



ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

# Организация клинических испытаний. Этика в клинических исследованиях.

Дисциплина Стандарты диагностики и лечения.  
Медицина, основанная на доказательствах  
Специальность 31.05.01 Лечебное дело

И.М.Шадрина, к.м.н. доцент  
Кафедра Госпитальной терапии  
Южно-Уральский государственный  
медицинский университет, Челябинск, Россия

# План

1. Нормативная база.
  2. Организация клинических испытаний.
  3. Этика в клинических исследованиях.
  4. Фармаконадзор.
-

- Конституция Российской Федерации от 12.12.1993 с изменениями и одобрениями 1.06.20г.
- Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями 24.08.2022)
- Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
- Решение Совета ЕЭК № 78 (ред. от 17.03.2022) «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».
- П Р А В И Л А надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза от 03.11.2016 № 79.
- Национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 53279-2005.
- Письмо Росздравнадзора от 02.04.2012 № 04И-232/12 «По предоставлению сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты»
- Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».
- ПРИКАЗ от 1 апреля 2016 г. N 199н « Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»



# Система обеспечения качества лекарственных средств



- Доклинические (лабораторные) исследования, которые регулируются правилами **GLP** (Good Laboratory Practice, Надлежащая лабораторная практика),
- Клинические испытания, которые регулируются правилами **GCP** (Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика),
- Производство, которое регулируется правилами **GMP** (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика),
- Хранение, которое регулируется правилами **GSP** (Good Service Practice, Надлежащая практика обслуживания, хранения),
- Оптовая торговля, которая регулируется правилами **GDP** (Good Distribution Practice, Надлежащая практика оптовой продажи),
- Розничная торговля, которая регулируется правилами **GPP** (Good Participatory Practice, Надлежащая практика розничной продажи).

# Зачем нужны клинические испытания

- Клинические испытания играют важную роль в разработке лекарственных средств.
- Предоставляют систематизированные данные о безопасности и эффективности новых фармацевтических продуктов.
- Позволяет ученым делать обоснованные выводы о возможности их использовании в медицинской практике.



## Основные аспекты, подчеркивающие важность клинических испытаний в разработке лекарств:

1. Безопасность.
2. Подтверждение эффективности.
3. Стандартизация дозировки.
4. Изучение взаимодействий с другими препаратами.
5. Улучшение методов лечения.
5. Разнообразиие участников.
6. Научное понимание.
7. Регуляторные требования.
8. Этические подходы.



# Исторический экскурс.

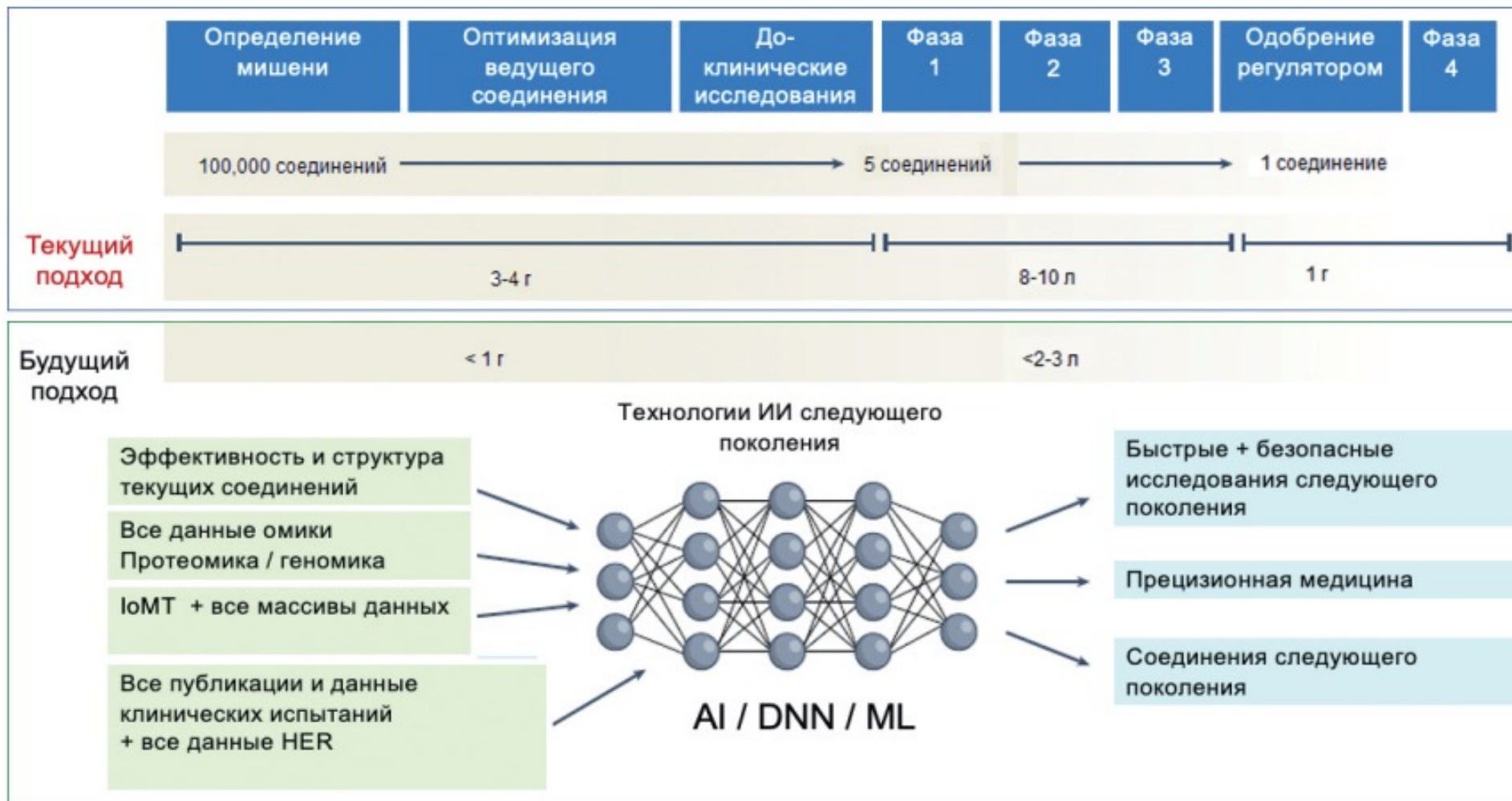
- В **1947** году в ответ на нацистские медицинские эксперименты был принят Нюрнбергский кодекс, который установил принципы этического проведения медицинских исследований на людях.
  - В **1964** году была принята Хельсинкская декларация, сформулированная Всемирной медицинской ассоциацией, которая установила этические принципы для клинических испытаний, включая согласие после информирования.
  - В **1976** году в США был принят Закон о медицинских устройствах (Medical Device Amendments), который установил более строгие требования к безопасности и эффективности медицинских устройств.
  - Бельмонтский отчет (**1978г.**)
  - Международные этические руководящие принципы медицинских исследований с участие людей (**1982**) Советом по международным организациям медицинских наук в сотрудничестве с всемирной организацией здравоохранения(ВОЗ).
  - В **1990-х** годах началось активное использование информационных технологий и биостатистики в клинических испытаниях, что повысило эффективность и качество исследований.
  - В начале **2000-х** были приняты правила GCP (Good Clinical Practice), которые стали стандартом для проведения клинических испытаний во многих странах мира.
-

# Основные этические принципы, которым должны следовать все клинические исследования.

- Уважение к лицам принимающих участие в исследованиях
  - Забота о благополучии участников
  - Не вредить
  - Справедливость
  - Уважение к конфиденциальности
  - Защита личной информации участников исследования
  - Подотчетность и прозрачность
- 
- Эти принципами руководствуются исследователями, этическими комитетами, регулирующими органами и спонсорами для обеспечения наилучшего научного и этического подхода к клиническим испытаниям.
-



# Этапы разработки лекарственных препаратов:



# Доклинические методы исследования



- **Основные этапы доклинических испытаний.**

1. Этап *in vitro*- лекарство тестируется на клетках тканях в лабораторных условиях.
2. Исследование на животных.
3. Токсикологические испытания.
4. Безопасность.
5. Фармакологические испытания.
6. Формирование результата.



# Методы исследования лекарственных средств

Существуют несколько методов исследования лекарственных средств, которые помогают в их разработке и определении их эффективности и безопасности.

1. In – vitro исследования.
2. Компьютерное моделирование и виртуальные скрининги.
3. Методы комбинаторной химии.
4. In – vivo исследования. В этих исследованиях используются животные модели.
5. Клинические исследования.

Комбинация этих и других методов позволяет сбалансированно исследовать свойства и действие лекарственных препаратов перед их применением в клинической практике.



## In – vitro исследования.

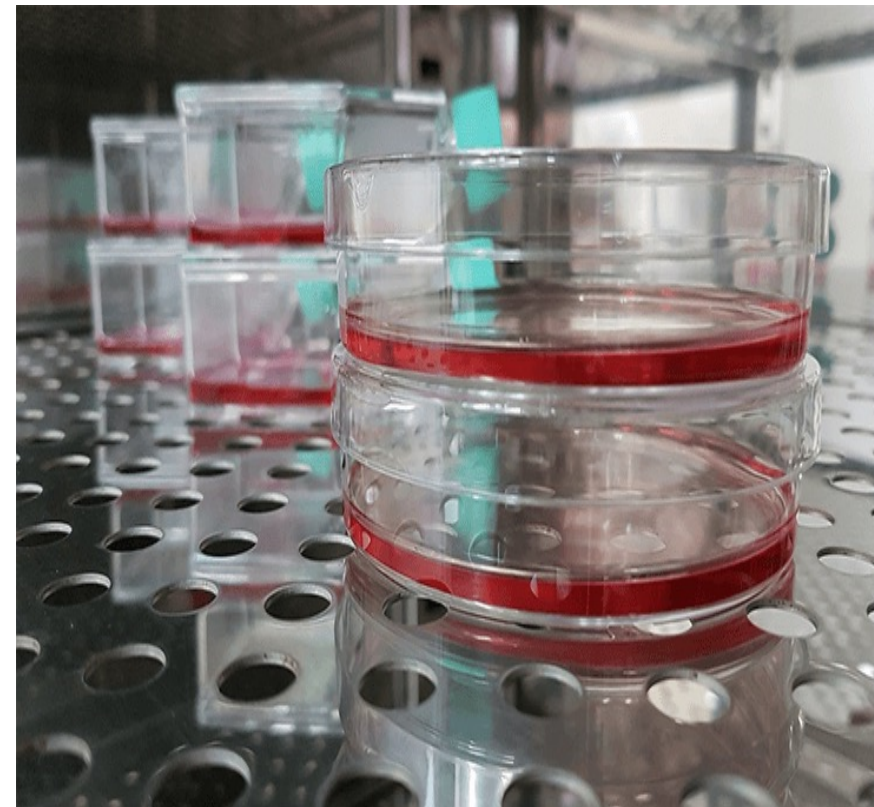
**Этап in vitro-** лекарство тестируется на клетках тканях в лабораторных условиях.

Методы проведения экспериментов на изолированных клетках, фрагментах ткани или органа в искусственных условиях:

- Инкубация клеток.
- Изолирование тканей.
- Культивирование тканей.

Методы направлены на изучение специфических аспектов клеточных и тканевых функций, изучение взаимодействия с лекарственными препаратами.

Цель - понимание биологических процессов.



# Компьютерное моделирование и виртуальные скрининги.

## Виды компьютерного моделирования и виртуальных скринингов:

- **Молекулярное моделирование**

(докинг лекарственных молекул,  
моделирование структуры белков,  
кванто-химические расчёты)

- **Фармакофорное моделирование**

- Математические модели выполняют функции предсказания, предсказывать свойства лекарственных молекул, оптимизировать их структуру и улучшать эффективность лекарственного препарата, а также исследовать взаимодействие с биологическими мишенями.



# Методы комбинаторной химии

Комбинаторная химия - это подход к созданию новых молекул, основанный на комбинировании и варьировании структурных единиц, чтобы получить биологически активные соединения.

- Комбинаторный синтез.
- Комбинаторная библиотека фрагментов.
- Фармакофорный комбинаторный синтез.

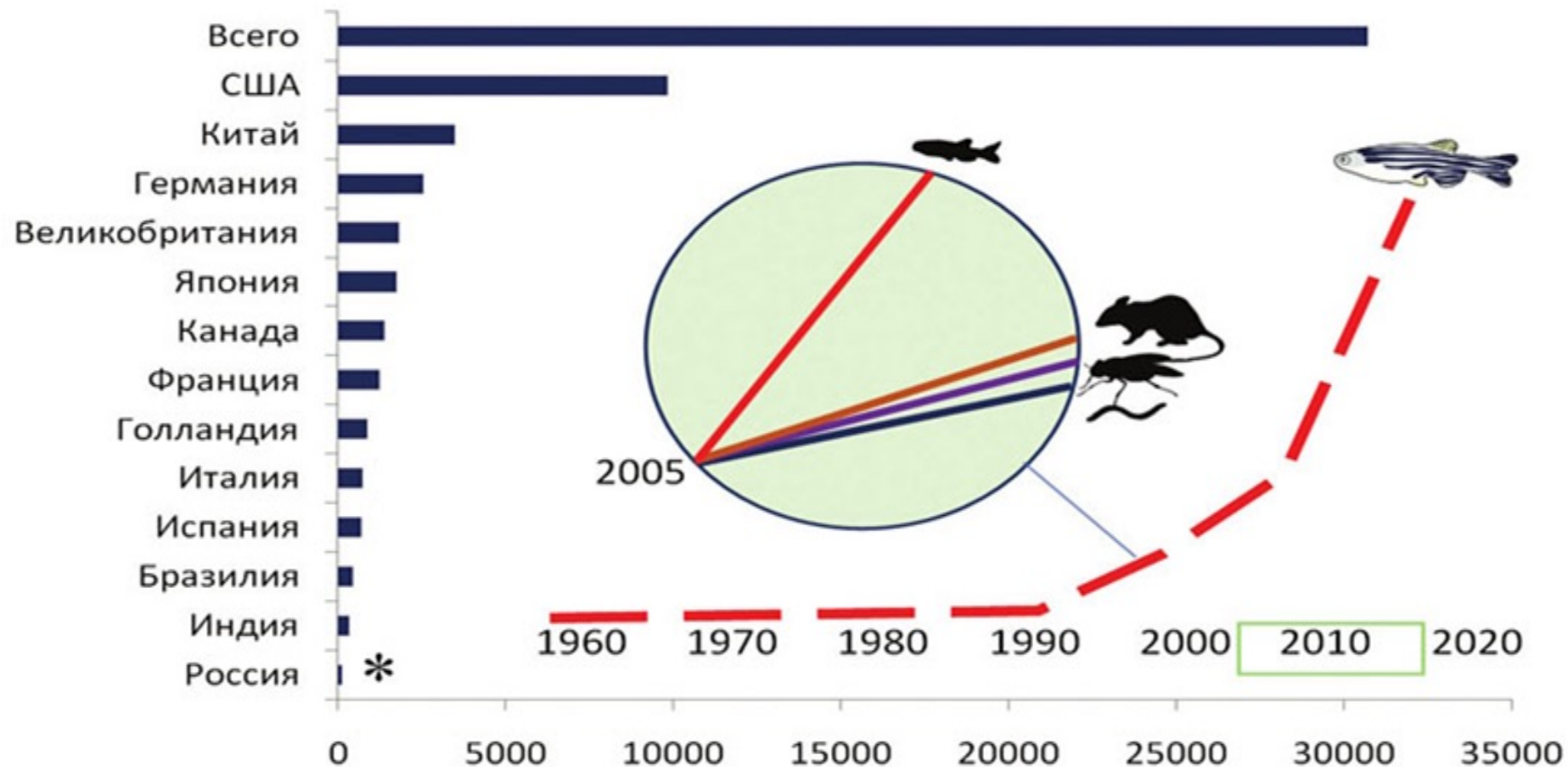


## Исследования In vivo

- Зебраданию (*Danio rerio*, англ. *zebrafish*), получившая свое название благодаря полосатой окраске.
- Впервые этим организмом как лабораторным объектом заинтересовался в 1960-х годах американский биолог Джордж Стрейзингер (George Streisinger).
- В последние годы стала эффективной моделью в генетике, молекулярной биологии, эмбриологии, фармакологии и совсем недавно — в нейробиологии.

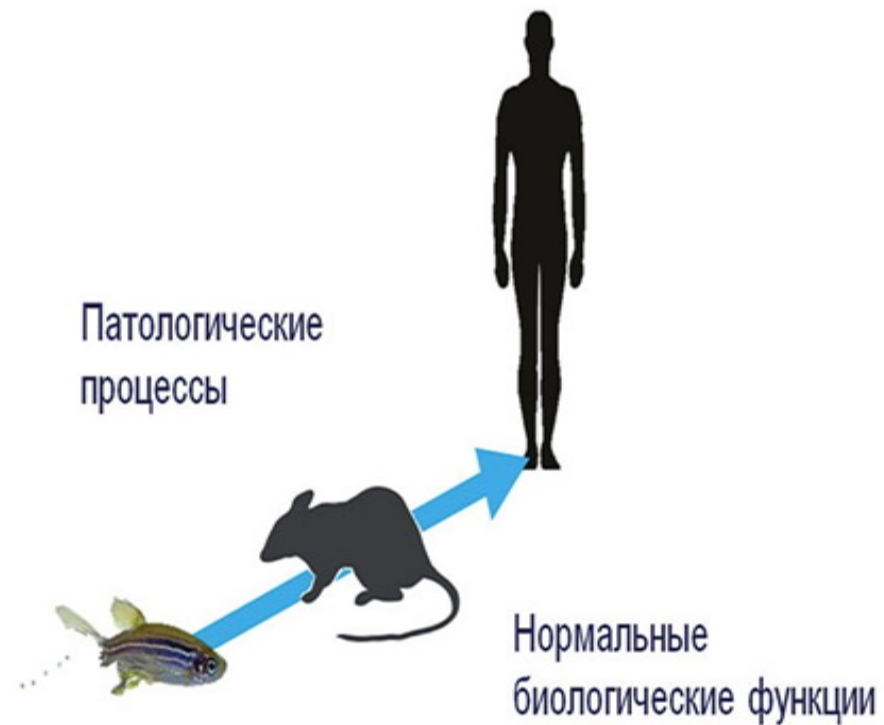
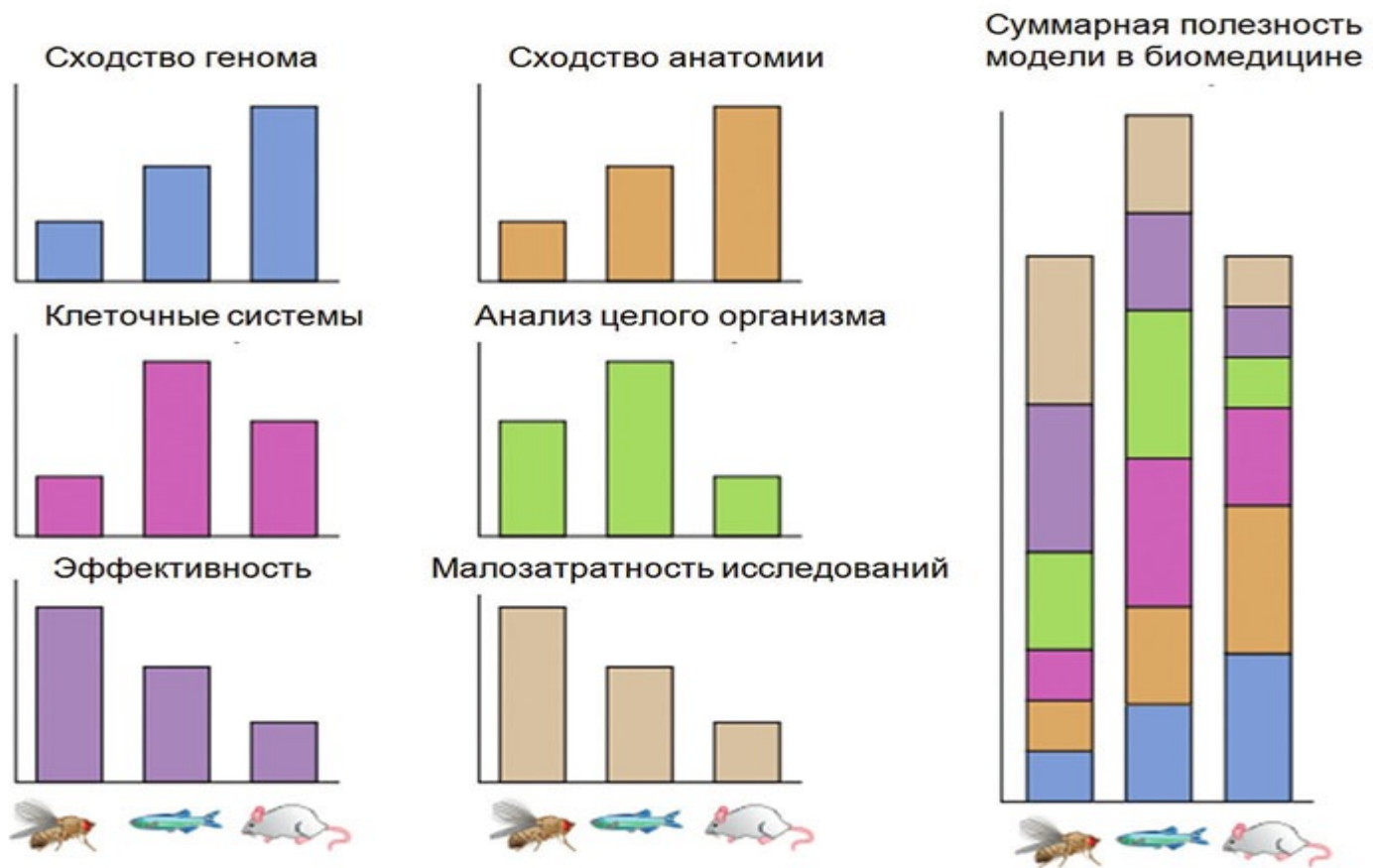


# Публикации исследований in vivo





# Исследования In vivo



# Исследования на животных.

- Фармакодинамика
- Фармакокинетика
- Токсикология и безопасность
- Эффективность



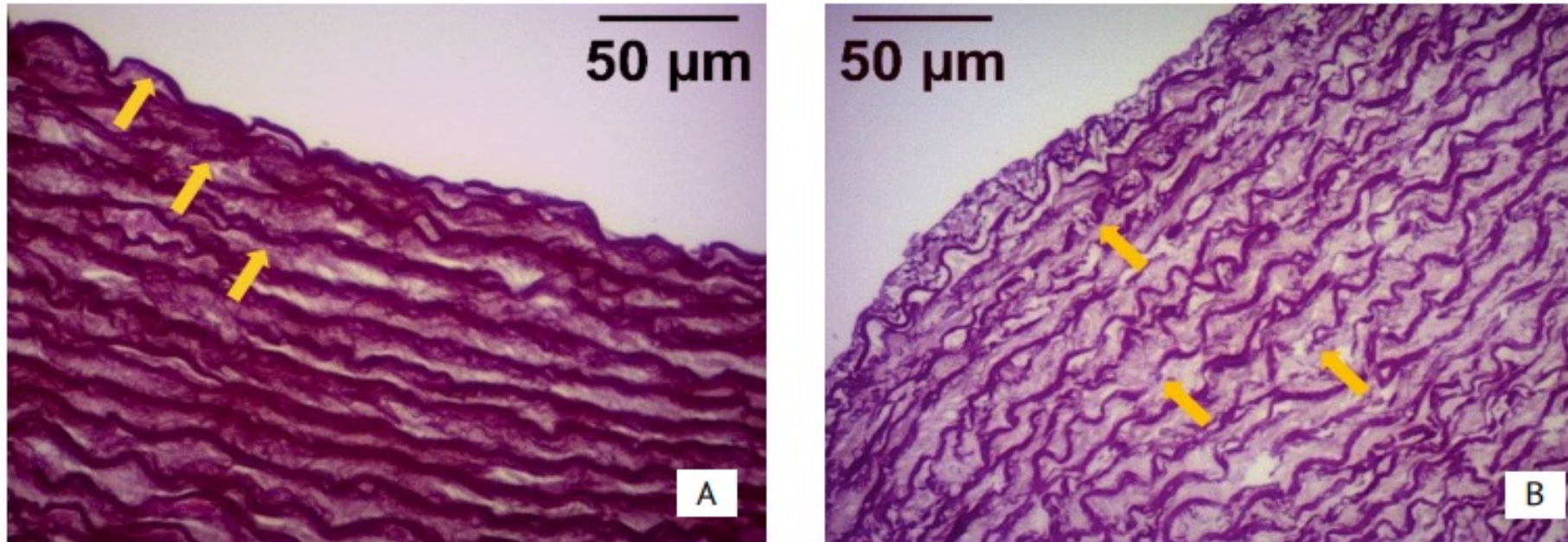
- Доклинические исследования на животных подвергаются строгому регулированию и этическому контролю.
  - Исследования проводятся в соответствии с принципами Гуманного обращения с лабораторными животными и соблюдались стандарты, такие как руководящие принципы по надлежащей лабораторной практике (GLP).
  - Целью доклинических исследований является сбор достаточных данных для обоснования безопасности и эффективности и получения разрешения на проведение клинических испытаний на людях от регулирующих органов.
-

## Оценка безопасности и переносимости лекарства на этапе доклинических исследований.

Токсикологические исследования	Фармакокинетические исследования	Фармакодинамические исследования
<ul style="list-style-type: none"><li>• Острая токсичность</li><li>• Подострая и хроническая токсичность</li><li>• Токсикокинетика</li><li>• Генотоксичность</li><li>• Канцерогенность</li><li>• Репродуктивная токсичность</li><li>• Специфическая органотоксичность</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Абсорбция</li><li>• Распределение</li><li>• Метаболизм</li><li>• Экскреция</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Механизм действия: Как вещество действует на молекулярном уровне.</li><li>• Эффективность: Какое воздействие оказывает вещество на биологические процессы в организме.</li></ul>

## Токсикологические тесты.

Цель. Анализ влияния оротата магния на состояние грудной аорты лабораторных кроликов при терапии левофлоксацином.



Фотография выполнена авторами / The photograph is taken by the authors

**Рис. 1.** Микрофотографии образцов тканей средней оболочки аорты кроликов. Окраска по Вейгерту, увеличение  $\times 40$ . Стрелками обозначены эластические мембраны. А – контрольная группа; В – группа левофлоксацина, обнаруживаются участки умеренной фрагментации и расщепления эластических мембран, отек средней оболочки

# Клинические испытания.

- **Клинические испытания** — это контролируемые исследования, проводимые с участием людей, целью которых является оценка безопасности, эффективности, качества и терапевтической стоимости медицинских препаратов, устройств, диагностических продуктов и лечебных процедур.



## Цели и задачи клинических испытаний:

- Оценка безопасности препаратов (побочные эффекты и токсичность).
  - Определение терапевтической эффективности препаратов для конкретных состояний или заболеваний.
  - Изучение метаболизма и фармакокинетики веществ в человеческом организме.
  - Выявление оптимальных доз и схем администрирования.
  - Сравнение и улучшение уже существующих лечебных методов.
-

## Подготовка к проведению клинического исследования.

- Разработка протокола исследования
- Подбор участников и критерии включения/исключения
- Получение одобрения этического комитета и регуляторных органов
- Бюджет и финансирование исследования



shutterstock.com • 2255310405

# Роль и ответственность участников исследования

- Спонсоры
- Исследователи
- Представители этического комитета/Контроль качества и мониторинг/ Безопасность участников/ Запись данных и управление информацией
- Пациенты (участники исследования)





## Спонсоры.

- Финансирование исследования, а также управление планированием и реализацией исследования.
- Выбор квалифицированных исследователей и обеспечение их обучения.
- Уведомление регуляторных органов о ходе исследования и мониторинг безопасности препарата.



## Исследователи.

- Соблюдение протокола исследования и следование стандартам хорошей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP).
- Обеспечение прав и благополучия участников исследования.
- Четкое информирование участников об исследовании и получение их согласия.
- Сбор, анализ и хранение данных исследования.



## Пациенты (участники исследования)

- Добровольное участие и подписание информированного согласия после получения всех необходимых сведений о исследовании.
- Соблюдение протокола исследования и посещение запланированных визитов.
- Сообщение обо всех побочных эффектах или других медицинских проблемах, возникающих во время исследования.



## Этические аспекты.

- «Этический комитет» (называемый также «комитет по этике» или «этический совет») – это организационная структура, созданная для оценки и регулирования этических аспектов в медицинских исследованиях на людях или в области медицины и биологии.



# Функции этических комитетов

- Оценка этических аспектов протокола. Анализ протокола включает оценку различных аспектов, которые влияют на качество и надежность получаемых данных.
- Оценка безопасности исследования.
- Защита уязвимых пациентов.
- Оценка информированного согласия.
- Мониторинг исследования. Комитет может осуществлять мониторинг проводимых клинических испытаний и проверять соблюдение этических норм протокола.



# Контроль качества и безопасность участников

## Контроль качества и мониторинг

- План качества исследования должен быть разработан до начала исследования, чтобы обеспечить GCP и соответствие регуляторным требованиям.
- Регулярные мониторинги и аудиты проводятся для оценки соблюдения исследовательской группой протокола исследования.
- Анализы безопасности проводятся во время промежуточного и конечного анализа данных для выявления потенциальных рисков для участников.

## Безопасность участников

- Мониторинг безопасности во время испытаний
- Регистрация и отчетность о побочных эффектах
- Досрочное прекращение испытаний



Регулярный и строгий контроль качества и мониторинг жизненно важны для поддержания целостности исследования, минимизации рисков для участников, а также для обеспечения правильного и своевременного внесения изменений в протокол при необходимости.

# Запись данных и управление информацией

## Запись данных и управление информацией:

- Использование предназначенных для этого исследовательских документов, таких как листы наблюдения пациента (Case Report Forms - CRFs).
- Введение электронной системы записи данных (Electronic Data Capture - EDC), которая повышает точность и упрощает отслеживание изменений.
- Обеспечение конфиденциальности участников, шифрование личной информации.



# Основные этапы клинических испытаний (Фазы I-IV):

## ПРОВЕДЕНИЕ





# Постмаркетинговые исследования

Степень достоверности причинно-следственной связи	Характеристика причинно-следственной связи
Определенная	Клинические проявления нежелательной реакции возникают в период приема лекарственного препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов.
Вероятная	Клинические проявления нежелательной реакции связаны по времени с приемом лекарственного препарата, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам.
Возможная	Клинические проявления нежелательной реакции связаны по времени с приемом лекарственного препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других препаратов и влиянием химических соединений.
Сомнительная	Клинические проявления нежелательной реакции возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарственного препарата; присутствуют другие факторы (прием других лекарственных средств, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.
Условная	Клинические проявления нежелательной реакции отнесенные к нежелательной реакции, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются.
Неклассифицируемая	Сообщения о подозреваемой нежелательной реакции нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречивая.

# Сравнительное изучение биоэквивалентности препаратов, содержащих ривароксабан, при однократном приеме здоровыми добровольцами

**Цель работы:** сравнительное изучение фармакокинетики и безопасности в исследовании биоэквивалентности препаратов ривароксабана у здоровых добровольцев после однократного приема натощак.

**Материалы и методы:** исследовали биоэквивалентность препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (ООО «НоваМедика Иннотех», Россия), референтному препарату Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг («Байер АГ», Германия), при их однократном приеме по одной таблетке здоровыми добровольцами натощак. (РКИ - 46 здоровых добровольцев.)

**Прием** однократно с последующим забором крови в течение 48 ч.

Период «отмывки» между периодами исследования составлял 7 сут. Количественное определение концентрации ривароксабана в образцах плазмы крови.

Параметр <i>Parameter</i>	Ривароксабан (исследуемый препарат) <i>Rivaroxaban (test product)</i>		Ксарелто® (референтный препарат) <i>Xarelto® (reference product)</i>	
	Значение, $M \pm SD$ <i>Value, M ± SD</i>	CV, %	Значение, $M \pm SD$ <i>Value, M ± SD</i>	CV, %
$C_{max}^1$ нг/мл $C_{max}^2$ ng/mL	134,6 ± 58,0	43,1	133,9 ± 49,3	36,8
$AUC_{0-48h}$ нг×ч/мл $AUC_{0-48h}$ ng×h/mL	949,7 ± 354,5	37,3	967,6 ± 319,9	33,1
$AUC_{0-\infty}$ нг×ч/мл $AUC_{0-\infty}$ ng×h/mL	986,9 ± 379,7	37,3	1003,6 ± 320,4	31,9
$T_{1/2}^1$ ч $T_{1/2}^2$ h	8,2 ± 3,2	36,4	7,8 ± 3,3	33,2
$AUC_{0-48h} / AUC_{0-\infty}$	0,963 ± 0,029	3,1	0,964 ± 0,059	6,2

## Заключение исследования.

- Анализ полученных данных
- Отчетность и публикация результатов
- Постмаркетинговое наблюдение и фармаконадзор

(актуально для фармацевтических исследований)



# Система государственного контроля за клиническими исследованиями в РФ



# Порядок действий Росздравнадзора при выявлении нарушений правил клинической практики при контроле за проведением протоколов конкретных КИ





ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

**Спасибо за внимание!**

---