

Особенности ведения первичной медицинской документации в клинических исследованиях на здоровых добровольцах

Фитилёв С.Б., Шкрёбнёва И.И., Возжаев А.В.

Кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАО УВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме. Данная статья посвящена важному аспекту методологии проведения клинических исследований — первичной медицинской документации. В исследованиях ранних фаз, когда решается судьба нового препарата, процедурам обращения с первичной документацией всегда уделяется особое внимание. Исходя из практического опыта работы в клинических исследованиях первой фазы на здоровых добровольцах, авторы рассматривают вопросы разработки и использования специальных форм (шаблонов) первичной медицинской документации при ведении добровольцев, более подробно останавливаясь на структуре данных форм с учётом специфики популяции и процедур исследований ранних фаз. По мнению авторов, подход к ведению первичной медицинской документации с использованием надлежащим образом разработанных шаблонов имеет ряд бесспорных преимуществ и способствует повышению качества проведения клинических исследований.

Ключевые слова: клинические исследования, здоровые добровольцы, первичная медицинская документация, специальные формы (шаблоны)

Specific aspects of source medical documents in clinical studies on healthy volunteers

Fitilev S.B., Shkrebniova I.I., Vozzhaev A.V.

Department of general and clinical pharmacology, Medical Institute, FGAO UVO «RUDN University», Russian Federation, Moscow

Abstract. This article covers important aspect of methodology of clinical trials — source medical documents. Special attention is always paid to source medical records in phase 1 trials when the future of novel medicinal product is at stake. Authors discuss some issues of development and application of trial-specific forms as part of source medical documentation on the basis of practical experience in conducting phase 1 studies on healthy volunteers. Primary focus is on the structure and content of these forms with respect to specific procedures and study population in early phase research. Authors believe that implementation of trial-specific forms improves the quality of clinical trials.

Keywords: clinical trials, healthy volunteers, source medical documents, trial-specific forms

Автор, ответственный за переписку:

Возжаев Александр Владимирович — доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН, г. Москва; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 (с пометкой «Медицинский институт. Кафедра общей и клинической фармакологии»); e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com.

В соответствии с ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (пп. 1.41, 1.42) первичной документацией (source documents) считаются «исходные документы, данные и записи», в которых фиксируются первичные данные (source data), позволяющие «воссоздать ход клинического исследования и оценить его» [1]. Понятие «первичная документация» включает широкий диапазон носителей информации, выходящий далеко за пределы основных медицинских документов — истории болезни и ам-

булаторной карты, однако именно в этих документах содержится 90% ключевой информации о субъектах клинических исследований (КИ). Существенные отклонения от правил ведения первичной медицинской документации ставят под сомнение не только качество, но и в ряде случаев — правомочность проведённого КИ [2].

Первая фаза клинических испытаний — один из ключевых этапов разработки нового лекарственного препарата [3], что объясняет, почему в таких иссле-

дованиях предъявляются особо жёсткие требования к проведению процедур исследования, качеству получаемых данных и их отражению в первичной документации.

В подавляющем большинстве КИ ранних фаз на здоровых добровольцах предполагается 2 этапа — амбулаторный и стационарный. Соответственно возникает необходимость использовать в качестве первичной медицинской документации как амбулаторные, так и стационарные карты. Формы амбулаторной и стационарной карт утверждены Министерством здравоохранения РФ [5, 6] и имеют определённые требования к порядку их заполнения, которые по определению не должны нарушаться. Участие здорового добровольца в КИ в достаточной степени усложняет и дополняет общепринятые стандарты ведения подобной документации, так как определённая часть информации, получаемой в ходе КИ, является специфической для конкретного протокола и не используется в рутинной медицинской практике.

Из опыта КИ известно, что в ряде случаев некоторые исследователи предпочитают использовать в качестве первичных медицинских документов специальные формы (шаблоны), разработанные для конкретного исследования (trial-specific forms). Исторически данный подход часто воспринимался аудиторией профессионалов неоднозначно и имел своих сторонников и противников. Однако применительно к КИ ранних фаз в настоящее время дискуссия по данному вопросу практически прекращена и ведение первичной медицинской документации с использованием шаблонов представляется наиболее оптимальным решением. Аргументами в пользу такой практики являются требования ICH GCP к разборчивости и читабельности текста, снижение вероятности потери информации, обеспечение чёткой логистики процедур исследования, необходимость фиксации данных немедицинского характера.

Основываясь на собственном опыте, а также опыте общения с международными аудиторскими компаниями, авторы попытались предложить методические подходы к разработке и использованию шаблонов первичной медицинской документации в практике КИ ранних фаз с участием здоровых добровольцев.

Специальные формы (шаблоны) при проведении КИ — это информационный каркас исследования согласно требованиям и дизайну протокола, состоящий из повизитных модулей, ассимилированных в структуру рутинного медицинского документа.

Шаблоны призваны фиксировать внимание исследователей не только на общепринятых для медицинской практики процедурах обследования и наблюдения, но и на специфических для КИ ранних фаз вопросах, предписанных протоколом и изложенных в хронологической последовательности.

Структура специальных форм (шаблонов) при проведении КИ

Специальные формы (шаблоны) должны в обязательном порядке содержать все анамнестические, физикальные, диагностические и лабораторные данные в строгом соответствии со сложившейся медицинской практикой, и, как минимум, следующую информацию:

1. trial-specific данные:

- номер и версию протокола КИ;
- номер сайта;
- номер и дату версии шаблона (*располагаются, как правило, в верхнем колонтитуле на всех листах амбулаторной/стационарной карты*).

2. данные о добровольце:

- демографические данные, позволяющие его идентифицировать;
- описание процесса получения информированного согласия;
- присвоение скринингового номера;
- присвоение индивидуального идентификационного кода пациента (ИИКП) и выдача полиса обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в КИ лекарственного средства (с указанием названия страховой компании), карточки участника исследования с указанием версии (если предусмотрено протоколом);
- медицинский анамнез;
- лекарственный анамнез;
- аллергологический анамнез;
- факт и дату окончания участия в предыдущем клиническом исследовании;
- отношение к донорству;
- отношение к алкоголю и статус курения;
- факт злоупотребления лекарственными препаратами в анамнезе;
- приём ксантинсодержащих продуктов;
- наличие/отсутствие особенностей питания (вегетарианство, неупотребление свинины, молочных продуктов и т.п.);
- данные относительно репродуктивной функции;
- способы контрацепции и факт получения согласия на использование адекватных мер по предупреждению беременности у женщин-участниц исследования и у половых партнёров мужчин-участников исследования.

3. данные физикального осмотра:

- рост, масса тела, индекс массы тела (с учётом возможных требований протокола, например, масса тела измеряется сразу после опорожнения мочевого пузыря, без верхней одежды и обуви);

- показатели жизненно важных функций, порядок измерения которых предписываются протоколом (*в положении сидя/лёжа/стоя; через 2/5/10 минут отдыха; измерение температуры в подмышечной области/в ротовой полости/в слуховом проходе и т.п.*);
- данные осмотра по органам и системам (в этом разделе, помимо традиционного, рутинного осмотра, должны учитываться требования конкретного протокола);
- интерпретация полученных результатов (норма/клинически незначимо/клинически значимо).

4. данные инструментальных и лабораторных методов исследования, в т.ч. результаты тестов на беременность (для женщин), на содержание наркотических и психотропных веществ, никотина (если требуется) и алкоголя, интерпретация их клинической значимости

5. диагноз.

6. анализ критериев включения/невключения:

- подтверждение наличия всех критериев включения;
- подтверждение отсутствия критериев невключения;
- заключение о возможности продолжать исследование.

7. факт госпитализации в стационар клинического центра, включая описание применяемых процедур идентификации добровольца (например, медицинские браслеты с указанием номера протокола, инициалов и номера добровольца).

8. факт рандомизации:

- рандомизационный номер (если таковой предусмотрен протоколом), распределение в исследуемую группу и т.п.

9. назначение исследуемого препарата (ИП):

- сведения о выдаче ИП (номер, доза, количество);
- сведения о приёме ИП (время, доза, способ и условия приёма);
- описание нежелательных явлений во время приема ИП (рвота, инфузионные реакции и т.п.);
- информация о водно-пищевом режиме до и после дозирования ИП.

10. фармакокинетическое исследование:

- описание процедуры установки катетера;
- хронометраж отбора фармакокинетических проб с указанием планируемого и фактического времени отбора образцов крови.

11. прочее:

- все сведения о НЯ;
- информация о дополнительных методах оценки состояния — дневники, опросники, шкалы и т.д.;
- дата текущего визита;

- дата следующего визита;
- рекомендации, касающиеся требований следующего визита; диетические рекомендации, рекомендации относительно физических нагрузок (если таковые предусмотрены протоколом) и пр.;
- факт и дата завершения участия в исследовании;
- подпись врача-исследователя и в ряде случаев — главного исследователя.

Вся информация размещается в повизитных модулях таким образом, чтобы не нарушать естественную последовательность обследования и ведения добровольца. На этапе пребывания в стационаре клинического центра, который включает в себя процедуры дозирования ИП и интенсивного фармакокинетического исследования, по мнению авторов целесообразно использовать специальную форму — «индивидуальный процедурный лист добровольца». Данная форма находится у кровати каждого добровольца и позволяет максимально быстро фиксировать всю необходимую информацию по проведённым процедурам в строгом соответствии с их хронометражем и последовательностью, предписанными протоколом.

Рекомендации по разработке специальных форм (шаблонов)

Объём информации должен быть оптимальным и в достаточной степени детализированным, чтобы, с одной стороны, не пропустить любое клинически значимое событие, а с другой — выполнить все требования протокола к процедурам исследования.

В отличие от индивидуальной регистрационной карты (ИРК) при создании шаблонов используется, преимущественно, последовательная, а не параллельная структура. Редко используется или не рекомендуется принцип формализации ответов, употребление глаголов и грация симптомов, а также — принцип кодирования. Кроме того, должно быть предусмотрено достаточное количество полей для произвольного изложения текста согласно сложившейся медицинской практике. Очень важно, чтобы шаблоны по дизайну скорее напоминали подробную историю болезни, а не чек-лист или ИРК.

Кто разрабатывает специальные формы (шаблоны)?

Специальные формы (шаблоны) разрабатываются наиболее опытным членом исследовательской команды и обсуждаются с ключевыми сотрудниками центра до начала исследования. Ответственность за качество разработанных форм несёт главный исследователь.

Согласование специальных форм (шаблонов)

Принципиальным моментом является необходимость первичного согласования шаблонов со Спонсором исследования, с последующим утверждением этого документа руководителем клиники в приказе о начале исследования. Только после этого использование шаблонов можно рассматривать как рабочую процедуру для данного исследования в данной клинике.

Заключение

При условии соблюдения в шаблонах первичной документации всех принципов сложившейся медицинской практики, дополнение специфической для исследований информации имеет только плюсы.

Во-первых, это позволяет наиболее полно отражать информацию по ключевым этапам исследований I фазы (дозирование, контроль безопасности, изучение фармакокинетики). Во-вторых, шаблоны фиксируют внимание исследователей на всех без исключения деталях конкретного протокола. В-третьих, такой подход минимизирует количество ошибок при переносе первичных данных в индивидуальную регистрационную карту. И, наконец, чёткая структура и последовательность специальных форм позволяют монитору наиболее эффективно контролировать заполнение первичной документации и осуществлять верификацию данных, что в результате способствует повышению качества клинических исследований.

Литература

1. ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».
2. Мелихов О.Г. Клинические исследования. Изд. «Атмосфера», М. 2003.
3. Клинические испытания лекарств / под ред. Мальцева В.И., Ефимцевой Т.К., Белоусова Ю.Б., Коваленко В.Н. Изд. Киев, «Морион». 2002.
4. Guidelines for phase 1 clinical trials, 2012 edition, AVPI.
5. Приказ МЗ РФ от 15.12.2014 г. N 834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядку по их заполнению».
6. Приказ Минздрава СССР от 04.10.80 N 1030 (ред. от 31.12.2002) «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения».