

Современные аспекты управления рисками при проведении клинических исследований

Полозова Е. А.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Россия, Ярославль

Аннотация. Улучшение качества лекарственных препаратов является основной задачей фармацевтической отрасли в целом. Получение безопасных и эффективных лекарственных препаратов напрямую связано с минимизацией рисков при проведении клинических исследований. Поддержание качества клинических исследований, основанного на управлении рисками — это непрерывный, постоянный и динамический процесс, обеспечивающий успешность проведения исследования, что в свою очередь приводит к целостности собранных данных, безопасности субъектов и соблюдению законодательных требований, а также к экономии финансовых затрат фармацевтических компаний. Стоимость исследований неумолимо растёт, а качество их проведения стремительно снижается, поэтому важно применять риск-ориентированный подход при разработке предстоящего проекта клинического исследования.

Ключевые слова: клинические исследования; управление рисками; меры по минимизации рисков; риск-ориентированный подход

Для цитирования:

Полозова Е.А. Современные аспекты управления рисками при проведении клинических исследований // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №1. — С.45-52. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-45-52

Current aspects of risk management in clinical trials

Polozova EA

FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl

Abstract. Improving the quality of drugs is the main task of the pharmaceutical industry as a whole. Getting safe and effective medications is directly related to minimizing the risks of conducting clinical trials. Maintaining the quality of clinical research based on risk management is a continuous, constant and dynamic process ensuring the success of the study, which in turn leads to the integrity of the data collected, the safety of subjects and compliance with legal requirements, as well as to the financial cost savings of pharmaceutical companies. The cost of research is growing inexorably, and the quality of their research is rapidly declining, so it is important to use a risk-based approach when developing the upcoming clinical trial project.

Keywords: clinical trials; risk management; risk minimization measures; risk-based approach

For citation:

Polozova EA. Current aspects of risk management in clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;1:45-52. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-45-52

Введение

Вопросы качества проведения клинических исследований имеют огромное значение для системы здравоохранения, поскольку ошибки при их проведении могут привести к снижению эффективности и безопасности лекарственной терапии и в целом подорвать доверие к классу лекарственных препаратов. Поддержание высоких темпов проведения клинических исследований может быть сопряжено с определёнными рисками, которые могут отразиться на качестве медицинских продуктов и привести к выходу на рынок препарата с недоказанной эффективностью и безопасностью, также это касается и проведения пострегистрационных исследований [1]. По данным отчёта Roland Berger Strategy Consultants (опубликован в 2013 г.), за последние годы расходы на R&D по всему миру выросли бо-

лее чем на 80 %, а новых продуктов стало регистрироваться на 43 % меньше. Для стимулирования создания инновационных продуктов и улучшения качества проведения клинических исследований целесообразно проводить анализ рисков на стадии планирования проекта клинического исследования лекарственного препарата.

Фармацевтический рынок нуждается в предсказанном мышлении, основанном на выявлении потенциальных проблем при проведении клинических исследований [2]. Применение эффективного подхода к управлению рисками для качества может в дальнейшем гарантировать пациенту высокое качество лекарственного препарата с помощью установления в ходе разработки и проведения клинических исследований предупреждающих методов идентификации, контроля и стратификации возможных рисков, связанных с качеством.

Мероприятия по управлению рисками в клинических исследованиях

Процесс управления рисками состоит из следующих стадий:

- *Идентификация риска* — это систематическое использование информации для выявления опасности в отношении аспекта риска или же для описания проблемы [3].

Ответственность за идентификацию рисков несут владельцы соответствующих процессов. При необходимости формирования экспертной группы по оценке рисков руководителем соответствующего процесса определяются общая численность экспертов в группе, требования к специализации, квалификации и опыту экспертов, а также структура экспертной группы. На данном этапе могут использоваться следующие методы: опрос экспертов, диаграммы Ишикавы, научный анализ данных проектов-аналогов и т.д. Важно выделить возможные опасные события в зависимости от источника возникновения риска, для того чтобы в дальнейшем его успешно устранить [4].

- *Оценка риска* — это процесс понимания природы риска и определения уровня риска [3]. Эта стадия особенно важна, так как именно на этом этапе будут разрабатываться возможные меры воздействия на риск и приниматься управленческие решения. Результатом общей оценки риска является качественная или количественная оценка, при этом каждый риск сравнивают с критерием его значимости [3]. Могут составляться карты оценки рисков, определяющие важность, приемлемость риска и ответственных лиц за мониторинг риска [4]. Или же могут использоваться таблицы оценки рисков для: случаев, которые уже произошли (фактические события), случаев, которые были предотвращены (потенциальные). Используя данную таблицу можно оценить следующие показатели: вероятность (1 — низкая, 3 — высокая), значимость (1 — незначимый, 3 — значимый), обнаруживаемость (2 — возможная, 1 — невозможная). Общее значение по исследуемому риску получается при перемножении этих трёх показателей. И только после этого можно оценить приемлемость риска, если полученное значение >6 , риск можно считать приемлемым. Результаты первоначальной оценки рисков и анализа со стороны руководства должны регулярно проверяться на предмет изменений.
- *Принятие решений по риску* — это действие по принятию решения по снижению/устранению или принятию риска. По результатам оформляют протокол корректирующих и предупре-

ждающих действий, определяя необходимый уровень контроля выполнения [4].

- *Информирование о риске* — это обмен информацией по рискам и управлением рисками и управлением рисками между лицами, принимающими решение, сотрудниками компании на любом этапе процесса управления рисками [5]. При выявлении рисков важно проинформировать заинтересованные стороны и руководство. Это должно быть закреплено соответствующими СОП компании.
- *Мониторинг риска* — неотъемлемая часть процесса управления рисками. Для этого необходимо формировать отчёты о проектных рисках как части регулярного отчета о ходе выполнения проекта. Частота отчётов должна быть обоснована риском. На этом этапе целесообразно оценить эффективность проведения мероприятий по устранению/снижению риска.

Спонсор клинического исследования в соответствии с правилами надлежащей клинической практики должен обеспечивать качество проведения клинических исследований, в том числе даже если возлагает свои обязанности на договорной основе на контрактную исследовательскую организацию [6]. Необходимо комплексно подходить к устранению/снижению рисков, осуществляя регулярный контроль ситуации независимо от того, на какой стадии проведения находится клиническое исследование. Это позволит обеспечить надлежащее качество проведения клинических исследований, и в частности позволит не беспокоиться об эффективности и безопасности прошедших процедуру регистрации и вышедших на рынок лекарственных препаратов.

Оценка рисков производится при составлении плана управления рисками. Все риски, проанализированные при составлении плана, проходят необходимую оценку и должны быть минимизированы [7]. Основными подходами при планировании и проведении клинических исследований является обеспечение защиты прав, здоровья и безопасности субъектов исследования, а также гарантия достоверности данных, собранных в ходе клинических исследований. Принципы и требования для соблюдения заявленных целей изложены в национальных и международных нормативных документах, таких как Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Руководстве ICH E6(R2) по надлежащей клинической практике, Регламенте EU № 536/2014 о клинических исследованиях, Федеральном законе от 12.04.2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

План управления рисками описывает, как организовано управление рисками проекта и как оно выполняется на практике. При составлении данного документа проводится поиск возможных рисков,

их оценка, определяются меры по контролю за выявленными рисками, разрабатываются меры по их снижению и способы контроля за эффективностью принятых мер.

Обзор рисков, связанных непосредственно с исследуемым медицинским продуктом

Невозможно недооценить степень влияния физико-химических свойств активных фармацевтических субстанций на фармакокинетику разрабатываемого медицинского продукта. Состав вспомогательных веществ, размер частиц, растворимость, остаточная влажность являются теми свойствами АФИ, которые могут повлиять на качество исследования, а значит являются потенциальными рисками при проведении исследования и при неправильном анализе данных могут привести к отрицательным результатам при проведении исследования биоэквивалентности [8].

Полиморфизм. Полиморфизм — способность вещества существовать в нескольких кристаллических формах с различными физико-химическими свойствами. Как пример вещества имеющего полиморфную структуру можно привести парацетамол. Данная АФС имеет 2 полиморфные формы, отличающиеся энергией кристаллической решётки, вследствие чего формы могут отличаться растворимостью и биодоступностью [8].

Степень измельчения и форма частиц. От степени измельчения АФС зависит полнота её всасывания. С увеличением размера частиц и при условии, что вещество плохо растворимо в воде существует возможность уменьшения биодоступности, как следствие площадь под кривой «концентрация-время» АUC для тестового препарата будет меньше, и это приведёт к неэквивалентности сравниваемых препаратов [9].

Еще одним примером может служить микронизация субстанции валсартана, которая увеличивает биодоступность лекарственных препаратов на его основе [10].

Степень измельчения вещества и размер частиц обуславливают такие технологические характеристики действующего вещества, как сыпучесть, пресуемость, насыпная масса и удельная поверхность.

Растворимость. Хорошо растворимые в воде действующие вещества быстрее высвобождаются из лекарственных форм. Также нельзя отрицать тот факт, что на растворимость слабых кислот и оснований влияет рН среды. Ярким примером являются диклофенак натрия, мефаменовая кислота и её натриевая соль.

Применение разных солей одного действующего вещества тоже может повлиять на растворимость. Так, хинина гидрохлорид растворим в воде, а хинина сульфат практически нерастворим в воде, что сказывается и на их терапевтическом эффекте.

Также при применении эритромицина пропионата в крови у пациентов обнаруживается увеличение действующего вещества в 2-4 раза, по сравнению с основанием — эритромицином, в то время как фармакопейный анализ даёт одинаковый результат.

Эти факторы необходимо учитывать при выборе АФС и референтных препаратов сравнения для проведения исследования биоэквивалентности. Справиться с этой задачей помогает тест кинетики-расщепления [11].

Остаточная влажность. При разработке твёрдых лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы, гранулы, необходимо учитывать тот факт, что избыточная влажность гранулята может повлиять на распадаемость и скорость высвобождения, которые снизятся из-за увеличения прочности полученной твёрдой лекарственной формы. Все эти факторы также могут повлиять на площадь под кривой при определении биоэквивалентности сравниваемых препаратов, поэтому стоит обращать на это внимание [11].

Вспомогательные вещества. От вспомогательных веществ зависит скорость и степень высвобождения действующих веществ из лекарственной формы, а, следовательно, и скорость наступления терапевтического эффекта.

Например, введение в состав ЛФ скользящих веществ, таких как тальк, стеараты, высшие углеводороды, приводит ухудшению распадаемости таблетки за счёт затруднения проникновения в её структуру пищеварительных соков. Избыточное их добавление может привести к замедлению всасывания действующего вещества и как следствие получение неэквивалентного препарата.

Внесение изменений в состав оригинального препарата повышает риск получения отрицательных результатов исследования БЭ.

Так, в прописи воспроизведённого препарата микофенолата натрия содержание разрыхляющих веществ было в 3 раза выше, а связующих — в 3 раза ниже, чем у референтного препарата. Это привело к более быстрому высвобождению АФС с достижением более высокого уровня максимальной концентрации микофеноловой кислоты в плазме и, как следствие, неэквивалентным результатам [9].

Дизайн исследования. На итоговые результаты исследования биоэквивалентности влияет дизайн исследования. Существующие виды дизайна: стандартный, параллельный, повторный, двухэтапный. Чаще всего это исследования с однократным приёмом дозы. При выборе дизайна исследования важное значение имеет величина периода полувыведения.

Слишком короткий срок между приёмами тестируемого и референтного лекарственного препарата может привести к эффекту переноса действующего вещества с предыдущего этапа и, как следствие, исключению данных добровольца из статистических

расчётов и снижению статистической мощности исследования.

Для препаратов, имеющих период полувыведения более 24 часов, рекомендуется применять параллельный дизайн.

При исследованиях биоэквивалентности аналогов эндогенных соединений в биологических жидкостях могут содержаться данные вещества в определённой концентрации, что приведёт погрешность в расчёт фармакокинетических параметров лекарственного препарата. Поэтому перед приёмом дозы исследуемого медицинского продукта у каждого добровольца следует измерить фоновую концентрацию. Например, так поступают при исследовании комбинированных препаратов, содержащих в своём составе ацетилсалициловую кислоту.

У лекарственных препаратов с высоковариабельной фармакокинетикой наблюдаются значительные различия в скорости и степени абсорбции лекарственного вещества после приёма в одинаковой дозе у одного и того же субъекта. Это связано со следующими особенностями: значительный пресистемный метаболизм в стенке кишечника и/или при первом прохождении через печень, плохая растворимость в воде и низкая биодоступность субстанции, особенности состава лекарственной формы. Для таких исследований необходимо особенно тщательно подойти к статистическому обоснованию выборки добровольцев [11].

При составлении протокола стоит также обобщать расширение границ биоэквивалентности, так как при стандартных пределах 80,00—125,00 % присутствует значительный риск получения отрицательных результатов. У лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном, в отличие от других ЛП, минимальная токсическая и минимальная терапевтическая различаются менее чем в 2 раза. Для таких лекарственных препаратов следует выбирать репликативный дизайн [9].

Комплаентность добровольцев. Также не стоит забывать о таком факторе, как комплаентность субъектов клинического исследования. В первую очередь риски могут быть связаны с процедурой дозирования исследуемого медицинского продукта. Каждая доза должна упаковываться в маркированный контейнер согласно схеме рандомизации. Данная процедура называется распределением ИПМ по дозировочным контейнерам. Она проводится координатором, контроль осуществляет врач-исследователь и монитор. Маркировка контейнера описана в протоколе исследования и в соответствующих СОП клинического центра. Также необходимо проводить контроль процедуры путём осмотра полости рта с помощью фонарика и шпателя, и рук добровольцев. Процедура должна проводиться в соответствии с СОП клинического центра и фиксироваться в соответствующих документах.

Ещё недостаточная комплаентность пациентов может быть связана с несоблюдением установленных сроков участия в исследованиях биоэквивалентности и фармакокинетики. В методических рекомендациях для РФ от 2013 г. указано, что срок между участием в исследованиях составляет не менее 3 месяцев [12]. Однако не все добровольцы добросовестно относятся к данной рекомендации, поскольку они имеют прямую выгоду от участия в исследовании и не осознают всей серьёзности изменения картины фармакокинетики ИМП и какой вред это может принести качественному дженерику. Для решения данной проблемы при условии проведения смежных клинических исследований в соседних регионах необходимо создавать базы добровольцев и своевременно их обновлять, а сотрудникам клинических центров отслеживать своих «постоянных добровольцев».

Планировать и проводить клинические исследования лекарственных препаратов следует таким образом, чтобы клинические данные подтвердили положительное соотношение «польза — риск» для исследуемого ИМП и добровольцы не подвергались бы неоправданному риску.

Для этого необходимо учитывать вышеописанные риски, связанные с ИМП, также не стоит забывать о том, что Российская Федерация находится на стадии перехода принятия регуляторных документов ЕАЭС на законодательном уровне, в том числе в отношении разработки 1-го тома Фармакопеи Союза, которая уже на данный момент находится в свободном доступе. Раздел 2.9 «фармацевтико-технологические испытания» как раз содержит информацию об испытаниях ИМП описанных в статье, поэтому очень важно учитывать современные регуляторные тенденции для разработки и проведения клинических исследований воспроизведённых лекарственных препаратов.

Также среди специфических рисков работы с добровольцами в клинических центрах можно выделить следующее: возможность включения в исследование субъектов, несоответствующих критериям включения/не включения или же включение в исследование недостаточного количества субъектов, предусмотренного протоколом исследования. Справиться с первой проблемой поможет проведение процедур скрининга и оценки результатов квалифицированными сотрудниками, имеющими большой опыт в проведении клинических исследований, что подтверждается следующими документами: резюме исследовательской команды, документами об образовании, сертификатами специалиста и тренингами по GCP. Мониторинг наличия документов у команды исследователей по данному протоколу, а также их своевременное обновление является неотъемлемой частью готовности команды к проведению исследования. Для решения второй задачи, необходи-

мо обеспечить сотрудниками клинических центров своевременное информирование потенциальных субъектов по одобренным ЛЭК каналам о проведении КИ. Наличие денежной компенсации за участие в исследованиях для субъектов, проведение госпитальных этапов исследования в выходные дни, если речь идёт об исследованиях биоэквивалентности.

Генетические факторы риска. В первую очередь фармакогенетические исследования связаны с принятым 24 апреля 2018 г. Приказом Министерства здравоохранения РФ №186 «Об утверждении концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». Одним из ключевых моментов в реализации данной концепции является учёт индивидуальных генетических особенностей пациента [13]. В аспекте повышения эффективности фармакотерапии одними из наиболее доступных и изученных являются методы фармакогенетики. При проведении клинических исследований для каждого лекарственного препарата устанавливается наиболее полный путь его метаболизма. Установление генетических особенностей пациента позволяет с большой вероятностью предсказать ответ организма на лекарственный препарат [14].

Зарубежными источниками было выявлено, что при исследовании эффективности и безопасности препарата клопидогрел медленные метаболизаторы этого пролекарства имеют более низкую скорость превращения препарата в активный метаболит и как следствие более подвержены риску тромбоза стента и кардиоваскулярной смертности. При этом распространённость аллелей медленных метаболизаторов до 85 % в азиатской популяции, 15 % среди европейцев и афроамериканцев [15].

Полученные результаты исследования эффективности и безопасности препарата Абакавир (PREDICT-1) показали, что наличие аллели HLA-B*57:01y субъектов исследования является фактором риска развития реакции гиперчувствительности [16].

Согласно проводимым исследованиям эффективности и безопасности препарата Азатиоприн у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в контрольной группе со стандартным подходом к лечению и в исследуемой группе, фармакогенетически обоснованной, где умеренные метаболизаторы получали 50 % стандартной дозировки, медленные метаболизаторы — 10 %, частота СНЯ в контрольной группе — 22,9 %, в исследуемой группе достигла 2,6 % [17].

Ген цитохрома CYP2C9 насчитывает более 60 аллельных вариантов аллельных вариантов (www.pharmvar.org), при этом наибольшую роль играют аллели *2, *3, *5, *6, *8 и *11, носительство которых ассоциировано со сниженной функцией фермента. Частота носительства данных аллельных вариантов неодинакова у представителей различ-

ных рас. CYP2C9*2 наиболее распространён среди европейцев (12,6 %) и практически не встречается среди представителей Восточной Азии (0,06 %). CYP2C9*3 распространён у представителей Южной и Центральной Азии (10,17 %) [18]. Так как на территории нашей страны проживают представители как европеоидной, так и монголоидной расы, необходимо принимать во внимание оба этих аллельных варианта, что является особенно важным моментом при выборе популяции для будущего клинического исследования.

Фармакоэпидемиологические риски. Пострегистрационные исследования проводятся при предположении о наличии рисков, связанных с зарегистрированным лекарственным препаратом, и представляют собой клинические или неинтервенционные исследования.

Большинство таких исследований имеют фармакоэпидемиологические дизайны и могут пополнить знания в отношении эффективности и безопасности, поскольку, в отличие от предрегистрационных КИ, они оценивают результаты применения лекарственных средств в больших гетерогенных группах пациентов в течение длительного периода [19, 20]. Такие исследования, помимо изучения сравнительной эффективности лекарственных средств, изучают безопасность отдельных лекарственных препаратов, являясь основной наукой по оценке терапевтического риска и эффективности мер по их минимизации, а также поддержания деятельности по управлению рисками [21]. Помимо этого, проведение данных исследований позволяет усовершенствовать тактику ведения больных, уменьшить летальность и частоту развития тяжёлых осложнений, что увеличивает фармакоэкономическую эффективность лечения [22, 23].

Широкую известность получил феномен повышения риска тромбозов (инфаркта миокарда, ишемического инсульта) при назначении селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, которые меньше, чем обычные противовоспалительные препараты повреждают слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки. Позднее стало известно, что в компании Merck к моменту вывода на рынок в 1999 г. препарата рофекоксиб были данные о повышенном сердечно-сосудистом риске. Завершённое в 2000 г. крупное исследование подтвердило протромботические эффекты рофекоксиба, однако эти данные не были должным образом проанализированы и оценены, и препарат продолжал широко использоваться до отзыва его с рынка в 2004 г. В ходе дальнейших исследований было выяснено, что неселективные противовоспалительные повышают риск тромбозов, однако об этом умалчивалось до момента отзыва препарата с рынка [24]. Пострегистрационные исследования имеют место быть и по сей день, и относится к их проведению следует соответственно.

Также не стоит забывать о важности оценки нежелательных явлений при проведении клинических исследований. Высокое качество исследований должно подтверждаться результатами контроля их соответствия требованиям законодательства, в том числе контролем соответствия требованиям правил надлежащей клинической практики. Любое клиническое исследование сопряжено с риском возникновения у субъектов нежелательных/серьёзных нежелательных явлений, к которым может относиться смерть или возникновение угрозы жизни пациентов, в том числе с необходимостью госпитализации [25].

Информация по данному вопросу с указанием возможной частоты возникновения явлений включается в ежегодный отчёт по безопасности разрабатываемого лекарственного средства и текст инструкции по применению. Своевременное информирование регуляторных органов, ЭК и локальных этических комитетов по этому вопросу будет являться залогом прозрачности проведения клинических исследований, соблюдения прав и безопасности субъектов КИ, что в свою очередь является основным критерием успешности и качества проведения исследования, поскольку будет отражена полная картина данных по безопасности конкретного зарегистрированного лекарственного средства [26].

Ошибки статистической обработки данных. Клинические исследования, выполненные в России, очень редко включаются в международные обзоры из-за качества планирования и статистической обработки. В нашей стране не готовят специалистов по биомедицинской статистике, что является потенциальной проблемой при условии, что в соответствии с правилами надлежащей клинической практики стандартной схемой считается привлечение в команду биостатистика и специалиста по базам данных [6].

Ключевой при разработке протокола и влияющей на результат клинического исследования является подготовка следующих разделов: рандомизация, обработка данных, методы анализа, список рандомизационных кодов, план проведения статистического анализа. Также на этапе разработки протокола важно определить основные и второстепенные показатели, измеряемые в ходе исследования, описание вида исследования (например, двойной слепой плацебо-контролируемый метод параллельных групп) и схематическое изображение методологии, процедур и стадий исследования, описание мер, позволяющих снизить влияние человеческого фактора (процедуры рандомизации и разослепления). Если мы говорим об оценке эффективности, то не стоит забывать о разработке раздела: методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей эффективности, для оценки безопасности применим следующий раздел: методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей безопасности. Если речь идёт о самом этапе статистической обработки

данных, то важно помнить, что должны быть прописаны в протоколе клинического исследования все методы статистической обработки данных, этапы, в том числе наличие/отсутствие промежуточного анализа, предполагаемое число испытуемых, применяемый уровень значимости, критерии прекращения испытания и процедуры регистрации отсутствующих, не анализируемых или фальсифицированных данных.

Также существенно влияют на исход клинического исследования выбранный для анализа исследуемой популяции метод формирования адекватной выборки, размер выборки и метод рандомизации.

Недостоверность результатов предыдущих клинических исследований. Результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) считаются наиболее надёжными научными доказательствами эффективности и безопасности препаратов. Процедура проведения клинических исследований регламентируется документами Good Clinical Practice и стандартом ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». Однако существует немало факторов, которые могут существенно повлиять на результаты научных исследований и на практические рекомендации [27].

Необходимость публикации любых результатов клинических исследований как положительных, так и отрицательных, является положительным опытом, потому что способствует получению, накоплению знаний о лекарственном препарате.

Если обратиться к зарубежным источникам, то картина складывается отнюдь не радужная. Согласно данным The Trials Tracker процент неопубликованных результатов КИ колеблется от 20,7 до 71,2 %. В случае неблагоприятных результатов исследования фармацевтические компании мало заинтересованы в их широкой огласке и обсуждении, но сокрытие результатов сказывается не только на безопасности пациентов, но и конечный результат систематических обзоров и мета-анализов страдает от того, что анализируемые в них данные потенциально не полные.

Ridker P и соавт. проанализировали 205 крупных РКИ в области кардиологии и показали, что если исследование поддерживалось некоммерческими организациями, то положительное заключение об эффекте препарата было сделано в 39 % случаев, если финансирование было смешанным — в 54 %, а при финансировании только коммерческими организациями — в 65 % [28]. В случае неблагоприятных результатов исследования фармацевтические компании мало заинтересованы в их широкой огласке и обсуждении. Результаты 31 % исследований антидепрессантов, зарегистрированных в FDA, так и не были опубликованы, включая почти все исследования с отрицательными или сомнительными результатами [29]. Кроме того, некоторые исследования с отрицательными результатами по данным экспертизы FDA публиковались с положительным заключением.

Из всего вышеперечисленного можно сделать вывод, что публикация результатов клинических исследований не только долг разработчика перед пациентами и участниками клинических исследований, но ещё и прямая обязанность перед государством, согласно статье 39 п. 6 Федерального закона об обращении ЛС фальсификация результатов клинических исследований лекарственных средств влечёт за собой ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации [30].

Заключение

В данной статье рассмотрены основные риски, сопряжённые с проведением клинических исследований лекарственных препаратов в Российской Федерации. Результаты обзора литературы указывают на важность изучения рисков клинических исследований для улучшения качества их проведения и

минимизацией ошибок в последующем при проведении исследований. Все вышеописанные факторы риска могут учитываться при составлении планов управления рисками по проектам клинических исследований. Реализация концепции работы с идентификацией рисков в план по управлению рисками обеспечивает выполнение действий и возможностей для повышения результативности клинических исследований на практике. В ходе проведения клинического исследования проводится контроль эффективности мер по снижению выявленных рисков, при выявлении новых рисков должна быть разработана новая версия плана.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие потенциального конфликта интересов в связи с данной работой.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Полозова Елизавета Александровна
Автор, ответственный за переписку

e-mail: lisapolozova1996@mail.ru

аспирант кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль

Polozova Elizaveta
Corresponding author

e-mail: lisapolozova1996@mail.ru

Postgraduate student, Department of Clinical Pharmacology, FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl

Литература / References

1. Хохлов А.Л., Рыска М., Кукес В.Г., и др. Современные подходы к проведению биоаналитических исследований при создании лекарственных препаратов / Под ред. А.Л. Хохлова. — Москва: 2018. — 244 с. [Hohlov AL, Ryska M, Kukes VG, et al. Sovremennye podhody k provedeniju bioanaliticheskikh issledovanij pri sozdanii lekarstvennyh preparatov. Ed by A.L. Hohlova. — Moscow; 2018. (In Russ).]
2. Стародубов В. И., и др. Оценка медицинских технологий: международный опыт / под ред. В.И. Стародубова и И.Н. Каграманяна. — Москва: Ассоц. междунар. фармацевтических производителей (AIPM), 2012. — 101 с. [Ocenka medicinskih tehnologij: mezhdunarodnyj opyt. Ed by VI Starodubova, IN Kagramaniana. Moscow: AIPM; 2012].
3. ГОСТ Р ИСО 31000-2010. Национальный стандарт Российской Федерации. Менеджмент риска. Методы оценки риска. — М.: Стандартинформ; 2012. [GOST R ISO 31000-2010. Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. Menedzhment riska. Metody ocenki riska. Moscow: Standartinform; 2012 (In Russ).]
4. Бурова Е.Д., Ходько С.В., Гущина С.В., и др. Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств // *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. — 2017. — Т.7. — №1. — С.25-32. [Burova ED, Khodko SV, Gushchina SV, et al. Risk management for quality assurance of preclinical research. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(1):25-32 (In Russ).]
5. ICH Q9. Quality Risk Management. ICH Harmonised Tripartite Guideline [Internet]. ICH. 2005. Доступно по: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf Ссылка активна на 25.03.2020.
6. Об утверждении Правил надлежащей клинической практики [Электронный ресурс]: решение Евразийского экономического союза от 3 ноября 2016 года №79. 2016. Режим доступа: [On approval Of the rules

of good clinical practice [Internet]: decision of the Eurasian economic Union of November 3, 2016 №79. (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456026110> Ссылка активна на 25.03.2020.

7. Комиссарова В.А. Новые подходы к обеспечению качества на фармацевтическом производстве // *Медицинская этика*. — 2019. — Т.8. — №1. — С.102-106. [Komissarova VA. New approaches to quality assurance in pharmaceutical production. *Medsinskaya Ethica [Medical Ethics]*. 2019;8(1):102-106. (In Russ).]
8. Промышленная фармация. Путь создания продукта: монография / Под ред. А.Л. Хохлова, Н.В. Пятигорской. — М.: Российская академия наук; 2019. [Promyshlennaja farmacija. Put' sozdaniya produkta: monografija / Ed by AL Hohlova, NV Pjatigorskoj. Moscow: Russian Academy of Sciences; 2019. (In Russ).]
9. Яичков И.И. Особенности исследований воспроизведенных лекарственных препаратов // *Медицинская этика*. — 2019. — Т.8. — №1. — С.84-101. [Yaichkov II. The features of researches of generic drugs. *Medsinskaya Ethica [Medical Ethics]*. 2019;8(1):84-101. (In Russ).]
10. Тенцова А.И., Терёшкина О.И., Самылина И.А., и др. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ // *Фармация*. — 2012. — №7. — С. 3-6. [Tencova AI, Terjoshkina OI, Samylina IA, et al. Sovremennye biofarmaceuticheskie aspekty vspomogatel'nyh veshhestv. *Farmacija*. 2012;(7):3-6 (In Russ).]
11. Теоретические и практические основы проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов: монография / А.Л. Хохлов, М. Рыска, В.Г. Кукес. — Москва — Ярославль — Прага: Фотолэйф; 2017. — 227 с. [Teoreticheskie i prakticheskie osnovy provedeniya issledovanij vosproizvedennyh lekarstvennyh preparatov: monografija / AL Hohlov, M Ryska, VG Kukes, et al. Moscow-Yaroslavl-Prague: Fotolajf; 2017. (In Russ).]
12. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К; 2013. — 244 с. [Rukovodstvo po provedeniju klinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja / Pod red. A.N. Mironova. Moscow: Grif i K; 2013. (In Russ).]

13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. N 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of April 24, 2018 N 186 «Ob utverzhdenii Konceptii prediktivnoj, preventivnoj i personalizirovannoj mediciny». (In Russ).] Доступно на: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662
14. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., и др. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2019. — Т.15. — №3. — С.393-406. [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, et al. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome p450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):393-406. (In Russ).] DOI:10.20996#1819-6446-2019-15-3-393-406
15. FDA (2017) Drug Label for Clopidogrel. Warning: Diminished Antiplatelet Effect in Patients with 2 Loss-of-Function Alleles of the CYP2C19 Gene.
16. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568–79. DOI: 10.1056/NEJMoa0706135
17. Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, et al. Identification of patients with variants in TPMT and dose reduction reduces hematologic events during thiopurine treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;149(4):907-17. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.002
18. PHARMGKB. CYP2C9 frequency table. Available from: https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2C9_frequency_table.xlsx.
19. Фармаконадзор / Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди; 2019. [Farmakonadzor. / Pod red. Kolbina AS, Zyryanova S K, Belousova DYU. Moscow: Izdatel'stvo OKI: Buki Vedi; 2019. (In Russ).]
20. Раков А.А., Хохлов А.Л., Федоров В.Н., и др. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных // *Качественная клиническая практика*. — 2003. — №2. — С.40-43. [Rakov AA, Hohlov AL, Fedorov VN, et al. Farmakojepidemiologiya hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u ambulatornyh bol'nyh. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003;(2):40-43. (In Russ).]
21. Биологические препараты. Терапевтические моноклональные антитела с позиции клинической фармакологии / Под ред. Колбина А.С. — СПб: ЦОП «Профессия»; 2019. [Biologicheskie preparaty. Terapevticheskie monoklonal'nye antitela s pozitsii klinicheskoi farmakologii / Ed by Kolbina AS. SPb: TsOP «Professiya»; 2019. (In Russ).]
22. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А. Фармакоэпидемиологическое исследование антигипертензивной терапии в пожилом возрасте. *Клиническая геронтология*. — 2003. — Т.9. — №7. — С.31-34. [Hohlov AL, Lisenkova LA. Farmakojepidemiologicheskoe issledovanie antigipertenzivnoj terapii v pozhilom vozraste. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2003;9(7):31-34. (In Russ).]
23. Лилеева Е.Г., Хохлов А.Л. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения и профилактики гипертонических кризов на догоспитальном этапе // *Качественная клиническая практика*. — 2006. — №1. — С.46-50. [Lileeva EG, Hohlov AL. Farmakojepidemiologicheskoe issledovanie lecheniya i profilaktiki gipertonicheskikh krizov na dogospital'nom jetape. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2006;(1):46-50. (In Russ).]
24. Levy R, Pillai L, Burnett B, et al. Efficacy and safety of flavocoxid compared with naproxen in subjects with osteoarthritis of the knee — a subset analysis. *Advances in Therapy*. 2010; 27(12):953-62. DOI: 10.1007/s12325-010-0083-9
25. Белялов Ф.И. Эффективность и безопасность лекарств: роль фармацевтической индустрии // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2015. — Т.11. — №4. — С.420-425. [Belyalov FI. Drugs efficiency and safety: the role of pharmaceutical industry. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(4):420-425. (In Russ).]
26. Культура безопасной лекарственной терапии / Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Игнатъев В.С., и др. — Ярославль: Ремдер; 2011. — 156 с. [Kul'tura bezopasnoj lekarstvennoj terapii. Hohlov AL, Javorskij AN, Ignat'ev VS, et al. Yaroslavl: Remder; 2011. (In Russ).]
27. Lo B, Field MJ, et al. Institute of Medicine. Conflict of interest in medical research, education, and practice. Washington. D.C.: The national academies press; 2009.
28. Ridker PM, Torres J. Reported Outcomes in Major Cardiovascular Clinical Trials Funded by For-Profit and Not-for-Profit Organizations: 2000-2005. *JAMA*. 2006;295(19):2270-4. DOI: 10.1001/jama.295.19.2270
29. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. *N Engl J Med*. 2008;358(3):252-60. DOI: 10.1056/NEJMsa065779
30. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ. [Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv [Internet]: Federal law No. 61-FZ of 12.04.2010. (In Russ).] Доступно по: www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ Ссылка активна на 25.03.2020.