

Мониторинг клинического исследования

И.С. Фирсов, О.И. Мохов
г. Москва

*Мониторинг (monitoring) – процесс контроля за ходом клинического исследования, призванный гарантировать, то что оно проводится, документируется и информация о нем передается в соответствующие инстанции согласно Протоколу, правилам GCP, стандартным операционным процедурам и требованиям официальных инстанций. Лицо, назначенное спонсором исследования и отвечающее за мониторинг исследования, называется **монитором**. Монитор является основным связующим звеном между спонсором и исследователем.*

Проведение клинического исследования - сложный процесс, подразумевающий помимо участия пациента - субъекта исследования, и взаимодействие других сторон: спонсора, исследователя, контрактно-исследовательских организаций и курьерских служб. Как организовать их взаимодействие, провести исследование в соответствии с существующими правилами, точно и в срок? По-видимому, необходимы координация и контроль за процессом выполнения принятых решений. Вот таким ответственным лицом и является монитор исследования.

Обязанности монитора по контролю за проведением клинического исследования описываются в правилах GCP, должностных инструкциях, стандартных операционных процедурах и в Планах Мониторинга, который составляется по каждому проекту отдельно. Спонсор определяет, кто будет мониторить исследование (сотрудник спонсора, контрактно-исследовательская организация (Contract Research Organization, CRO) или независимый монитор). Число мониторов также определяется спонсором, но если мониторирование проекта поручается контрактно-исследовательской организации, то, естественно, менеджер CRO определяет, кто будет заниматься конкретным проектом. В любом случае должно быть обеспечено тщательное и своевременное мониторирование всех исследовательских центров. Число мониторов, необходимое для мониторирования проекта, зависит от сложности исследования, числа и расположения центров, числа испытуемых. Мониторы должны иметь соответствующую подготовку для адекватного мониторирования исследования.

Как следует из определения, данного в правилах GCP, - монитор является основным связующим звеном между спонсором и исследователем. В реальной жизни, особенно в России, деятельность монитора не ограничивается только контактами со спонсором и исследователем. Ему необходимо контактировать фактически со всеми участниками исследования и часто выступать в качестве менеджера проекта. И хотя монитор практически никогда не видит субъектов исследования (за исключением особых случаев, например при обучении исследователя методики введения препарата), именно контроль за соблюдением прав и защита благополучия пациентов, принимающих участие в исследовании, являются задачей номер один для монитора исследования.

В соответствии с последовательным развитием любого клинического проекта в работе монитора также

можно выделить несколько основных этапов работы: до начала клинической части исследования, в ходе исследования и после завершения клинической части исследования.

Быть или не быть... или немного о процедуре принятия решения о проведении исследования. Знакомый вопрос. И именно на него отвечает монитор при запросе о возможности проведения исследования в стране. Сразу же оговоримся, процедуры принятия подобного решения отличаются в различных фармацевтических компаниях и контрактно-исследовательских организациях. В зависимости от этого вовлекается различный персонал спонсора или CRO. Окончательное решение зависит от многих факторов и принимается высшим менеджментом спонсора / CRO, но, как правило, именно монитор проводит предварительную оценку Протокола исследования и потенциальных исследовательских подразделений (центров) на предмет возможности выполнения исследования. При изучении Протокола обращается внимание на следующие вопросы.

- **Исследуемая популяция.** Какую категорию пациентов предполагается исследовать, нозологическая форма заболевания, критерии включения и исключения, число пациентов и планируемые темпы включения пациентов в исследования (темпы набора пациентов). Большим преимуществом России для размещения здесь проектов как раз и является большая популяция пациентов с различными нозологическими формами, поэтому в большинстве случаев на эти вопросы легко дать утвердительный ответ. Да, такие пациенты есть в достаточном количестве для выполнения исследования, но иногда, вследствие отсутствия официальной статистики или отличий в методах обследования пациентов (например, отсутствие микробиологического подтверждения какой-либо патологии) вопрос требует более детального изучения или даже служит ограничением для размещения проекта в стране.

- Этические аспекты проведения исследования. Именно монитор при изучении только что полученного Протокола проводит его предварительную «этическую экспертизу»: как соотносятся предлагаемые методы лечения и обследований с общепринятыми этическими нормами и существующей медицинской практикой. Конечно же, для того чтобы оценить последнее, ему необходима помощь специалиста в предлагаемой терапевтической области, который может одновременно являться и потенциальным исследователем. Какая терапия уже существует для данных пациентов? Насколько этично предлагать пациентам исследуемую схему терапии, методы обследования? Насколько они сопоставимы с существующими схемами лечения? Вот очень короткий перечень вопросов, на которые необходимо получить ответ.

- Предполагаемые специальные методы обследования, хранения и применения исследуемого препарата. Использование центральной лаборатории и соответственно временные сроки доставки биологических образцов, потенциальные проблемы с таможней.

Значительная часть работы монитора проходит за «кадром», еще до первого контакта (Initial Contact) с потенциальным исследователем(-ми), когда он должен оценить число подходящих клинических центров и квалифицированных исследователей, их желание участвовать в проекте, число потенциальных пациентов в каждом из центров, технические возможности центров: возможность проведения обследований предусмотренных Протоколом (от определения электролитов крови до выполнения компьютерной томографии), наличия надежной связи, специального оборудования (например, морозильной камеры на -80°C) и возможности своевременной доставки биологических образцов в центральную лабораторию, если предусмотрено ее использование.

После анализа Протокола исследования и при положительной оценке возможности его выполнения локальный офис принимает решение о предполагаемом числе центров и темпах набора пациентов. Заявка/подтверждение отправляется в штаб-квартиру спонсора/CRO. К сожалению, на этом этапе никто не может гарантировать, что исследование будет размещено в стране или тем более в вашем центре. Поэтому следует быть терпеливыми и снисходительными к звонкам из знакомых или малознакомых компаний с просьбой рассказать о своем центре и возможности проведения исследования X. Это значит, что Ваш центр пользуется хорошей репутацией, Вы известны в этой области медицины и рано или поздно какой-либо контакт получит плодотворное развитие в виде интересной, взаимовыгодной научной работы.

Выбор исследовательского центра. Штаб-квартира принимает решение о размещении исследования в стране. Назначается монитор исследования. Формируется заключительный список центров, определяется число пациентов, которое должно/может быть включено в каждом из центров. Если у компании не было предварительного опыта работы с определенным центром, то

проводится дополнительный Визит выбора центра (Site Selection Visit). Этот визит может проводиться и независимо от предыдущего опыта работы, для проверки и обсуждения требований конкретного Протокола и соблюдения стандартных операционных процедур (СОП) компании. Многие вопросы, уже обсуждаемые в ходе Первого контакта (Initial Contact), могут повторяться вновь, более подробно, кроме того, большее внимание уделяется вопросам GCP, локальным Этическим комитетам, исследовательской команде, техническим аспектам и логистике проведения исследования. Собираются документы и информация, необходимые для подачи материалов исследования в официальные инстанции. На этом этапе собираются научные биографии Главных исследователей (желательно и со-исследователей), точное название и адрес центра и его клинических баз, где предполагается проведение исследования. На основании результатов, полученных в ходе визита, принимается окончательное решение об участии центра в проекте. Готовится файл с материалами исследования, который передается в официальные инстанции для их экспертизы и получения одобрения на проведение исследования.

Инициация исследовательского центра. После получения одобрения исследования официальными инстанциями и Этическим комитетом, проведения стартового совещания (в организации и работе которого монитор исследования также принимает самое непосредственное участие) и передачи в центр всех необходимых для начала исследования материалов и документов проводится Визит инициации центра (Site Initiation Visit). Этот визит проводится с целью проверки того, что исследовательское подразделение располагает всем необходимым для начала исследования, а сами исследователи готовы к набору пациентов в соответствии с Протоколом. Время проведения - до включения первого пациента, максимально приближен к непосредственному началу исследования. В ходе встречи еще раз обсуждается Протокол исследования, его основные положения и наиболее сложные и ответственные процедуры, отдельно рассматриваются вопросы, которые до этого момента были неясными (например, вопросы, оставшиеся нерешенными после стартового совещания). Критерии включения и исключения пациентов, календарный план обследования, режим дозирования исследуемого препарата, критерии оценки эффективности - вопросы для обсуждения в ходе проведения данного визита.

Монитор должен проверить наличие и срок годности исследуемого препарата; бывают ситуации, когда к моменту начала исследования срок годности препарата составляет всего несколько месяцев. Желательно заранее решить этот вопрос — или получить подтверждение о продлении срока годности препарата или заказать и получить новую партию препарата. Условия хранения, процедуры приготовления и назначения препарата, режимы дозирования. Обсуждаются процедуры документирования обращения с исследуемым препаратом и процедуры рандомизации. От правильности выполнения рандомизации не только зависит, будут ли приняты к анализу данные конкретного пациента, но

даже один неправильно рандомизированный пациент может повлиять на все результаты, полученные в центре, а иногда и на анализ данных всего исследования.

Процедура получения Информированного согласия. Подчеркиваются важность и непереносимое условие того, что Информированное согласие должно быть получено у всех пациентов до начала любой процедуры, предусмотренной исследованием. Кроме того, всегда должны обсуждаться вопросы, связанные с контролем безопасности исследуемой терапии: процедуры наблюдения и сообщения о Нежелательных явлениях (НЯ), особенно все, что связано с регистрацией и сообщением о Серьезных нежелательных явлениях (СНЯ). Относительно СНЯ рекомендуется рассмотреть критерии СНЯ, выяснив, с какого момента исследования следует сообщать о СНЯ (например, с момента подписания пациентом информированного согласия (ИС) или с момента получения пациентом первой дозы исследуемого препарата), контактную информацию и временные рамки сообщения о СНЯ. Обращается внимание на уже известные побочные эффекты исследуемой терапии.

Обсуждаются вопросы, связанные с лабораторными методами обследования, начиная с банального забора крови с использованием предусмотренных лабораторных наборов, правил их маркировки, упаковки, интерпретации данных и процедуры документирования проведенного анализа полученных данных (другими словами, исследователь после получения лабораторных данных должен оценить их клиническую значимость и поставить дату и подпись на бланке анализа). Взаимодействие с курьерскими службами: контактная информация, правила заказа курьера, оформление сопроводительной документации. Центр должен располагать достаточным количеством лабораторных наборов не только для скрининга, но и для последующих визитов. Чтобы не возникла ситуация, когда пациент во время визита должен сдать анализ крови, согласно протокола, а в лаборатории нет инструментов для взятия анализа или его транспортировки. В таких случаях ответственность лежит и на исследователе (не заказал/ не предусмотрел) и на мониторе (не проверил).

И для исследователя и для монитора крайне важно достичь до начала исследования взаимопонимания относительно требований, предъявляемых к первичной медицинской документации (source documents): какая информация должна содержаться в первичной медицинской документации, что к ней будет относиться (история болезни, амбулаторная карта, рентгеновские снимки, анкеты и т.д.), какие разделы Индивидуальной регистрационной карты (ИРК) могут рассматриваться в качестве первоисточника.

Монитор должен проверить Файл исследователя и убедиться, что все необходимые к данному моменту документы присутствуют. Понятно, что многие документы могут и должны заполняться уже в ходе исследования, но и в этом случае следует убедиться, что исследователь располагает соответствующими формами/ бланками для заполнения. Очень неудобно, и это не рекомендуется, заполнять документацию, связанную с исследованием, ретроспективно. Поэтому лучше с са-

мого начала обеспечить центр всеми формами для заполнения, в том числе и достаточным количеством Индивидуальных регистрационных карт.

Контракт с исследовательским центром может находиться в отдельном файле, например у руководителя клиники, но к моменту Инициации исследования финансовые вопросы должны быть урегулированы.

При обсуждении предстоящей работы желательно «смоделировать» действия исследовательской команды в случае внештатных ситуаций, например при отключении в клинике электричества или телефонных линий. Исследователи должны прогнозировать свою работу и соответственно график лечения пациентов, включаемых в исследование.

Исследователей следует ознакомить с процедурами мониторинга, графиком визитов и возможности проведения аудита и/или инспекции исследовательского центра. Хорошо сразу обсудить и вопросы архивирования материалов исследования.

Собственно в ходе данной встречи проверяется наличие необходимых документов и материалов и обсуждается еще раз весь план предстоящей работы с особым акцентом на ближайшие процедуры исследования: скрининг пациентов, рандомизация, назначение первой дозы препарата. Уточняется контактная информация и согласовывается дата следующего визита, как правило, после включения первого пациента.

Мониторинг клинического этапа исследования. Для выполнения своих служебных обязанностей по организации и контролю за клиническим исследованием монитор находится в постоянном контакте с исследователем по телефону, электронной почте, факсу и с использованием обычной корреспонденции. Кроме того, он должен периодически посещать исследовательские подразделения для проверки на месте документации исследования и решения проблем, связанных с исследованием. Периодичность визитов монитора зависит от внутренних процедур компании, сложности исследования и ИРК, числа включенных в исследование пациентов. В среднем монитор посещает центр один раз в 4-6 нед., но кратность визитов может быть и более частой, например в начале и при завершении исследования, при закрытии базы данных для проведения статистического анализа; в случае, если требуется очень быстро ответить на вопросы (Queries), а исследователь не может на них ответить самостоятельно.

Первый визит рекомендуется провести сразу же после включения первого пациента. Данное правило записано в СОП многих фармацевтических компаний и CRO. Это конечно же обоснованно — максимальное количество ошибок происходит при включении первых пациентов. Никто из нас не совершенен и все учатся — и исследователь, и монитор, и спонсор. Зачастую недоработки Протокола или ИРК выявляются только с началом практической работы. Иногда планом мониторинга предусматриваются последовательные посещения центра после включения первых трех пациентов. Конечно же, чем чаще монитор приезжает в центр, тем лучше, но следует помнить, что работа монитора строго регламентирована и он иногда не может приехать в центр в силу объективных обстоятельств.

Прежде чем ехать в центр, который может быть расположен за несколько тысяч километров от офиса монитора, монитор должен подготовиться в визиту: проанализировать текущий статус исследования в целом и в конкретном центре, ответить на вопросы, связанные с данным центром, и, если какие-то вопросы могут быть разрешены только в ходе визита, то составить их список. Проверить файл исследования, отметить, какие недостающие документы следует заполнить/забрать в центре или наоборот — доставить в центр. Если были какие-то заявки относительно лабораторных наборов или других клинических материалов, выполнить их или взять небольшое количество с собой — зачастую наиболее надежный и эффективный способ доставки, но отнюдь не строго рекомендуемый. В целом, это — типичная командировка, к которой стоит хорошо подготовиться и, конечно же, договориться о месте и времени встречи с исследователем заранее (недели за две, с подтверждающим звонком накануне).

Визит в центр можно начать с обсуждения наиболее острых проблем и статуса исследования с последующим переходом к проверке Файла исследователя и ИРК.

Спонсор всегда заинтересован провести исследование как можно быстрее и качественно. Статус исследования (число пациентов на различных этапах исследования) отслеживается и передается монитором спонсору на постоянной основе.

Оценивается число скринированных, включенных (рандомизированных) в исследование, полностью завершивших исследование, число досрочно выбывших субъектов исследования и число продолжающих исследование. Оценивается число зарегистрированных СНЯ. По требованию спонсора статус может оцениваться более подробно, например, число пациентов, прошедших определенный визит, число пациентов, у которых наблюдается «ответ» (положительный эффект) на исследуемую терапию и характеристика «ответа» (полный, частичный, отсутствие эффекта) и т.д.

Если центр отстает в темпах набора пациентов, необходимо разобраться, в чем причина: исследователь «не мотивирован», появилось конкурентное исследование, произошли изменения в исследовательской команде, административные причины и т.д. Даже если явной причины нет, тем не менее число включенных пациентов — один из основополагающих критериев работы центра. В этом случае необходимо обсудить возможные способы повышения темпов набора. Протокол исследования не будет считаться выполненным, если не будет набрано заранее рассчитанное количество пациентов, отвечающих требованиям Протокола, необходимое для получения статистически достоверных данных об эффективности и безопасности исследуемой терапии. При этом монитор не является пассивным статистом, а является активным игроком, менеджером, который должен помочь исследователю разобраться с проблемой и помочь ее решить.

Желательно соблюдать преемственность между визитами, т.е. фиксировать решение проблем, возникших / обсуждаемых во время предыдущего визита.

Конечно же, количество не должно оказывать отрицательное влияние на качество. Строгое следование

Протоколу исследования, соблюдение международно-принятых правил исследований ICH GCP, Хельсинкской декларации, а также требований официальных инстанций — те требования, которые следует неукоснительно соблюдать, для того чтобы получить достоверные данные, признанные международной научной общест-венностью.

Монитор исследования должен оценить *соблюдение исследователями Протокола исследования*. Оценка соблюдения Протокола исследования включает в себя (но не ограничивает) проверку:

- критериев включения / исключения субъектов исследования;
- графика и полноты методов обследований, предусмотренных Протоколом;
- процедуры рандомизации, если таковая применялась;
- процедур хранения, подготовки и назначения исследуемого препарата(ов);
- критериев эффективности;
- критериев безопасности;
- сопутствующей терапии (соотносится с критериями исключения).

Вот эти параметры оценивает монитор при проверке медицинской документации каждого пациента и Файла исследователя. Сама проверка медицинской документации обычно начинается с проверки Идентификационного списка пациентов. Этот список служит для подтверждения того, какая ИРК соответствует определенному набору первичной медицинской документации. При проведении исследований встречаются отклонения от Протокола (например, смещение даты обследования), но желательно, чтобы они были одобрены спонсором заранее. Если отклонения или нарушения Протокола обнаруживает монитор, он должен их документировать, обсудить с исследователем и передать информацию спонсору. Если нарушения очень грубые, об этом сообщается немедленно.

Значительную часть времени у монитора при работе в центре занимает *процедура верификации данных* (Source Document Verification). Данная процедура довольно проста — необходимо убедиться в том, что все сведения, занесенные в ИРК, подтверждаются данными из первичной медицинской документации. Есть одно общепризнанное правило при проведении клинических исследований: «Что не задокументировано — то не существует». Насколько тщательно должны проверяться ИРК, определяется Планом мониторинга, в настоящее время обычно производится 100% верификация данных. Для того чтобы визит монитора прошел наиболее эффективно, исследователь должен заполнить все возможные карты и соответствующие разделы/страницы в них к моменту встречи с монитором. Факт проверки определенных ИРК и их разделов фиксируется монитором в специальных формах, которые затем прилагаются к отчету монитора о визите в центр. Обнаруженные ошибки и недочеты при заполнении ИРК фиксируются, для этого также может применяться специальная форма, но значительное количество замечаний обычно устраняется в ходе визита (например, неправильная дата, назначение сопутствующей терапии ис-

правляется на правильную и т.д.). Таким образом оценивается полнота переноса данных в ИРК и их точность. Особое внимание уделяется данным, связанным с оценкой «основных переменных интереса» / критериев эффективности. Процедура верификации данных очень важна – ведь именно сведения из ИРК в конечном итоге вносятся в электронную базу данных для их статистической обработки и конечной оценки эффективности и безопасности исследуемой терапии. Эта процедура, также как и проверка соблюдения Протокола, предназначена для получения в конечном итоге достоверных результатов исследования.

Проверка подписанных Информированных Согласий (ИС) осуществляется всегда у всех пациентов, включенных в исследование:

- информированное согласие должно быть получено у всех пациентов, включенных в исследование;
- информированное согласие должно быть получено до начала проведения процедур/обследований, связанных с исследованием;
- должна использоваться последняя из одобренных Этическим комитетом версия ИС. При длительных исследованиях и внесении изменений в ИС (например, новая информация о препарате или изменении графика обследований), пациентам предоставляется данная информация и предлагается вновь дать согласие на продолжение исследования с подписанием новой версии ИС;
- ИС должно быть подписано и **датировано** самим пациентом;
- ИС может быть получено только тем исследователем из состава исследовательской команды, у которого имеются полномочия, определенные Главным исследователем, что подтверждается записью в Журнале распределения обязанностей и полномочий в Исследовательском центре (Study Staff Responsibility / Signature Log);
- если форма ИС предусматривает обязательную подпись свидетеля, это должно быть сделано;
- пациенту должен быть выдан экземпляр (некоторые компании требуют копию) подписанного ИС;
- в истории болезни (амбулаторной карте) должен быть отмечен факт получения ИС.

Вопросы связанные с безопасностью исследуемой терапии проверяются, насколько полно и точно отображена в ИРК информация о Нежелательных явлениях (НЯ) и особенно о СНЯ. В последнем случае монитор должен не только проверить документацию об уже зарегистрированных СНЯ, но и проверить, не пропустил ли исследователь какое-либо СНЯ, например правильно ли он интерпретировал какое-либо событие в течение заболевания пациента. Возможны ситуации, когда исследователи «недооценивают» НЯ и в процессе визита монитора; бывает, что уже на этапе анализа данных то или иное НЯ оценивается как Серьезное нежелательное явление.

В соответствии с правилами GCP спонсор сообщает обо всех зарегистрированных в мире СНЯ, развившихся при применении исследуемого препарата. Данная информация в виде специальных отчетов передается исследователю. Он должен с ней ознакомиться,

передать в Локальный этический комитет и копию отчета хранить в файле исследователя.

Проверка обращения с исследуемым препаратом. Проверка условий хранения и отчетности об исследуемом препарате, является важным элементом мониторинга. От соблюдения данных условий напрямую зависит безопасность испытуемых. Представьте себе, что холодильник, в котором хранился исследуемый препарат, был по чьей либо халатности разморожен, а затем снова включен, и никто не узнал об этом. Пациентам может быть введена неэффективная, а может быть и токсичная субстанция. Обязанность исследователя - хранить препарат в месте ограниченного доступа, в строгом соответствии с предписаниями Протокола исследования. Исследователь должен документировать обращение исследуемого препарата, с какой целью используется несколько форм, отличающихся в разных исследованиях по дизайну, но похожих по сути:

- расписки о получении препарата;
- журналы выдачи/возврата препарата пациентам;
- журналы назначения препарата;
- акты об уничтожении препарата или передаче спонсору.

Кроме того, исследователь должен хранить всю сопутствующую корреспонденцию связанную с препаратом, так же как и соответствующие авианакладные, счета.

Монитор должен проверить:

- условия хранения препарата;
- учетную документацию;
- соответствие назначения препарата рандомизационному номеру пациента;
- наличие достаточного количества препарата и его срок годности;
- сохранность конвертов с кодами об исследуемой терапии, если таковые используются в исследовании.

Проверка файла исследователя. Проверяется наличие и заполнение соответствующих документов, наличие их действующих версий:

- соглашение о конфиденциальности;
- форма FDA1572 (если необходимо);
- научные биографии Главного исследователя и соисследователей;
- сертификаты исследователей на медицинскую деятельность;
- одобренная Этическим комитетом форма ИС;
- одобрение исследования Этическим комитетом;
- список членов Этического комитета;
- одобрение Этическим комитетом дополнений к Протоколу (если необходимо);
- одобрение исследования МЗ РФ;
- страховой полис для субъектов исследования;
- письмо исследователям о компенсации;
- подписанный Протокол исследования и все дополнения к нему;
- брошюра исследователя;
- значения нормальных лабораторных показателей;
- сертификат лаборатории;
- журнал скринированных/включенных пациентов;

- идентификационный список субъектов исследования;
- журнал распределения препарата;
- журнал образцов подписей исследователей;
- журнал распределения обязанностей и полномочий в исследовательском центре;
- журнал посещений исследовательского подразделения;
- отчеты о СНЯ;
- корреспонденция.

Обращается внимание на изменение в составе исследовательской команды, если таковые произошли с момента предыдущего визита, проверяются наличие соответствующих документов (научной биографии, внесение изменений в Журналы образцов подписей исследователей и распределения обязанностей и полномочий в исследовательском центре); переписке исследователя с Локальным этическим Комитетом.

Кроме того, обсуждаются изменения в задействованных лабораторных службах, так же как и потребность центра в каких либо расходных материалах.

Факт посещения центра документируется в Журнале посещений исследовательского подразделения (Visitor Log).

После посещения центра монитор исследования пишет отчет о выполненном визите и проделанной работе, в котором указываются зафиксированные отклонения от Протокола и другие значимые «находки». Сами формы отчета также отличаются по дизайну в различных компаниях, но схожи по содержанию. Отчет монитора проверяется его непосредственным менеджером и отправляется спонсору. На основании данных отчетов осуществляется динамический контроль за ходом исследования и решением возникающих проблем. Правилom хорошего тона, а зачастую это определено и СОП, является составление письма Исследователю относительно результатов визита и списком вопросов, требующих разрешения.

Мониторинг исследования после завершения его клинической части. Завершение исследования. После завершения клинической части исследования начинается сбор всех оставшихся в центре ИРК и разрешению всех вопросов по данным (Queries), закрытию базы данным, для дальнейшего статистического анализа данных. Это «горячая пора» и для исследователей, и для мониторов. Ответы на вопросы требуются в тот же день, немедленно.

Поэтому необходимо быть к этому готовым и соответственно спланировать свою деятельность и работу коллектива. Наступает долгожданный день, когда спонсор сообщает, что теперь можно заняться приготовлениями к закрытию исследования. Период закрытия исследования может продолжаться от нескольких недель до месяцев. В конце этого периода исследовательский центр посетит монитор, чтобы выполнить так называемый Close-out Visit, т.е. завершающий визит, который, в свою очередь, может занять даже более одного дня. Фактически необходимо проверить всю наработанную документацию и разобраться со всеми оставшимися клиническими материалами.

Задачи, стоящие перед монитором в ходе данного визита:

- проверить основную документацию исследования (Файл исследователя);
- провести учет препарата и расходных материалов;
- обеспечить уничтожение или возврат неиспользованного исследуемого препарата и пустых флаконов/упаковок от него;
- проверить целостность и вернуть спонсору конверты с кодами исследуемой терапии (если они применялись);
- обсудить с исследователем дальнейшее хранение документов по исследованию (архивирование), возможность проведения инспекции и порядок последующих публикаций.

После выполнения данного визита монитор составляет соответствующий отчет и направляет заключительное письмо исследователю.

Заключение. Как видите, только перечисление формальных обязанностей монитора и процедур мониторинга заняло не одну страницу. Жизнь гораздо разнообразнее. Каждое исследование в зависимости от терапевтической области, фазы, имеет свои особенности, об этих практических аспектах проведения различного типа исследований разговор будет продолжен в следующих статьях.

Abstract

Monitoring means to oversee or supervise a study, which is exactly what the project team does during the course of a clinical trial. Monitoring comprises a group of critical tasks that enable to evaluate the progress and quality of a clinical study, and to assure subject safety.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алицева Н.Г. Инициативный отчет о побочных реакциях лекарственных средств // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18). С. 27-30.
2. Асецкая И.Л. Изыскание и разработка новых лекарственных средств // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18). С.4-11.
3. Зубков В.В. Неблагоприятные реакции лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2001, №1. С. 52-60.
4. Леонова М.В., Асецкая И.Л. Разработка Протокола и индивидуальной регистрационной карты исследования // Качественная клиническая практика. 2001, №2. С. 14-17.
5. Малышева Е.А., Мохов О.И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2002, №1. С. 6-13.
6. Мохов О.И. Объективизация достоверности при планировании и оценке результатов клинических исследований // Качественная клиническая практика. 2001, №2. С.19-25
7. Мохов О.И., Белоусов Д.Ю. Методология планирования клинических исследований // Качественная клиническая практика. 2001, №1. С. 8-20.
8. Мохов О.И., Яковлев С.В., Белоусов Ю.Б., Фомина И.П., Буданов С.В., Деревянко И.И. Руководство по клиническим испытаниям III-IV фаз современных фторхинолонов. М.: Растерс, 1998.
9. Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (утверждено Минздравом России от 29 декабря 1998 г.).
10. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под ред. Ю.Б. Белоусова. М., 2000.
11. Сообщения о неблагоприятных реакциях: Что и как сообщать. Безопасность лекарств. Экспресс-информация. Бюллетень №1. 1998.
12. Сторожак Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Малышева Е.А. Создание и деятельность этических комитетов // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18). С. 18-22.