с целью сравнения двух популяционных средних.

Бащинский С.Е. Некоторые вопросы жур нальной этики // Кардиология. 1995. № 6. С. 89–92.

Бащинский С.Е. Статистика умеет много гитик // Международный журнал меди цинской практики. 1998. № 4. С. 13–15.

Двойрин В.В. Какие публикации заслужи вают доверия практического врача? // Международный журнал медицинской практики. 1997. № 1. С. 17–19.

Закон «О психиатрической помощи и га рантиях прав граждан при ее оказании» № 31851 от 2 июля 1992 г. в редакции Фе дерального закона Российской Федерации от 6 апреля 2011 г. № 67ФЗ.

Леонов В.П., Ижевский П.В. Применение статистики в статьях и диссертациях по ме дицине и биологии. Ч. 1. Описание мето дов статистического анализа в статьях и диссертациях // Международный журнал медицинской практики. 1998. № 4. С. 7–12.

Правила проведения качественных клини ческих испытаний в Российской Федера ции. Стандарт отрасли ОСТ 4251199. Утверждено МЗ РФ 29 декабря 1998 г.

Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Эксперт. № 18. 13 мая 2002 г. C. 57.

Эксперт. № 20. 27 мая 2002 г. C. 74.

ACRPI // Good Clinical Practice J. 1995. May–June. P. 36–37.

Adamson P.C., Starr S.E. Pediatric clinical tri als: design and performance // Clinical Researcher. 2001. V. 1. № 1. P. 41–47.

**ИСПОЛЬЗОВАННАЯ**

**ЛИТЕРАТУРА**

Allen M.E. Good Clinical Practice in Europe: Investigator’s Handbook. Romford: Rostrum Publications, 1991.

Anturane Reinfarction Trial Research Group. Sulfinpyrazone 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 treat ment // Applied Clinical Trials. 1998. August. P. 26–30.

Association of Clinical Research Professio nals: 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 clini cal development process // Applied Clinical Trials. 1995. September. P. 44–54.

Bouche B. How changes in the pharmaceu tical 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 pharma cists // Good Clinical Practice J. 1997. May–June. P. 6–10.

Brighouse 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., Fairbarn M.S. Clinical trial design. An introduction to good clinical trial design and the protection of human sub jects // Applied Clinical Trials. 1998. Sep tember. 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. Janua ry–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. Janua ry–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: regu lation 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. Septem ber–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 net work // 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 Baldridge Quality System to Transform Your Business the DoItYourself 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 develop ment // 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 clini cal 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. Sep tember–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–De cember. 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 under standing 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? // Pharma ceutical 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 Cli nical 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. Prestudy site assessment visit: planning, preparation and execution // Good Clinical Practice J. 1995. March–April. P. 8–13.

Hutchinson D. The patient’s right to protec tion // Good Clinical Practice J. 1994. March–April. P. 4–6.

Hutchinson D. Which Documents, Why?

A guide to essential clinical trial documenta tion 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 Novem ber 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.

IdanpaanHeikkila J.E. WHO and global har monization – is it a dream come true? // Good Clinical Practice J. 1998. Septem ber–October. P. 11–14.

Irvine K. Monitor burnout. Pt. 2. Burnout pre vention 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–De cember. P. 7–10.

Jenkins C. Medical Research Ethics Com mittees in the UK: their needs and expecta tions // Good Clinical Practice J. 1994. March–April. P. 22–24.

Kauffman R. Scientific issues in biomedical research with children // Children as Re search Subjects: Science, Ethics, and Law / Ed. by Grodin M.A., Glantz L.H. N.Y.: Oxford University Press, 1994. P. 29–45.

## Использованная литература

Kirby L. Total quality management at inves tigative sites // Applied Clinical Trials. 1996. July. P. 20–24.

Kline S.S., MacArthur R.D. Ten lessons for tribulationfree trials // Applied Clinical Trials. 1995. April. P. 54–60.

Korteweg M., Meyer Ph. Total quality man agement 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.

LinderCiccolunghi 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. Pharmaco logy. 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. No vember–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 statisti cians in clinical trials // Applied Clinical Trials. 1995. June. P. 48–52.

O’Shea K. Interactive voice response tech nology as a management tool for clinical tri als // Applied Clinical Trials. 1998. February. P. 30–34.

Olson C., Neeper 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. PricewaterhouseCoopers 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 stream line 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 com puterized 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 as pects // 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 Cli nical 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:

BerettKoehler, 1993.

Schaub W. Comparing outsourcing costs: when is analysis useful? When it 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 special ist 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 tri als) // 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. Se lecting a CRO to speed the product to mar ket // 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’ de scription of the consenting process // J. Cli nical Ethics. 1996. V. 7. № 1. P. 60–68.

Touw D.J., LinssenSchuurmans 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 under stands? 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 under stands? II: a survey of 27 words or phrases commonly used in proposed clinical research

## Использованная литература

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 cap tures 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.

Weinrebe J.A. A researchbased approach to patientfocused 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 get ting 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 con sent forms // Applied Clinical Trials. 1992.

April. P. 52–62.

Zehrer C. Creating effective data collection forms // Applied Clinical Trials. 1994.

December. P. 28–31.

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

**ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ**

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**
* послерегистрационноенаблюдение 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, 37Предсказывающая 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

***Предметный указатель***

CrossEsectional – 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**

IntentEtoEtreat – см. Анализ, «все включенные пациенты» Outcome – см. Исход

PerEprotocol – 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**

3е издание, дополненное

Редактор Н.Л. Хлебов

Корректор Х.B. Вольтерьянц Верстка Г.B. Гребенчук

Дизайн Н.Ю. Милосердова

ООО «Издательство «Атмосфера»,

101485 Москва, ул. Селезневская, д. 11а тел./факс: (499) 9731416

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

