

Организация клинических испытаний. Этика в клинических исследованиях.

Дисциплина Стандарты диагностики и лечения.
Медицина, основанная на доказательствах
Специальность 31.05.01 Лечебное дело
Лекция (2 часа)

План

1. Система обеспечения качества лекарственных средств.
 2. Нормативная база.
 3. Организация клинических испытаний.
 4. Этика в клинических исследованиях.
 5. Фармаконадзор.
-

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

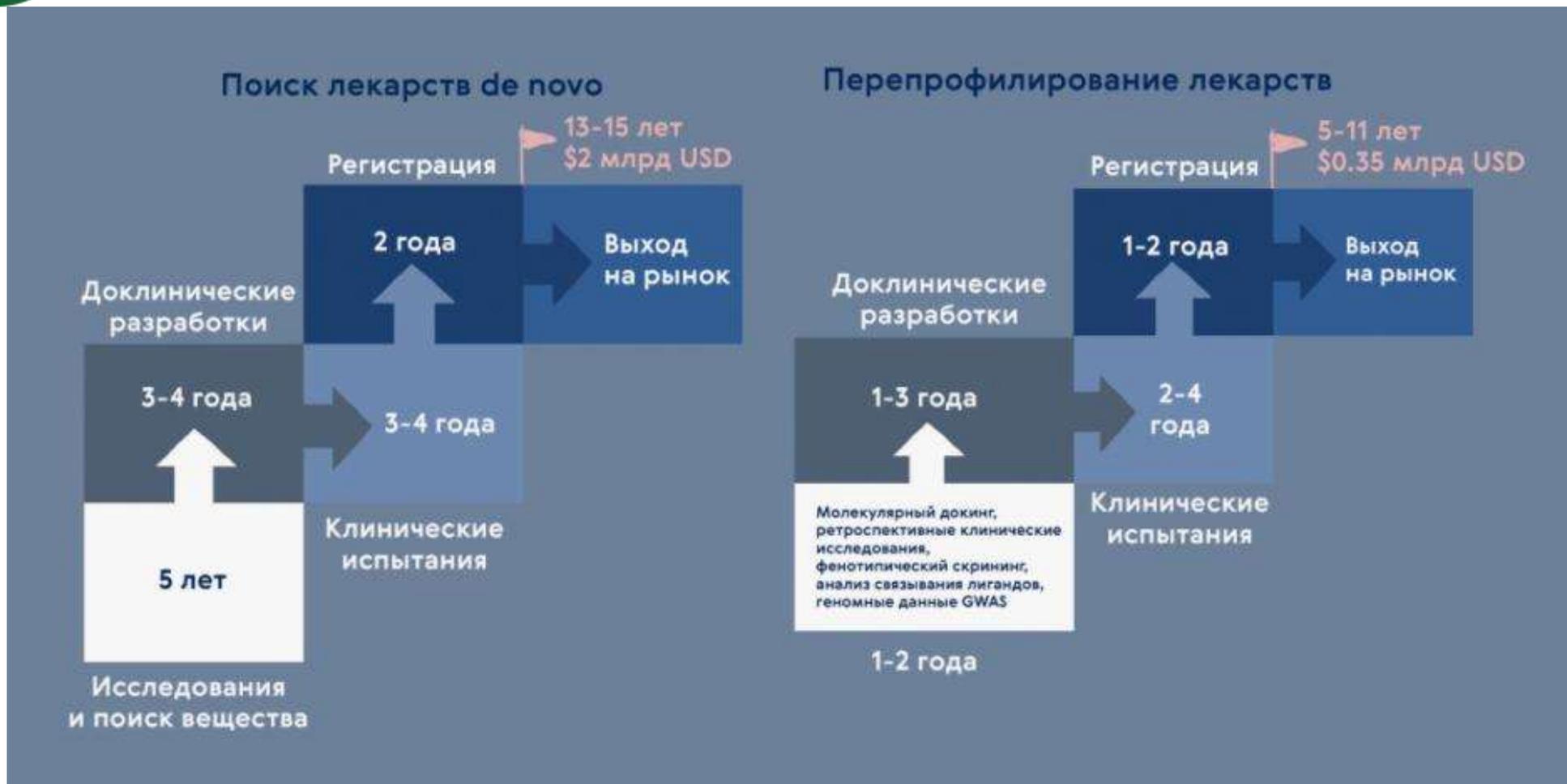
- Клинические испытания играют важную роль в разработке лекарственных средств.
- Предоставляют систематизированные данные о безопасности и эффективности новых фармацевтических продуктов.
- Позволяет ученым делать обоснованные выводы о возможности их использовании в медицинской практике.



- Конституция Российской Федерации от 12.12.1993 с изменениями и одобрениями 1.09.25 г.
- Федеральный закон № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (с изм. и доп., ред. 2026 г.)
- 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.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики» действует в редакции с учётом изменений, внесённых приказами № 1158н от 20.12.2021 и № 949н от 22.12.2022.
- ПРИКАЗ от 1 апреля 2016 г. N 199н « Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»
- Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».
- Письмо Росздравнадзора от 02.04.2012 № 04И-232/12 «По предоставлению сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты».



Этапы разработки лекарственных препаратов.



Использование технологий искусственного интеллекта в этапах разработки лекарственных средств.

- Формулировка задачи и сбор данных.
- Поиск и идентификация потенциальных мишеней.
- Дизайн и скрининг молекул (лиганды, соединения)
- Оптимизация лидирующих соединений (Lead Optimization).
- Прогнозирование и оптимизация фармакокинетики и токсичности (ADMET).
- Планирование и анализ доклинических и клинических испытаний.
- Постмаркетинговый мониторинг.



Методы исследования лекарственных средств

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

1. Доклинические исследования : *in – silico*, *in - vitro*, *in – vivo*, в этих исследованиях используются животные модели, компьютерное моделирование и виртуальные скрининги, методы комбинаторной химии.
2. Клинические исследования.

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



Виды доклинических исследований

По предназначению результатов

поисковые (фундаментальные, трансляционные)
регуляторные (пилотные, опорные)

По изучаемым параметрам

фармакологические (фармакодинамические и фармакокинетические)
токсикологические (общие и специфические виды токсичности, токсикокинетика,
исследования экологической безопасности)

По изучаемой модели

in silico (компьютерная
модель)

in vitro (клеточная культура)

in vivo (исследования на
животных)

Компьютерное моделирование и виртуальные скрининги.

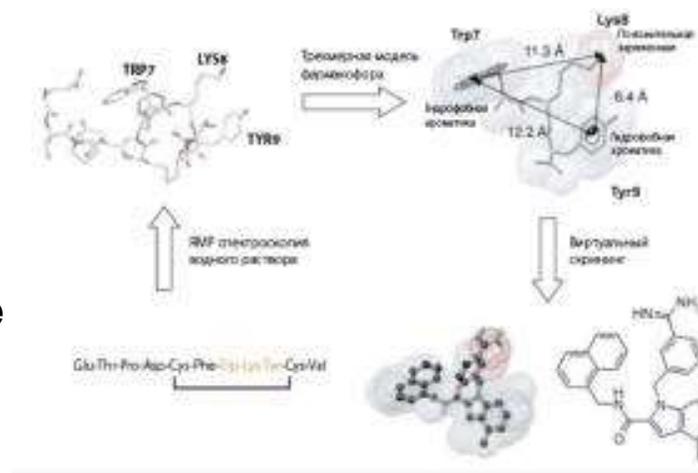
Позволяют предсказывать свойства лекарственных молекул, оптимизировать их структуру и улучшать эффективность лекарственного препарата, а также исследовать взаимодействие с биологическими мишенями.

Виды компьютерного моделирования и виртуальных скринингов:

- **Молекулярное моделирование**

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

- **Фармакофорное моделирование**



Математические модели выполняют функции предсказания, оптимизации и оценки эффективности лекарственных молекул и взаимодействия с организмом.

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.



Препараты разработанные методом комбинаторной ХИМИИ.



In – vitro исследования.

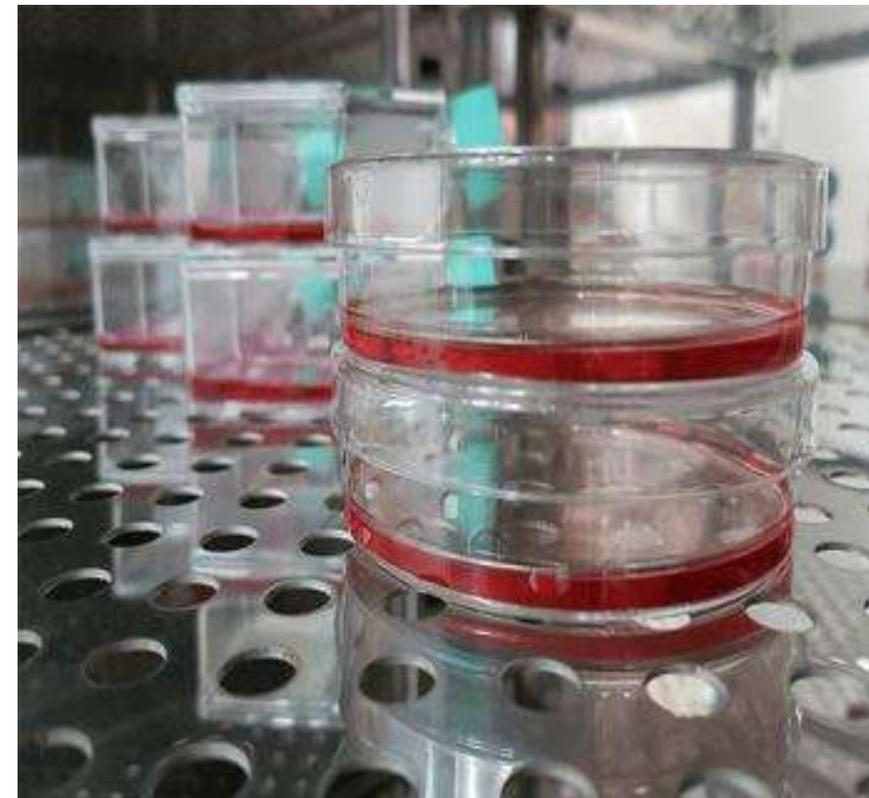
Этап in vitro- лекарство тестируется на клетках тканях в лабораторных условиях.

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.



Клеточные культуры помогающие создавать лекарство.

Кривая роста клеток. Первое время после посева (**лаг-фаза**) клетки только адаптируются к условиям среды и растут медленно. После этого наступает фаза активного деления (**логарифмический рост**), которая сопровождается быстрым потреблением питательных веществ. Наконец, когда все компоненты среды использованы, либо клетки сформировали плотный монослой, наступает **стационарная фаза**. В этот период рост клеток снижается, и для дальнейшего роста и пролиферации их необходимо пассировать, то есть пересеять в свежую питательную среду.



Исследования на животных.

Доклинические исследования на животных подвергаются строгому регулированию и этическому контролю, проводятся в соответствии с принципами Гуманного обращения с лабораторными животными и с соблюдением принципов надлежащей лабораторной практике (GLP).

GLP регламентирует следующее:

- контроль лабораторных животных (клинический статус, микробиологический статус);
- контроль среды обитания (температура, влажность, освещенность, шум, кратность воздухообмена, газовый состав воздуха);
- контроль помещений (санитарное состояние, в том числе дезинфекция, дезинсекция и дератизация);
- контроль вспомогательных материалов (корм, вода, подстил);
- план действий в случае выявления заболевания или неблагополучия.
- Целью доклинических исследований является **сбор достаточных данных для обоснования безопасности и эффективности** и получения разрешения на проведение клинических испытаний на людях от регулирующих органов.



3R: этичные животные модели

Создан свод правил, нацеленных на снижение числа используемых животных, улучшение условий их содержания, а также замену культурами клеток, низкоорганизованными животными, растениями и микроорганизмами.

3R: *reduction, refinement* и *replacement* — сокращение, усовершенствование и замена.

- Согласно первому принципу — ***reduction*** (сокращение) — ученые должны тщательно планировать эксперименты, заранее рассчитывая, сколько и каких животных им потребуется.
- ***Refinement*** (усовершенствование) в основном касается улучшения условий содержания животных в вивариях, в том числе — использования анальгетиков, анестетиков и противовоспалительных препаратов, а также, при возможности, избегания инвазивных процедур.
- ***Replacement*** подразумевает использование как можно более простых моделей (уход от высокоорганизованных животных), либо поиск моделей *in vitro* или *in silico*.



Использование растений и микроорганизмов в доклинических исследованиях.

Микроорганизмы (скорость роста, простота генетических исследований)

- *Escherichia coli* – для изучения метаболических путей, первичный скрининг генотоксичности (тест Эймса)- определение мутации вещества.
- *Saccharomyces cerevisiae* - для изучения клеточного цикла, репарации ДНК, механизмов действия противогрибковых и противоопухолевых средств.
- *Bacillus subtilis* – для изучения антибиотикорезистентности.

Растительные модели

- *Arabidopsis thaliana* – фитотоксичность на клетки.
- *Allium cepa* – генотоксичность новых химических субстанций.
- *Nicotiana benthamiana* – для синтеза вакцин, моноклональных антител.

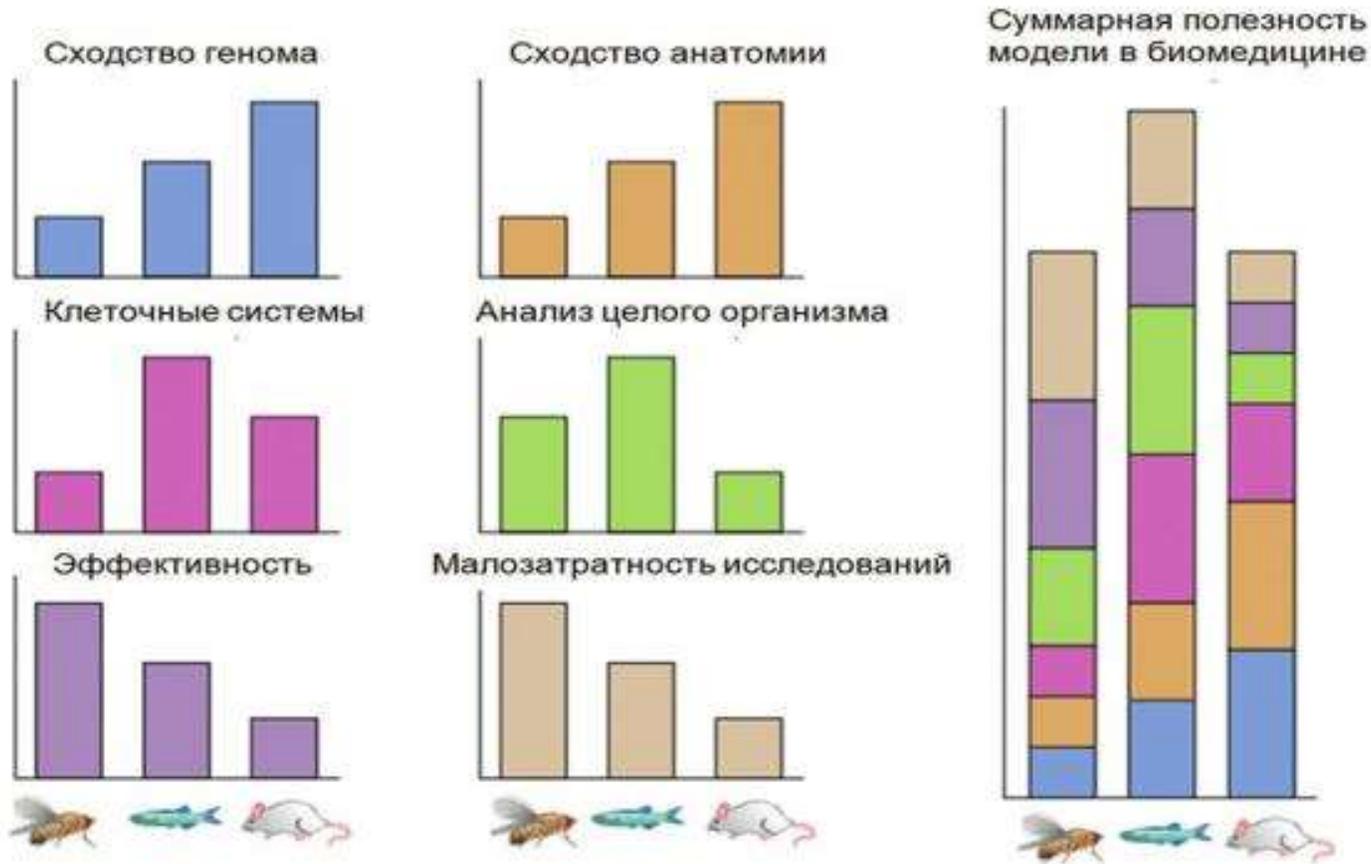


Исследования In vivo

- Зебраданио (*Danio rerio*, англ. *zebrafish*), получившая свое название благодаря полосатой окраске.
- В последние годы стала эффективной моделью в генетике, молекулярной биологии, эмбриологии, фармакологии и — совсем недавно — в нейробиологии.
- Впервые этим организмом как лабораторным объектом заинтересовался в 1960-х годах американский биолог Джордж Стрейзингер (George Streisinger).
- Использование зебраданио как модельного организма имеет множество преимуществ, включая удобство генетических манипуляций, а также свойственные этим рыбам наружное оплодотворение, ускоренное развитие, высокую фертильность и маленький размер (примерно 2,5–3,0 см во взрослом состоянии).

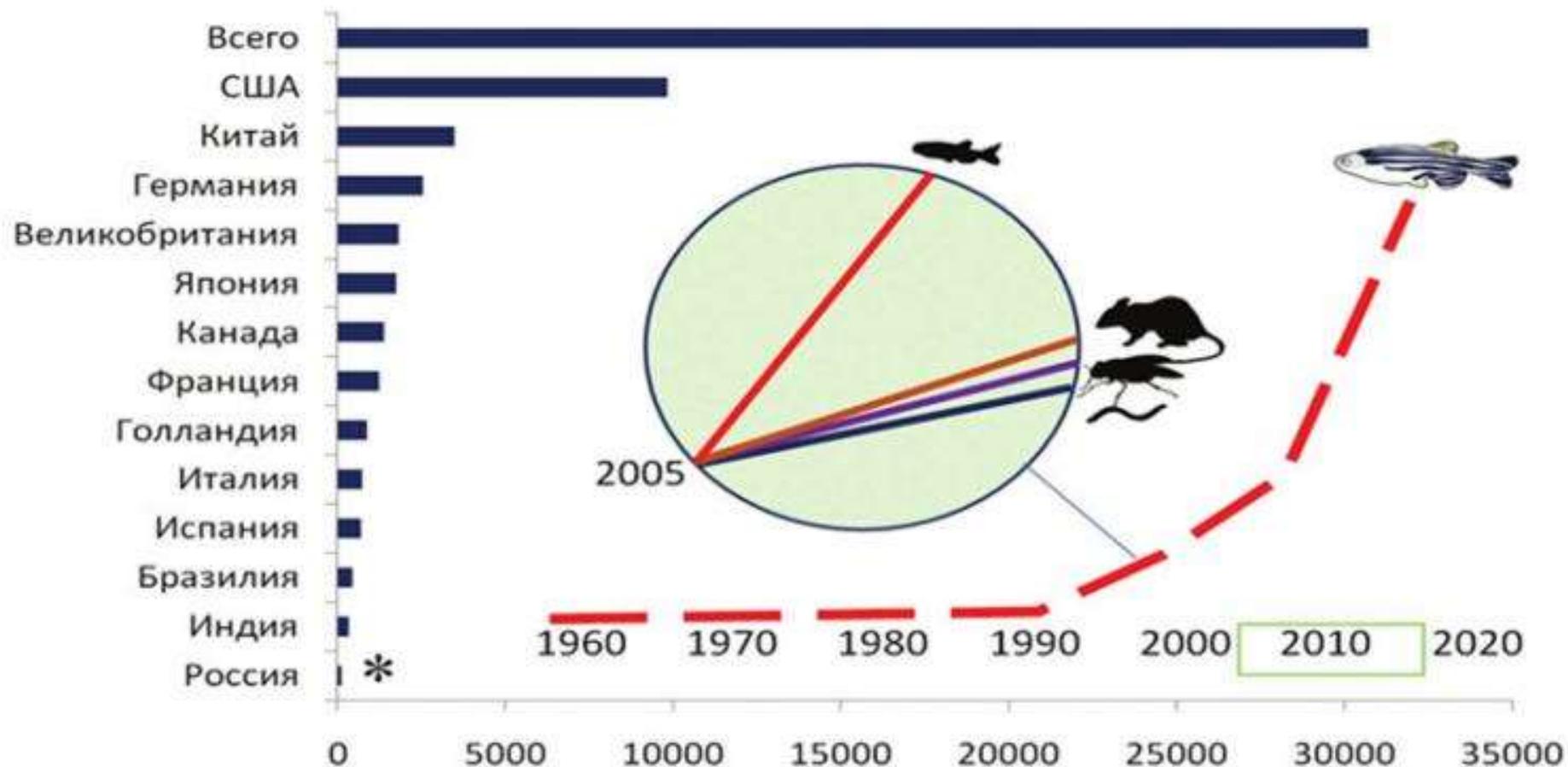


Исследования In vivo



Эмбрионы, генетика, экономичность и быстрота оценка токсичности.

Публикации исследований in vivo



По изучаемым параметрам

Фармакодинамические

Первичная (основная) фармакодинамика
 Вторичная (второстепенная) фармакодинамика
 Фармакологическая безопасность — в т.ч.
 исследование потенциала лекарственной
 зависимости
 Фармакодинамические лекарственные
 взаимодействия

Токсикологические

Общие виды токсичности: Общетокические
 свойства
 Генотоксичность
 Канцерогенность
 Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Фармакокинетические:

Абсорбция
 Распределение и биораспределение
 Метаболизм
 Выведение
 Фармакокинетические лекарственные
 взаимодействия

• Специфические виды токсичности: Местная
 переносимость
 • Иммунотоксичность
 • Фотобезопасность
 • Эндокринологическая токсичность
 • Токсичность для половозрелых животных
 • Туморогенность и др.

Токсикокинетика

Исследования экологической безопасности

Исследование токсичности

Острая токсичность



Цель

Качественная и количественная оценка токсических реакций после одного введения препарата

Токсичность повторных доз



- Подострая токсичность - 14-28 дней
- Субхроническая токсичность - 29-90 дней
- Хроническая токсичность - более 90 дней

Цель

Отслеживание всех реакций на многократное введение препарата, анализ зависимости реакций от дозы

Исследование токсичности

Генотоксичность



- Мутагенность
- Кластогенность
- Анеуплоидия

Цель

Выявление вреда, наносимого ДНК, генотоксические вещества могут быть канцерогенными или приводить к нарушениям развития у потомства

Канцерогенность



грызуны

2 года

лекарство
для длительного
использования

Цель

Определение потенциала развития опухолей у животных, выявление рисков рака у человека

Онтогенетическая и репродуктивная токсичность



- Фертильность и раннее эмбриональное развитие
- Влияние на пре- и постнатальное развитие
- Влияние на эмбрио-фетальное развитие

Цель

Обнаружение любого влияния лекарства на репродуктивную функцию млекопитающих

Исследование токсичности

Местная непереносимость



Цель

Выявление реакций на топические лекарственные средства

Иммунотоксичность



активация
и супрессия иммунитета

Цель

Выявление реакций со стороны иммунной системы

Фотобезопасность

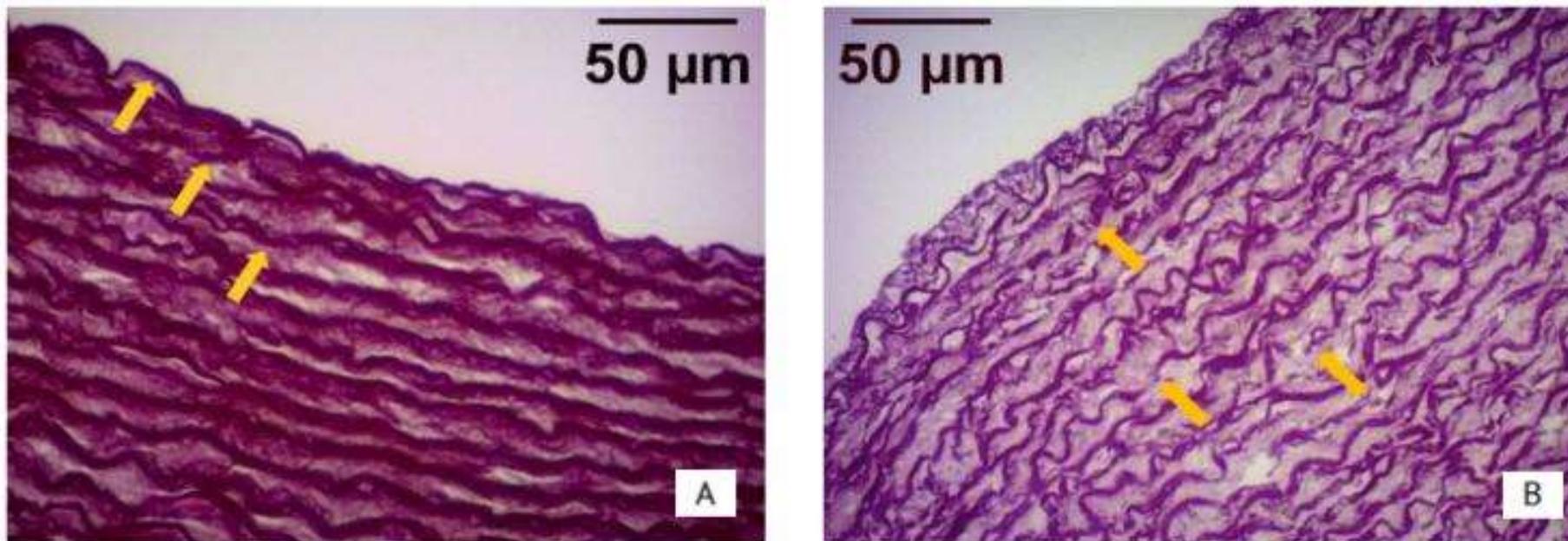


Цель

Выявление острых и аллергических реакций, связанных с воздействием света на исследуемое вещество

Токсикологические тесты.

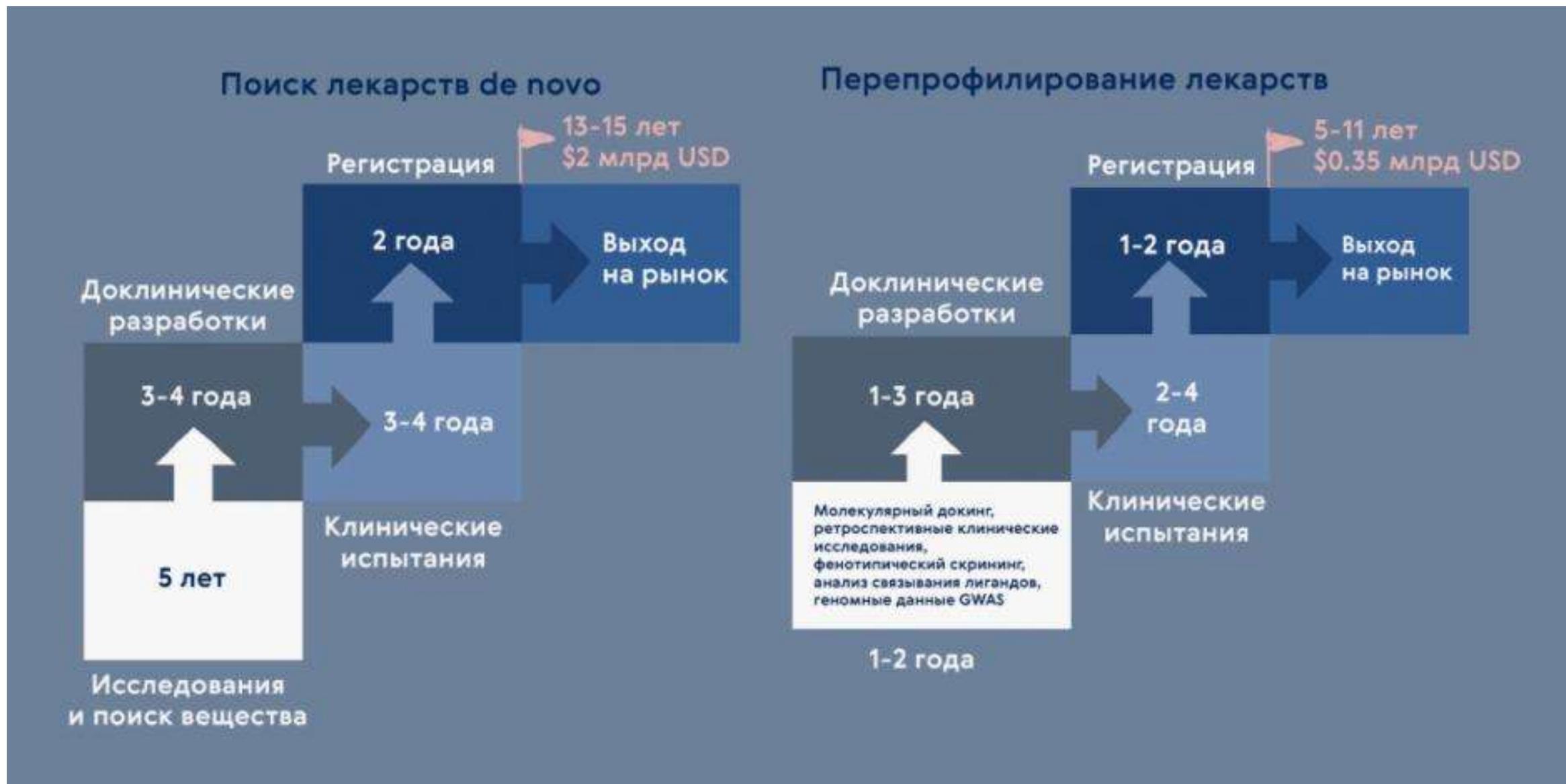
Цель. Анализ влияния оротата магния на состояние грудной аорты лабораторных кроликов при терапии левофлоксацином.



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.

Этапы разработки лекарственных препаратов.



Определение клинических испытаний. Цели.

Клинические испытания — это научные исследования, проводимые с участием людей с целью оценки безопасности, эффективности и переносимости лекарственных препаратов, медицинских изделий или методов лечения.

Цели

- Оценка безопасности.
- Определение эффективности при различных заболеваниях.
- Стандартизация дозировки и схем применения.
- Изучение побочных эффектов и взаимодействий с другими препаратами.
- Получение научных данных для регистрации и внедрения новых медицинских технологий.



Значение клинических исследований.

- Позволяют разрабатывать и внедрять современные, эффективные и безопасные методы лечения.
- Обеспечивают научную обоснованность медицинских решений.
- Защищают права и интересы пациентов за счет строгих этических стандартов.
- Способствуют развитию медицины и повышению качества жизни населения.



Приказ Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 200н**
«Об утверждении Правил проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения» (ред. от 28.04.2022).

Приказ Минздрава России от 31 августа 2021 г. № 885н
«Об утверждении Правил проведения клинических испытаний медицинских изделий»

- **Федеральный закон № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (с изм. и доп., ред. 2026 г.)**
- **Официальный сайт Минздрава РФ, раздел "Клинические исследования"**
- **Портал Госуслуг (для подачи документов в электронном виде)**



Национальные нормативные документы (Россия):

Национальные нормативные документы (Россия):

1. **Федеральный закон РФ №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»**

- Устанавливает правила проведения клинических испытаний лекарственных препаратов на территории РФ, требования к информированному согласию, защите прав испытуемых, ответственности организаторов.

2. **Приказ Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 200н**

«Об утверждении Правил проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения» (ред. от 28.04.2022).

- Обновлены требования к досье для получения разрешения на проведение КИ, требования к протоколу исследования; сведения о безопасности и эффективности препарата; обновлены требования к информированному согласию.
-

Правовые и этические основы клинических испытаний.

1. Международные нормативные документы:

- **GCP (Good Clinical Practice) Надлежащая клиническая практика** — международный стандарт качества проведения клинических исследований, гарантирующий этичность и достоверность данных, защиту прав, безопасности и благополучия участников.

- **Хельсинкская декларация**

Принята Всемирной медицинской ассоциацией (1964 г., с последующими редакциями 1975 по 2013 и далее с учетом развития медицины).

Основные принципы:

- уважение к человеку, приоритет благополучия пациента(интересы человека всегда важнее интересов науки и общества),
- добровольность (исследования должны проводиться с учетом добровольного согласия),
- оценка риска(если риск для испытуемого превышает потенциальную пользу, исследование прекращается)
- научная обоснованность исследований.



Подготовка к проведению клинического исследования.

- Подача заявления
- Разработка протокола исследования
- Подбор участников
- Получение одобрения этического комитета и регуляторных органов
- Бюджет и финансирование исследования



shutterstock.com • 2255310405

Требования к комплекту документов.

Основные изменения и новые требования к комплекту документов

Заявление по новой форме	Документы по производству и контролю качества
Протокол клинического исследования	Документы по исследовательским центрам
Брошюра исследователя Информационные материалы для пациентов	Лицензии и свидетельства Лицензии на осуществление медицинской деятельности.
Информационный лист и форма информированного согласия, соответствующие требованиям приказа.	Документы по страхованию - Договор обязательного страхования жизни и здоровья испытуемых. Этическая экспертиза
Досье на лекарственный препарат	Дополнительные требования - Сведения о финансировании КИ

- С 1 марта 2024 года комплект документов подаётся только через Федеральную государственную информационную систему (ФГИС) в области обращения лекарственных средств.

Подача заявления. Разрешение для проведения исследования.

Форма заявления на проведение клинического исследования лекарственного средства

ЗАЯВЛЕНИЕ

о проведении клинического исследования лекарственного средства

Просим рассмотреть и разрешить проведение клинического исследования лекарственного средства:

1. Наименование лекарственного препарата (международное непатентованное, торговое):
2. Лекарственная форма, дозировка:
3. Спонсор исследования: [наименование, юридический адрес, контактная информация]
4. Фаза клинического исследования: [I, II, III, IV]
5. Планируемое количество субъектов
6. Цель исследования:

7. Предполагаемые медицинские организации (центры), где будет проводиться исследование:

8. Главный исследователь (ФИО, должность, место работы, контактные данные)

9. Перечень прилагаемых документов:

- Протокол клинического исследования
- Инструкция для исследователя
- Информационный лист для пациента и форма информированного согласия

10 ..(перечислить все прилагаемые документы согласно перечню Минздрава РФ)

Подпись:

[ФИО, должность, подпись, печать организации]

Разработка протокола.

Протокол клинического исследования — это основной нормативный документ, регламентирующий проведение клинического исследования лекарственного препарата.

- | | |
|--|--|
| 1. Титульный лист - Наименование исследования | 7. Описание популяции исследования |
| 2. Список исследовательских центров и исследователей | 8. Методы и процедуры |
| 3. Введение <ul style="list-style-type: none">- Обоснование и актуальность исследования- Сведения о лекарственном препарате | 9. Лечение участников |
| 4. Цели и задачи исследования | 10. Оценка эффективности и безопасности |
| 5. Дизайн исследования <ul style="list-style-type: none">- Тип (рандомизированное, двойное слепое, открытое и пр.) - Фазы (I, II, III, IV) | 11. Статистический анализ |
| 6. Критерии включения и исключения | 12. Мониторинг и контроль <ul style="list-style-type: none">- Система контроля качества данных- Мониторинг соблюдения протокола |

Пример протокола клинического исследования

Название исследования:

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата «Олмесартан» у пациентов с Артериальной гипертонией

Номер протокола: ABC-2024-01

Исследовательский центр: Городская клиническая больница №1

Главный исследователь: Иванов И.И.

Цели исследования:

- **Основная цель:** Оценить эффективность препарата «Олмесартан» по сравнению с плацебо в снижении артериального давления через 12 недель терапии.
- Второстепенные цели: Оценить безопасность и переносимость препарата «Олмесартан».

Дизайн исследования:

- Тип: Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое
- Длительность: 16 недель (12 недель лечения, 4 недели наблюдения)
- Количество участников: 200

Критерии включения: - Возраст 18-65 лет

- Диагноз "Гипертония I-II степени"
- Согласие на участие (подписанная Информация о согласии)

Критерии исключения: - Вторичная гипертония

- Тяжелые сопутствующие заболевания - Беременность

Методы оценки эффективности:

- Измерение САД и ДАД (систолическое и диастолическое артериальное давление) на визитах 0, 4, 8, 12 и 16 недель
- Ведение дневников самоконтроля давления

Методы оценки безопасности:

- Фиксация всех нежелательных явлений
- Общий анализ крови, мочи, биохимия

Статистический анализ:

- Основная аналитическая выборка: ITT (intention-to-treat)
- Методы: t-тест

Брошюра исследователя.

Пример брошюры исследователя

Название препарата: «олмесартан»
(действующее вещество: олмесартана медоксамил)

Фармакологическая группа: Антагонист рецепторов ангиотензина 2 (блокатор АТ1 рецепторов)

Фармакологические свойства:

Препарат «олмесартан» является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II типа 1, снижает периферическое сопротивление сосудов, способствует снижению артериального давления.

Показания к применению: Лечение артериальной гипертензии у взрослых.

Дозировка и способ применения в исследовании:
10 мг 1 раз в сутки внутрь.

Побочные действия:

- Головная боль — 3%
- Головокружение — 2%
- Повышение активности печеночных ферментов — 1%

Данные доклинических исследований:

В исследованиях на крысах и собаках препарат хорошо переносился при дозах до 100 мг/кг.

Данные клинических исследований I-II фазы:

У 120 пациентов отмечено снижение САД на 10-12 мм рт.ст. по сравнению с плацебо за период наблюдения.

Информированное согласие

[Федеральный закон от 28.12.2025 N 504-ФЗ "О внесении изменений в статьи 4 и 43 Федерального закона "Об обращении лекарственных средств" и статьи 1 и 4 Федерального закона "О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"](#)

Ключевые изменения:

- Обязательные пункты (например, подробная информация о целях, методах, рисках, альтернативных методах лечения, условиях прекращения участия и пр.).
- Усилены требования к информированию: ИДС должен содержать сведения о возможности получения дополнительной информации и возможности задать любые вопросы исследователю.
- Разъяснение прав участника: Включены положения о праве на отказ в любое время без последствий для дальнейшего лечения.
- Учет особых категорий: Дополнительные требования к согласию от несовершеннолетних, недееспособных, а также к согласию законных представителей.
- Электронная форма: Разрешено оформление ИДС в электронной форме с использованием квалифицированной электронной подписи.
- Ясность и доступность: акцент на написание текста простым и доступным языком.

Резюме

- Обновленные требования к информированному согласию КИ направлены на:
 - Повышение информированности участников,
 - Защиту их прав,
 - Прозрачность процедур и рисков,
 - Внедрение электронных технологий.
-

Требование к участникам КИ

Требования к участникам клинических исследований (КИ) зависят от целей и дизайна конкретного исследования, от действующих нормативных документов и соответствующих международных стандартов (ICH GCP).

Критерии включения (Inclusion Criteria)

- Возраст (например, 18–65 лет)
- Пол (если релевантно для исследования)
- Диагноз/степень заболевания (например, установленный диагноз определённого заболевания)
- Стадия заболевания или определённые биомаркеры
- Функциональное состояние (например, определённые показатели по шкалам)
- Данные лабораторных и инструментальных исследований (например, уровень гемоглобина, функции печени и почек и т.д.)
- Согласие на участие (подписанное информированное добровольное согласие)
- Другие факторы (например, предшествующее или текущее лечение)

Критерии исключения (Exclusion Criteria) Параметры, при наличии которых человек не может быть участником КИ:

- Наличие сопутствующих тяжёлых заболеваний (например, онкология, декомпенсированные болезни сердца, печени, почек)
- Беременность и/или лактация
- Аллергия или гиперчувствительность к исследуемому препарату или его компонентам
- Участие в других КИ в течение определённого периода
- Злоупотребление алкоголем/наркотиками
- Психические заболевания, не позволяющие дать осознанное согласие
- Нарушение режима терапии или несоблюдение протокола

Процедурные требования

- Информированное добровольное согласие — обязательное условие участия.
 - Документальное подтверждение личности (паспорт, СНИЛС и т.д.)
 - Возможность и желание соблюдать процедуры исследования, посещать визиты, выполнять требования протокола.
-

Требование к участникам КИ

Специальные требования (по законодательству РФ и международным стандартам)

- При участии несовершеннолетних, недееспособных, пациентов с ограниченной дееспособностью требуется согласие (разрешение) законного представителя и/или дополнительное согласие самого участника (если позволяет возраст/состояние).
- Для женщин детородного возраста — согласие на использование методов контрацепции и/или тесты на беременность.
- Для некоторых КИ — отсутствие определённых медицинских вмешательств или препаратов в анамнезе.

Принципы отбора (согласно ICH GCP)

- Добровольность участия;
- Защита уязвимых групп (дети, беременные, недееспособные и др.);
- Равенство— недопустимость дискриминации по полу, расе, национальности, религии и т.д., если это не обусловлено протоколом.
- Перед скринингом каждый потенциальный участник проходит процедуру оценки соответствия этим требованиям.



Основные этические принципы, которым должны следовать все клинические исследования.

Основные этические принципы, которым следуют в клинических исследованиях:

- Уважение к лицам принимающих участие в исследованиях
- Забота о благополучии участников
- Не вредить
- Справедливость
- Объективность
- Уважение к конфиденциальности
- Защита личной информации участников исследования
- Подотчетность и прозрачность



- Эти принципы руководствуют исследователями, этическими комитетами, регулирующими органами и спонсорами для обеспечения наилучшего научного и этического подхода к клиническим испытаниям.
-

Протокол заседания этического комитета.

"Протокол заседания этического комитета" — это официальный документ, который подтверждает, что **проект** (например, научное исследование, клиническое испытание, социологический опрос и др.) **получил одобрение этического комитета** (комиссии) организации.

Протокол требуется для подтверждения соответствия исследования этическим нормам и защиты прав участников.



Протокол этической комиссии.

Структура протокола согласия этической комиссии:

- Шапка документа (Указывается наименование организации и этической комиссии)
- Пример: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МУ»
- Этическая комиссия Протокол № [номер] от [дата заседания]
- Состав этической комиссии: (ФИО председателя, секретаря, членов комиссии)
- Повестка дня: Рассмотрение вопроса о возможности проведения исследования (указать название проекта, ФИО руководителя, краткое описание).
- Ход заседания: (Кратко отражается ход обсуждения, могут быть приведены основные вопросы, замечания, выводы.)
- Решение комиссии: Указывается, одобрено ли проведение исследования, при каких условиях (например, при условии получения информированного согласия участников, анонимности данных и т.д.).



Пример протокола заключения этической комиссии.

- Секретарь комиссии Климов В.А.
- Печать организации
- ГБОУ ВО "Медицинский университет N"
- Этическая комиссия Протокол № 5 от 10 июня 2024 года
- Присутствовали:
- Председатель комиссии: Иванов И.И. Секретарь комиссии: Петрова А.А.
- Члены комиссии: Сидорова В.В., Смирнов К.К.
- Повестка дня: Рассмотрение заявки на проведение научного исследования "Изучение влияния антидепрессантов на когнитивные функции" (руководитель — Кузнецов А.Б.).
- Ход заседания: Заслушав доклад руководителя исследования и обсудив представленные материалы, члены комиссии отметили, что проект соответствует этическим принципам, все потенциальные риски минимизированы.
- Решение: Одобрить проведение исследования при условии получения письменного информированного согласия всех участников и обеспечения конфиденциальности получаемых данных.
- Председатель комиссии:
- _____ /Иванов И.И./
- Секретарь комиссии:
- _____ /Петрова А.А./
-



Роль и ответственность участников исследования

- Спонсоры
- Мониторы (CRA - Clinical Research Associates)
- Исследователи
- Пациенты (участники исследования)

- Запись данных и управление информацией
- Контроль качества и мониторинг
- Безопасность участников



Спонсоры.

- **Спонсор** — организация или лицо, иницирующее, организующее и финансирующее **КИ**, а также управление планированием и реализацией исследования.
- Выбор квалифицированных исследователей и обеспечение их обучения.
- Уведомление регуляторных органов о ходе исследования и мониторинг безопасности препарата.
- **Права спонсора**
- Разрабатывать протокол исследования, утверждать его и вносить изменения.
- Выбирать исследовательские центры и исследователей.
- Получать всю информацию о ходе исследования, безопасности и эффективности препарата/метода.
- Проводить аудит и инспекции в исследовательских центрах.
- Прерывать или завершать исследование (например, по соображениям безопасности).
- Обеспечивать мониторинг и назначать аудиторов.
- Обязанности: обеспечение финансирования, отчетность перед регуляторными органами, безопасность участников.



Мониторы

Монитор — это представитель спонсора, задача которого следить за проведением исследования в соответствии с протоколом, стандартами GCP и законодательством.

Мониторы (CRA - Clinical Research Associates)

- Запись данных и управление информацией
- Контроль качества и мониторинг
- Безопасность участников

Права:

- Посещать исследовательский центр (сайт) для контроля проведения исследования.
- Проверять первичную документацию пациентов (source data verification), соответствие данных в CRF (Case Report Form) и исходных документах.
- Получать доступ ко всей документации, связанной с исследованием.
- Давать рекомендации исследователю по корректировке ошибок или нарушений.
- Приостанавливать включение новых пациентов в случае выявления серьезных нарушений.
- Сообщать спонсору о ходе и результатах мониторинга.

Обязанности: монитор не вмешивается в лечение, а контролирует соблюдение протокола и стандартов.



Электронный мониторинг

Обязательный электронный мониторинг ключевых аспектов клинических исследований (КИ) через федеральный реестр — это новая мера регулирования, введённая в России для усиления контроля и прозрачности проведения КИ лекарственных средств.

Мониторинг становится обязательным для всех организаций, проводящих КИ в России
В чем он заключается:

Электронная регистрация процессов КИ:

- Все этапы и ключевые события клинического исследования должны фиксироваться в федеральном реестре КИ в электронном виде.

Ключевые аспекты мониторинга. В реестр вносятся данные по следующим параметрам:

- Даты начала и завершения набора пациентов;
- Количество включённых и выбывших участников;
- Информация о серьёзных нежелательных явлениях и мерах, принятых по их поводу;
- Внесение изменений в протокол исследования; Плановые проверки
- Приостановка либо прекращение КИ с указанием причин;
- Итоговые результаты исследования.

Цели внедрения:

- Повышение прозрачности и подотчетности проведения КИ;
- Снижение рисков для участников;
- Возможность для регуляторов своевременно вмешиваться при выявлении нарушений или рисков;
- Упрощение доступа к информации для всех заинтересованных сторон (включая пациентов и исследователей).



Исследователи.



Исследователь — врач или руководитель исследовательской группы.

- 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.

Права исследователя

- Получать всю необходимую информацию о препарате/методе, доступ к протоколу, инструкциям и материалам.
- Самостоятельно принимать решения о включении/исключении пациентов в исследование на основании критериев протокола.
- Использовать клиническое суждение при лечении пациента (но в рамках протокола).
- Получать консультации и запрашивать разъяснения у спонсора.
- Участвовать в публикации результатов (по согласованию).

Обязанности: проводить исследование согласно протоколу, обеспечивать информированное согласие, защищать права, безопасность и благополучие участников, вести документацию.

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.
- **Анализ безопасности** проводится **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.

Основные этапы клинических испытаний (Фазы I-IV):

ПРОВЕДЕНИЕ



Заключение исследования.

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

(актуально для фармацевтических исследований)



Пострегистрационные КИ

- Пострегистрационные исследования (постмаркетинговые исследования, фаза IV) — это клинические и неклинические исследования лекарственных препаратов или медицинских изделий, которые проводятся после их регистрации и допуска на рынок.

В чем заключаются пострегистрационные исследования:

- **Оценка безопасности:** Выявление редких и отсроченных побочных эффектов, которые могли не проявиться на доклинических этапах и в клинических исследованиях I–III фаз.
- **Оценка эффективности:** Подтверждение эффективности препарата в реальной клинической практике, в различных популяциях пациентов.
- **Изучение новых показаний:** Расширение спектра показаний, условий применения, дозировок, лекарственных форм.
- **Фармакоэкономика:** Анализ стоимости и эффективности применения в сравнении с другими препаратами.
- **Взаимодействие с другими лекарствами:** Изучение особенностей применения у различных групп пациентов (дети, пожилые, беременные и др.).

Проводятся пострегистрационные исследования:

- **Наблюдательные (обсервационные) исследования:** Врачи ведут учет всех нежелательных явлений, фиксируют эффективность в естественных условиях применения (регистры, когорты, case-control и пр.).
- **Интервенционные исследования:** Проводятся по стандартам клинических исследований, но уже в более широкой популяции, иногда с новыми режимами дозирования или в новых группах.
- **Реестр безопасности:** Создаются специальные базы данных, куда врачи и пациенты сообщают о нежелательных явлениях.
- **Спонтанные сообщения (фармаконадзор):** Производитель и регуляторы собирают сообщения от врачей и пациентов о побочных реакциях.

Проводятся постмаркетинговые исследования: Это наблюдение за безопасностью и эффективностью препарата после выхода на рынок, проводятся в реальных условиях, включают сбор и анализ данных о побочных реакциях и новых эффектах, могут быть как наблюдательными, так и интервенционными.

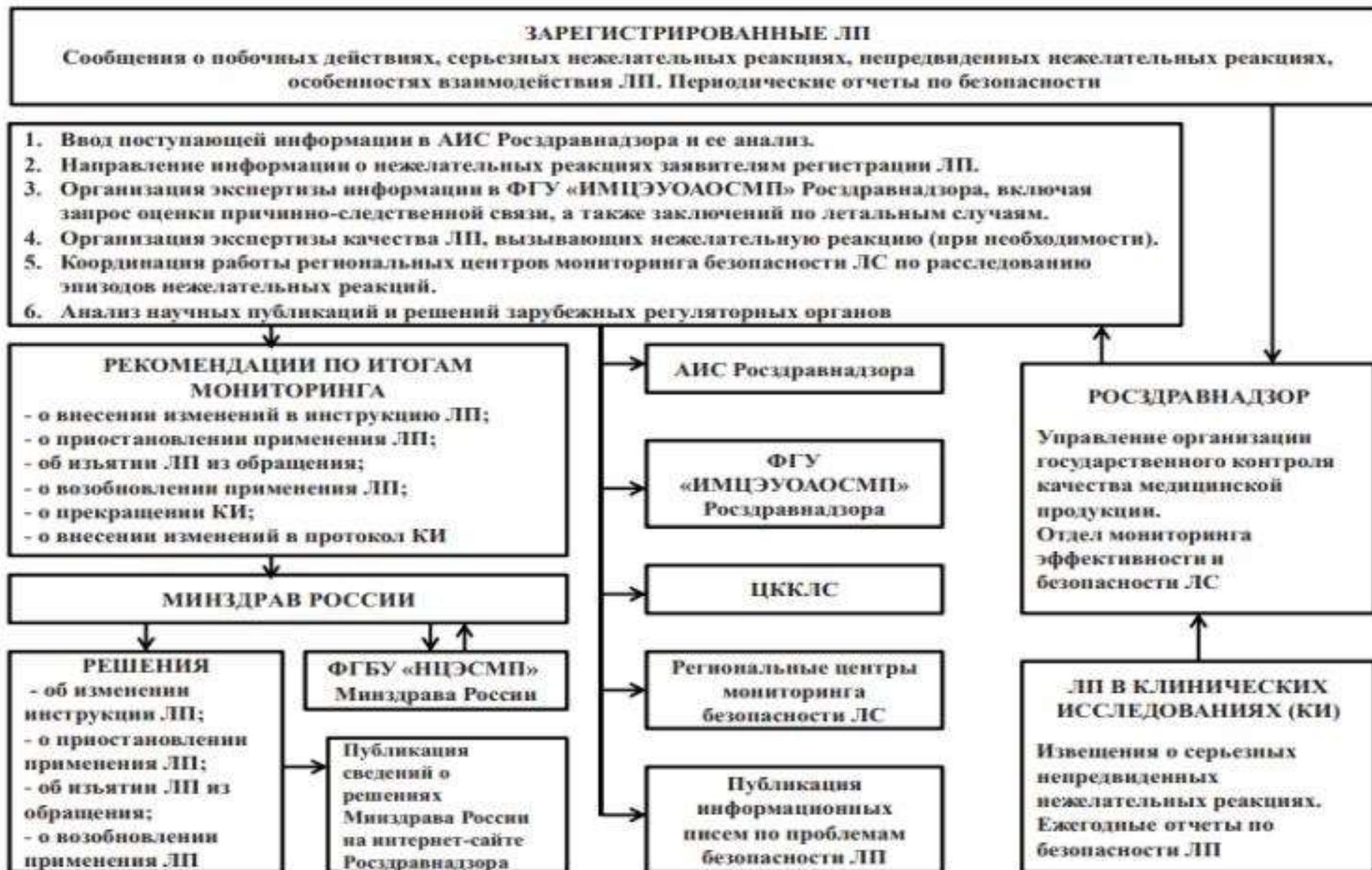
- Разрабатывается протокол исследования, согласуется с регулятором (например, Минздрав РФ, EMA, FDA).
- Производится сбор данных в течение определенного времени (несколько лет).
- Применяются методы анализа «реальных данных» (Real World Evidence).
- Результаты могут привести к изменению инструкции препарата, добавлению новых противопоказаний, ограничению применения, а иногда и к отзыву с рынка

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.

Система государственного контроля за клиническими исследованиями в РФ





Росздравнадзор прекратил обращение серии лекарственных препаратов

Лек.препарат	Форма выпуска	Производитель	Несоот.качества по показателю
Бетагистин	таблетки 24 мг 10 шт.	ООО «Пранафарм»	«Описание», «Родственные примеси»
Бетагистин	таблетки 16 мг 10 шт.	ООО «Пранафарм»	«Описание», «Родственные примеси»
ПАСК	таблетки,покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 1000 мг 100 шт., банки (1), для стационаров	АО «Фармасинтез»	«Растворение»
Спиронолактон	капсулы 50 мг 10 шт.	АО «Фармасинтез»	«Растворение»

Росздравнадзор отозвал и прекратил обращение четырнадцати серий лекарственных препаратов. Претензии возникли к таким показателям, как «Маркировка», «Описание», «Примеси».

Росздравнадзор прекратил обращение серии лекарственных препаратов.

Лек.препарат	Форма выпуска	Производитель	Несоот.качества по показателю
Валидол	капсулы подъязычные 50 мг 20 шт.	ЗАО «ФП «Мелиген»	«Количественное определение (метилловый эфир изовалериановой кислоты)»
Каптоприл	таблетки 0,025 г 10 шт	«Пранафарм»	«Родственные примеси»
Клопидогрел	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг 10 шт	«Пранафарм»	«Родственные примеси»
Рамазид Н	таблетки 25 мг+5 мг 10 шт.,	«Актавис Лтд» (Мальта)	«Маркировка»

Подготовка к проведению клинического исследования.

- В России фармаконадзором занимается [Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения](#) (Росздравнадзор). Она собирает информацию о нежелательных явлениях при приеме лекарственных препаратов, разрабатывает нормативную документацию. Нормативная база российского фармаконадзора опирается на следующие основные документы:
 - Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС — основной документ.
 - Федеральный закон РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «[Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации](#)».
 - Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «[Об обращении лекарственных средств](#)».
 - Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «[Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза](#)».
 - Приказ Минздрава России от 14.11.2018 № 777н «[Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения](#)».
 - Приказ Минздрава России от 07.09.2016 № 682н «[Об утверждении формы документа, содержащего результаты мониторинга эффективности и безопасности лекарственного препарата для медицинского применения, проводимого держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата либо уполномоченным им юридическим лицом](#)».
 - Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «[Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора](#)».
-

- Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями) [Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010 "Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv" (with amendments and additions) (In Russ.)]. <https://base.garant.ru/12174909/> (accessed Aug. 24, 2022).
 - Исследования реальной клинической практики. Обновлённые рекомендации 2023 года. / под общей редакцией Колбина А.С. — М.: Издательство ОКИ, 2023. — 222 с. : ил. ISBN 978-5-907715-17-2. [Issledovaniya real'noj klinicheskoy praktiki. Obnovlyonnye rekomendacii 2023 goda. / Ed by Kolbin AS. Moscow: Publishing House OKI, 2023. (In Russ.)].
 - Управление клиническими исследованиями / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. — 1-е изд. — М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. — 676 с.: ил. — ISBN 978-5-4465-1602-5. [Upravlenie klinicheskimi issledovaniyami / Ed by Belousov DYU, Zyryanova SK, Kolbina AS. 1-e izd. Moscow: Buki Vedi: Publishing House OKI, 2017. (In Russ.)].
 - Этическая экспертиза биомедицинских исследований: руководство для комитетов по этике. / под общей ред. А.Л. Хохлова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Изд-во ОКИ, 2021. — 792 с.: ил. ISBN 978-5-4465-3406-7. [Eticheskaya ekspertiza biomeditsinskih issledovaniy: rukovodstvo dlya komitetov po etike. / Ed by AL Khokhlov. — 3rd ed., reprint. and additional. — Moscow: Publishing House OKI, 2021. (In Russ.)].
-