

**ПРИОРИТЕТНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «ОБРАЗОВАНИЕ»  
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ**

---

**Е.А. ЛУКЬЯНОВА  
Т.В. ЛЯПУНОВА  
Е.В. ОЛЬШАНСКАЯ**

**МЕТОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ НАВЫКИ УПРАВЛЕНИЯ ДАННЫМИ  
В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

**Учебное пособие**

**Москва  
2008**

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемый учебный курс предназначен для студентов старших курсов, аспирантов, научных работников в области медицины, биологии, экологии, компьютерных технологий и прикладной математики.

По своему содержанию и целевому назначению это курс дополнительного образования. В курсе присутствуют теоретическая и практическая части, позволяющие слушателям курса не только ознакомиться с методами управления данными в клинических исследованиях, но и приобрести необходимый практический навык самостоятельной работы с данными.

Основная цель курса – оказание методической помощи по организации работы по управлению данными при проведении клинических исследований.

Курс можно изучать как на очных занятиях, так и в системе дистанционного обучения с использованием коммуникационных средств Интернета.

Предполагается, что после успешного изучения курса слушатели смогут:

- Получить представление о фармацевтической индустрии;
- Освоить основные ключевые термины и понятия, которые используются при проведении клинических исследований;
- Познакомиться с необходимой информацией по юридическим и правовым аспектам проведения клинических исследований как в России так и за рубежом;
- Изучить основные стандарты проведения клинических испытаний;
- Получить представление о процедуре регистрации исследования регуляторными органами;
- Получить представление о действиях по управлению данными и структуре группы по управлению данными;
- Познакомиться с основными аспектами фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных препаратов;
- Получить начальный навык расчета фармакокинетических параметров;
- Получить представление о типах и фазах исследований;
- Получить системное представление об основных документах сопровождающих исследование;
- Получить представление об основных подходах, методах и этапах подготовки данных к анализу;
- Подробно изучить стандарт GCDMP (Good Clinical Data Management Practice – стандарт надлежащей практики управления клиническими данными);
- Получить практические навыки разработки и верски Индивидуальной Регистрационной Карты;
- Получить практические навыки разработки плана проверки данных;
- Получить представление о стандартных процедурах для управления данными;
- Получить представление о современных технологиях хранения информации в базах данных;
- Познакомиться с системами управления данными клинических исследований;
- Получить представление об организации многопользовательской работы с базой данных;
- Освоить алгоритм разработки базы данных;
- Получить навык по созданию таблиц и экранных форм;
- Научиться разрабатывать электронную версию ИРК;
- Научиться создавать запросы различной сложности;
- Изучить основы языка структурированных запросов (SQL).
- Создавать набор запросов, соответствующих плану проверки данных;
- Приобрести практические навыки по вводу данных в БД;
- Создавать отчеты;
- Получить представление об основах биостатистики;
- Освоить процедуру проверки статистических гипотез;
- Научиться практическим приемам визуализации и описания данных;

- Научиться применять различные методы статистического анализа;
- Освоить приемы рандомизации объектов исследования;
- Создавать статистические таблицы для отчета;

Активное развитие индустрии по производству лекарственных средств привело к увеличению числа отечественных и зарубежных клинических исследований. Участие большого числа специалистов, задействованных в данных работах требует их переподготовки и специального обучения, в том числе по тематике предлагаемого курса.

В материалах излагается современное представление об организации клинических исследований, в частности, определяется роль координационной группы по управлению данными. Рассмотрены основные нормотивно-правовые аспекты проведения клинических исследований в России и зарубежом, а также основные стандарты.

Описан документооборот, сопровождающий работу координационной группы по управлению данными, а также схема ее взаимодействия с другими участниками исследовательского проекта. Подробно рассмотрен стандарт надлежащей практики управления клиническими данными. Представлены методика сбора, оценки качества и анализа данных клинических исследований от заполнения опросных листов до представления отчета.

Особое внимание уделяется теоретическим основам разработки электронной базы данных для хранения результатов исследования, а так же созданию пользовательского интерфейса. В краткой форме изложены подходы к выбору статистических методов, адекватных для проводимого исследования.

Материалы могут использоваться для подготовки проведения аудита по качеству собранных данных.

Учебно-методический комплекс имеет модульную структуру, которая позволяет слушателю программы выбирать набор изучаемых тем в зависимости от специальности, приобретенной ранее.

# МИРОВОЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

## 1.1 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ИНДУСТРИЯ, ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ

Попытки законодательного регулирования проведения исследований предпринимались уже давно.

В 1906 году в [США](#), был издан федеральный закон [Pure Food and Drug Act](#), запрещающий производство, продажу или перевозку фальсифицированных продуктов или ядовитых патентованных лекарств. Этот закон послужил базой для создания государственного органа США по контролю за лекарственными средствами, медицинской техникой и медицинскими исследованиями [Food and Drug Administration](#).

Вышедший в США 1938 году закон [Food Drug and Cosmetic Act](#) обеспечивал контроль за производством косметических и медицинских изделий, в него было внесено требование о соответствующей маркировке лекарств с указанием по их безопасному применению. Более того, было введено обязательное предмаркетинговое одобрение новых лекарственных средств, то есть любое лекарство, прежде чем поступить в продажу, должно было быть одобрено FDA.

В августе 1947 года Нюрнбергский трибунал, расследовавший преступные эксперименты на военнопленных и узниках концлагерей, принял один из важных документов – [«Нюрнбергский кодекс»](#). Нюрнбергский кодекс – это первый в истории международный «Свод правил о проведении экспериментов на людях», в нем сформулированы принципы проведения экспериментов на человеке, соблюдение которых делает невозможным проведение медицинских экспериментов, не соответствующих этическим принципам медицинской профессии и человеческой морали. Основная идея Нюрнбергского кодекса – то, что благо отдельного человека (испытуемого) превыше тех благ, которые могут получить наука и общество от его участия в эксперименте.

Однако злоупотребления в области клинических исследований продолжались. В США в 50-е годы XX века проводились исследования на заключенных с обещанием их досрочного освобождения. Также в США в 1933-1972 гг. проводились исследования на больных сифилисом людях (исследовалось естественное течение заболевания, пациенты не получали никакого лечения). В Европе 50-60 гг. известны исследования на недееспособных пациентах – пожилых, больных в приютах.

В 1962 г. в США в связи с неудачным опытом использования [талидомида](#) (не одобренном к применению в США), который в Европе привел к рождению большого количества детей с серьезными врожденными уродствами, было принято Дополнение Кафауэра-Харриса. В этом дополнении требовалось, чтобы помимо доказательств [эффективности препарата](#) до его клинического применения также доказывалась и его безопасность. В 1963 г. Британская Медицинская Ассоциация объявила об ответственности врача за проведение эксперимента, было регламентировано, что врач до эксперимента должен задать себе следующие вопросы,

- Знает ли больной, что я собираюсь с ним делать?
- Могу ли я полностью объяснить ему риск, которому собираюсь его подвергнуть?
- Уверен ли я, что его согласие является свободным?
- Выполнит бы я эту процедуру, если бы ей подвергались мои родные или дети?

Только после положительного ответа на эти вопросы врач имел право

приступить к своим исследованиям.

В 1964 г. в Хельсинки (Финляндия) 18-й Всемирной Медицинской Ассамблеей была принята Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА), дающая рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях. В последствии эта декларация была несколько раз [пересмотрена](#).

Декларация проводит разграничение между терапевтическими и нетерапевтическими исследованиями. Страны Европы, Австралия, Япония также приняли соответствующие законы для своих стран на основе Хельсинкской декларации ВМА и, таким образом, в каждой стране появились особые правила и требования.

В 1968 в Англии был принят закон, регулирующий производство и обеспечение медикаментами ([Medicines Act, 1968](#)). Лекарства были разделены на три категории:

- рецептурные лекарства, отпускаемые только по рецепту врача.
- лекарства продаваемые в аптеках без рецепта врача.
- лекарства, разрешенные к продаже в любом магазине.

В 1977 г. в США появился специальный термин Good Clinical Practice (GCP) (в России принят термин «Качественная Клиническая Практика» или «Надлежащая клиническая практика», приравненный по смыслу к GCP). В 1989 г. скандинавские страны объединились и приняли унифицированные правила клинических испытаний для северных стран (Good clinical trial practice Nordic guidelines), а в 1991 г. страны Европейского экономического сообщества утвердили общие правила для всего Содружества (European guidelines for GCP). Затем последовала разработка общемирового соглашения в этом вопросе и, наконец, в 1997 г. были подписаны «Международные гармонизированные трехсторонние правила GCP» ([ICH GCP](#)), которые с 1997 г. начали действовать в США, Европейском Союзе, Японии. В РФ правила GCP появились лишь в 1999 г.

В 1993 г. Советом международных организаций по медицинской науке (Женева) были приняты Международные этические правила биомедицинских исследований с включением людей.

В 1994 г. основано Общество по управлению клиническими данными ( [Society for Clinical Data Management \(SCDM\)](#) ) – некоммерческая профессиональная организация, для развития управления данными. В это общество входят более 1300 членов из США и Канады, не включая фармацевтические, биотехнологические компании, организации, занимающиеся клиническими исследованиями, регуляторные службы. Целью этого общества стало развитие дисциплины управления клиническими данными как профессии, поддержка образования в этой сфере, улучшение навыков и специализированных знаний в данной дисциплине. В 1998 г. был организован комитет, целью которого стало разработка и публикация стандартов качественной клинической практики управления данными. В сентябре 2000 г., феврале 2002 г. и сентябре 2003 г. вышли версии 1.0, 2.0, и 3.0 руководств по качественной клинической практике управления данными. ([версия 4.0, май 2007](#)). Документ по качественной клинической практике управления данными создан в помощь различным специалистам, которые принимают решения на основании данных клинических исследований.

В 1996 г. в Страсбурге была принята Конвенция по защите прав человека и человеческого достоинства применительно к биологии и медицине. 20.03.1997 FDA был издан титул 21 CFR (Code of Federal regulations), часть 11. Это предписание определяет правила и порядок применения электронной документации и цифровых подписей взамен

документации на бумажных носителях с подписью от руки. Все компьютерные системы, используемые в таких целях, должны отвечать требованиям этого предписания.

## **1.2 СТРУКТУРА ИНДУСТРИИ**

Фармацевтическая индустрия включает в себя широкий спектр организаций различного рода деятельности от биохимических лабораторий до рекламных агентств. Основными участниками фармацевтической индустрии являются:

- биохимические и биотехнологические лаборатории;
- промышленные фармацевтические предприятия;
- контрактные исследовательские организации;
- клиники и исследовательские центры;
- дистрибьюторы лекарственных средств;
- аптеки.

Каждая организация вносит свой вклад в развитие индустрии. Рассмотрим подробнее деятельность этих организаций на фармацевтическом рынке.

### **Биохимические и биотехнологические лаборатории**

Биохимические и биотехнологические лаборатории занимаются поиском нового биоактивного вещества. В лабораториях проводят процесс тонкого органического синтеза химико-фармацевтических препаратов (поиск новых реакций и методов для создания новых и совершенствования действующих процессов), а также направленный синтез веществ с заданным комплексом биологических свойств. Устанавливают строение и идентифицируют биологически активные природные соединения, выделенные из природного сырья (растительного и животного). Выявляют новые лекарственные растения, проводят их химический скрининг, анализируют биологически активные вещества лекарственного растительного сырья, изучают химический состав, а также культуры клеток и тканей лекарственных растений и создают новые лекарственные препараты на их основе. Проводят стандартизацию лекарственного растительного сырья.

В технологии получения растительных препаратов применяются следующие способы: подготовка сырья (измельчение), экстракция в системах твердое тело – жидкость и жидкость – жидкость, противоточное распределение, концентрирование извлечений, фильтрация, сушка, кристаллизация, очистка, хроматографирование. Биотехнологические лаборатории занимаются разработкой новых технологических процессов производства фитохимических препаратов.

Для разработки новых лекарств в этих лабораториях используют компьютерную технологию молекулярного моделирования. Компьютерную технологию используют для виртуального скрининга, расчетов свободной энергии связывания комплексов белок-лиганд, идентификации и оптимизации кандидатов в лекарственные средства.

Проводят доклинические исследования.

### **Промышленные фармацевтические предприятия.**

Фармацевтические предприятия занимаются созданием устойчивой формы лекарственного препарата. На данный момент ведущими отечественными предприятиями

(по итогам 2007 года, в рейтинге предприятий по объему производства лекарственных средств и динамике выпуска) являются:

- ОАО «Щелковский витаминный завод»;
- ОАО «Нижфарм»;
- Ф-л ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ «Иммунопрепарат»;
- Ф-л ООО НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»;
- ОАО «Красфарма»;
- ОАО «Акрихин»;
- ЗАО «ФармФирма» Сотекс»;
- ОАО «Синтез»;
- ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ Предприятие бакпрепаратов.
- ФГУП «Мосхимфармпрепараты».

Среди зарубежных предприятий лидерами являются:

- Pfizer;
- GlaxoSmithKline;
- Merck;
- AstraZeneca;
- Sanofi-Aventis;
- Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development;
- Novartis;
- Bristol-Myers Squibb;
- Hoffmann-La Roche;
- Bayer Corporation.

### **Контрактные исследовательские организации**

Контрактная исследовательская организация (Contract Research Organization CRO) – коммерческая, научно-исследовательская или другая организация (или физическое лицо), которая в рамках договора со спонсором выполняет одну или более функций спонсора в клиническом исследовании. Они занимаются организацией исследований, договорами с клиниками, обеспечением процесса проведения клинических исследований, управлением данными. Контрактные исследовательские организации появились в России в начале 1990-х годов, одновременно с началом проведения в России международных клинических исследований. В настоящее время в России действует порядка 50 компаний, предоставляющих услуги в области проведения клинических исследований. В начале фармкомпании предпочитали отдавать на сторону наиболее простые функции, но по мере роста количества исследований и опыта локальных CRO все большее количество услуг отдается в аутсорсинг.

Ниже приведены некоторые услуги, предоставляемые CRO:

- получение разрешения на исследование в Минздраве и этическом комитете;
- подбор исследовательских центров;
- инициирование и закрытие центров;
- организация совещаний;
- мониторинг;
- организация ввоза, распределения, хранения, возврата и уничтожения материалов

исследования;

- переводы материалов клинического исследования (КИ) с английского языка на русский и с русского языка на английский;
- разработка формы информированного согласия;
- разработка информационных регистрационных карт (ИРК);
- создание баз данных;
- двойной ввод, верификация и валидация данных;
- кодирование данных;
- информационный контроль за многоцентровыми клиническими исследованиями;
- написание протокола (или статистической части протокола);
- расчёт размера выборки;
- рандомизация;
- статистический анализ;
- представление данных в виде таблиц, графиков, листингов;
- подготовка интегрированных отчётов;
- аудит исследовательских центров.

### **Исследовательские**

### **центры**

Исследовательские центры (или клиники) осуществляют работу с пациентами, обеспечивают выполнения работ согласно протоколу. Список исследовательских центров, в которых разрешено проведение клинических испытаний, периодически пересматривается и утверждается соответствующими органами.

### **Дистрибьюторы**

Дистрибьюторы занимаются распространением одобренных, сертифицированных лекарственных препаратов. Дистрибьюторы проводят маркетинговые исследования продвижения продуктов на рынок, осуществляют оптовые продажи, разрабатывают оптимальные схемы доставки товара, сотрудничают с аптечными учреждениями. В структуре (штате) дистрибьютерской фирмы работают провизоры, экономисты, маркетологи, менеджеры и менеджеры-провизоры. Знание таможенного законодательства, правил оформления документации, специфики международных перевозок позволяют сводить к минимуму время пребывания товара на таможенных терминалах.

### **Аптечные**

### **пункты**

В аптечных пунктах работают опытные специалисты, которые предоставляют полную информацию населению по вопросам бесплатного и льготного обеспечения, корректируют ассортимент. Контроль за деятельностью аптечных пунктов ведут фарминспекторы, которые проводят проверки на местах и контролируют поддержание номенклатуры лекарственных средств.

### **Рекламные**

### **агентства**

Деятельность рекламных агентств включает разработку плана рекламной деятельности компании; определение спектра рекламных носителей (СМИ, полиграфическая и сувенирная продукция, Интернет); разработку фирменного стиля, используемого во всех видах рекламной и представительской продукции; подготовку участия компании и в конференциях, выставках, презентациях; интернет-рекламу.

Согласно Федеральному закону «О лекарственных средствах»:



- в средствах массовой информации допускается реклама лекарственных средств, отпускаемых только без рецепта врача;
- независимо от формы реклама должна соответствовать фармакологическим данным о лекарственных средствах, полученным при клинических исследованиях лекарственных средств, и требованиям государственного информационного стандарта:
- реклама не должна представлять лекарственное средство как уникальное, наиболее эффективное, наиболее безопасное, исключительное по отсутствию побочных эффектов, не должна вводить в заблуждение относительно состава, происхождения, новизны или патентованности лекарственного средства:
- реклама не должна подрывать репутацию предприятий - производителей лекарственных средств, веру потребителей в действие лекарственных средств:
- при рекламе лекарственного средства не допускается его сравнение с другими лекарственными средствами в целях усиления рекламного эффекта:
- реклама не должна создавать впечатление ненужности медицинских консультаций или хирургических операций:
- реклама не должна содержать утверждений о том, что действие лекарственного средства гарантировано:
- при нарушении положений настоящего Федерального закона, касающихся рекламы лекарственных средств, федеральный орган исполнительной власти в сфере здравоохранения может запретить дальнейшую рекламу лекарственного средства или предупредить рекламодателя о необходимости изменения подхода к рекламе данного лекарственного средства.

### **1.3 ЭТАПЫ ПРОДВИЖЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПОТРЕБИТЕЛЬСКИЙ РЫНОК**

Определение приоритетных и перспективных направлений. Процесс выявления круга заболеваний по следующим критериям:

#### **1 этап**

- отсутствие удовлетворительных методов лечения;
- наличие технологии и необходимых знаний для разработки нового эффективного курса лечения или лекарственного средства;
- предпосылки того, что предложенный курс принесет пользу пациенту;

#### **2 этап**

- оценка существующих вариантов лечения для заболеваний, выделенных на первом этапе (недостатки каждого из методов);
- количество пациентов и величина расходов на лечение заболевания;
- возможность проведения научно-клинического исследования (какие процессы будут задействованы, для разработки необходимого вещества, сколько времени и какие ресурсы для этого потребуются);

**Синтезирование и экстракция.** Исследовав фундаментальные механизмы болезни или биологических процессов, а также действие известных терапевтических агентов, идентифицируют рецептор или фермент, участвующий в процессе возникновения

заболевания. Это позволяет разработать вещество с функциями блокировки или усиления активности рецептора или фермента.

Затем **выделяют в чистом виде новые молекулярные структуры**, способные влиять на биологическую систему (например, блокировать или стимулировать какой-либо фермент, изменить метаболический процесс или клеточную структуру). Новые молекулы могут быть произведены искусственным синтезом или извлечены из естественных источников: растений, минералов — или могут иметь животное происхождение.

**Патентование.** Проводится проверка литературных источников, подтверждающих, что до настоящего момента подобное вещество разработано не было: информация о нем не публиковалась, оно не запатентовано какой-либо компанией или частным лицом. Вещество получает статус вещества-кандидата на разработку и на него оформляется и регистрируется заявка на получение патента.

**Биологический скрининг и фармакологическое тестирование.** Выяснение фармакологической активности и терапевтических возможностей соединений. В этих тестах используют животных, клеточные культуры и ткани, ферменты и клонированные участки рецептора, а также компьютерные модели. Проверяют каждую, уникальную модификацию соединения, чтобы определить версию молекулы, которая наиболее фармакологически активна и имеет наибольшее количество терапевтических возможностей и наименьшим числом потенциально вредных биологических свойств. Таким образом, целью данного этапа является создание вещества, которое имеет высокий уровень активности при минимальных побочных эффектах.

**Фармацевтический подбор дозировки и испытание на стабильность.** Процесс превращения активного состава в форму, подходящую для использования человеком. Фармацевтический продукт может принять любую из форм: жидкость (раствор), таблетка, капсула, мазь, спрей, пластырь и иметь различные дозировки (50, 100, 250, 500 мг. и т.д.). Конечная форма включает не только активные компоненты, но и вещества, называемые наполнителями. Наполнители добавляют для улучшения вкуса, а также позволяют активному компоненту быть устойчивым в виде таблетки, замедляет поглощение препарата в организм или предотвращает бактериальный рост в приготовленных жидкостях или кремах. Воздействие на человека каждого наполнителя должно быть проверено.

**Токсикология и тесты на безопасность.** Процесс определения потенциального риска для человека и окружающей среды при применении соединения. Исследуют отношения между факторами такими как дозы, частота и продолжительность приема и короткосрочного и долгосрочного выживания живых организмов. Тесты дают информацию о зависимости эффекта от дозы и ядовитости. Большинство испытания токсичности и безопасности новых молекул проводится на биологических объектах до их введения человеку.

**Получение разрешения на испытания на людях:** заявка на новое экспериментальное лекарственное вещество. В соответствующие регулирующие органы должна быть представлена информация о результатах доклинических исследований. Данные документы должны доказывать безопасность и терапевтическую эффективность препарата, а также возможность проведения контроля его качества.

**Клинические испытания. Фаза I.** Первое испытание нового соединения на человеке для установления переносимости здоровым человеком различных доз, определение фармакологического эффекта на ожидаемых терапевтических уровнях и изучение поглощения, распределения, метаболизма, а также выведение вещества из

организма. Эта фаза позволяет уточнить фармакокинетику, дозу, переносимость препарата.

**Клинические испытания. Фаза II.** Контролируемые клинические испытания для определения потенциальной пригодности соединений и краткосрочных рисков.

**Клинические испытания. Фаза III.** Клинические испытания, в которых определяется безопасность и эффективность препарата, проводятся в больницах и амбулаториях. Исследования фазы III собирают точную информацию относительно эффективности препарата для определенных признаков, определяют, производит ли препарат более широкий диапазон неблагоприятных эффектов, чем обнаруженные в исследованиях фазы I и II, и определяют лучший способ введения и применения препарата для предназначенной цели. Если препарат получает одобрение, информация о побочных явлениях вносится в инструкцию по применению препарата.

**Промышленное производство и контроль качества.** Процесс промышленного производства нового лекарственного средства и проверки качества помогает определить возможности предприятия производить продукт в большом объеме, гарантировать химическую стабильность препарата, соблюдение единообразия от партии к партии, а также качество продукта в целом.

**Определение биологической усвояемости.** На этом этапе с помощью здоровых добровольцев документируют норму поглощения и выделения организмом активных компонентов лекарственного средства. Компании проводят такие исследования как на первых стадиях с участием человека, так и в предмаркетинговый период, чтобы показать, что массово выпускаемый продукт эквивалентен по эффективности и безопасности продукту, прошедшему одобрение в клинических испытаниях. Компании также проводят исследования биологической усвояемости всякий раз, когда изменяется метод ввода, состав препарата, концентрация активного компонента или процесс производства.

**Получение одобрения на продажу нового препарата.** Заявление на новое экспериментальное лекарственное средство. В документации должна содержаться информация о результатах доклинических и клинических исследований, а также полное описание состава лекарственного средства, процесса его производства и упаковки с рекомендациями по применению.

**Исследование после одобрения.** После того, как лекарственное средство было одобрено для массового производства, осуществляют различные экспериментальные исследования и надзор. Проводимые клинические испытания относят к исследованиям фазы IV. Они являются важным источником информации по обнаружению побочных явлений, не обнаруженных ранее, особенно в группах, которые не могли быть вовлечены в предмаркетинговые исследования (например, дети, пожилые люди, беременные женщины), а также определить отдаленный эффект препарата на заболеваемость и смертность.

## **1.4 ЮРИДИЧЕСКАЯ ОСНОВА ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Основными международными документами регламентирующими порядок проведения клинических исследований являются:

- Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях (Declaration of Helsinki);

- Качественная клиническая практика (Good Clinical Practice — GCP);
- Надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice — GMP);
- Надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice — GLP);
- Надлежащая практика управления клиническими данными (Good Clinical Data Management Practice (Стандарт GCDMP));
- Национальные законы (законы стран, где проводятся клинические исследования, например законы РФ);
- FDA 21 CFR 11

В настоящее время положения ICH GCP являются обязательными при разработке и испытании лекарственных средств во всех развитых странах, и несоблюдение этих правил делает невозможным регистрацию нового препарата. Именно это обстоятельство, в частности, делает невозможным регистрацию препаратов российского производства в ряде стран. В России был принят ряд нормативных документов, в которых изложены положения ICH GCP. Основными документами, регламентирующими порядок проведения клинических исследований в России, являются:

- Руководство ICH-GCP по проведению клинических исследований от 01.05.1996.
- Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (версия от октября 2000 г. с поправками).
- Конституция Российской Федерации от 12.12.1993.
- Гражданский кодекс РФ от 30.11.1994 № 51-ФЗ в ред. от 18.07.2005 № 89-ФЗ.
- «О лекарственных средствах». Федеральный закон № 86-ФЗ от 22.06.1998 (в редакции Федерального закона от 02.01.2002 № 5-93 «О лекарственных средствах» с поправками в соответствии с Законом РФ от 22.08.2004 г. № 122-ФЗ).
- «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации». Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 (утв. Минздравом РФ 29.12.1998).
- «О порядке принятия решений о проведении клинических исследований лекарственных средств». Приказ Министерства здравоохранения РФ № 103 от 24.03.2000.
- «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации». Приказ Министерства здравоохранения РФ № 266 от 19.06.2003.
- «Правила лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003).
- «Положение о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития», утвержденное Постановлением № 323 Правительства Российской Федерации от 30.06.2004.
- Постановление Правительства РФ от 25 декабря 1998 г. «О ввозе в Российскую Федерацию и вывозе из нее лекарственных средств и фармацевтических субстанций» (с изменениями от 22 февраля 2000 г., ноября 2001 г.)
- ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» от 27.09.2005.

Комитет по этике (КЭ) В соответствии с правилами Качественной Клинической Практики (Good Clinical Practice – GCP), ни одно исследование, предусматривающее участие людей, не может быть начато без предварительного рассмотрения и одобрения комитета по этике (КЭ). Комитет по этике создается в качестве общественного объединения без образования юридического лица под эгидой национального или местного департамента

здравоохранения, на базе медицинских учреждений или других представительных органов. Предметом экспертизы КЭ являются все биомедицинские исследования с участием людей в качестве испытуемых. В начале 90-х годов в России были созданы пять центральных Комитетов по биоэтике:

- Национальный комитет по биоэтике Российской академии наук;
- Комитет при Президиуме РАМН;
- Комитет при Российской медицинской ассоциации;
- Комитет при Ассоциации врачей; Комитет при Министерстве здравоохранения РФ.

Позднее в соответствии с Законом РФ «О лекарственных средствах» был создан Комитет по этике при Федеральном органе контроля лекарственных средств, а в декабре 2000 г. – Независимый междисциплинарный комитет по этической экспертизе клинических исследований. В последние годы активно создаются локальные Комитеты по этике (ЛЭК) при различных учреждениях здравоохранения (больницах, институтах и т.д.). Цель работы Этического комитета – защита прав и интересов вовлеченных в исследование испытуемых и исследователей. В связи с этим Комитет по этике выполняет следующие функции:

- проводит независимую экспертизу документов исследования согласно Стандартным Операционным Процедурам (СОП) данного КЭ;
- осуществляет экспертную оценку протоколов клинических исследований; формы информированного согласия и брошюры исследователя;
- оценивает информацию по безопасности исследуемого препарата и режиму его дозирования; прогнозированию возможного развития побочных реакций;
- независимо и объективно оценивает соблюдение прав человека по отношению к испытуемым как на стадии планирования, так и на стадии проведения исследования;
- оценивает соответствие программы проведения исследования, квалификации исследователей и техническое оснащение исследовательского центра правилам проведения Качественных Клинических Исследований (GCP);
- осуществляет мониторинг соблюдения международных и национальных этических норм при проведении исследований.

Комитет по Этике является независимым от административно-управленческих, ведомственных, профессиональных, финансово-экономических и политических влияний, а также от исследователей, спонсоров и от органов, принимающих решение о проведении КИ.

Сотрудники комитета по этике должны понимать принципы клинических исследований, знать правила GCP, быть профессионалами в своей сфере и компетентными в деятельности комитета.

Деятельность комитета должна быть открытой, любое решение должно иметь обоснование/ Стандартные операционные процедуры (СОП), от которых зависит качество деятельности комитета, должны быть открыты для всех желающих ознакомиться с ними.

Решение принимается коллегиально в процессе обсуждения. Для отражения разных точек зрения на ту или иную проблему в состав комитета включаются члены

различных профессий, возраста и пола.

Принципы конфиденциальности должны соблюдаться по отношению к материалам клинического исследования, а также лиц, участвующих в нем. Для обеспечения объективности члены комитета, участвующие в обсуждаемом исследовании, не должны влиять на принятие решения. Также должны учитываться права всех участников исследования, как пациентов, так и врачей.

Таким образом, основными принципами деятельности комитетов по этике являются независимость, компетентность, открытость, плюрализм, а также коллегиальность, объективность и конфиденциальность.

## 1.5 СТАНДАРТЫ

Появление большого количества новых препаратов, трудность отслеживания их эффективности и безопасности, защита прав лиц, принимающих участие в качестве испытуемых или потребителей – все это требует использования определенных стандартов ведения исследования. Использование стандартов дает гарантию того, что данные исследований точно отражают реальность.

Международные стандарты GCP, GLP, GMP образуют комплекс базовых стандартов профессиональной практики и регулируют изучение, оценку и производство лекарственных препаратов. Данные стандарты защищают интересы потребителей медикаментов и содействуют международному признанию результатов работ, проведенных в соответствии с этими протоколами.

**Стандарт GCP (Good Clinical Practice).** Правила надлежащей клинической практики – это свод положений, в соответствии с которыми планируются и проводятся современные клинические испытания, анализируются и обобщаются их результаты. Это стандарт разработки, ведения, выполнения, мониторинга, аудита, записи, анализа и создания отчетов по клиническому исследованию, позволяющие убедиться, что данные и представленные результаты достоверны и точны и что соблюдены права, целостность и конфиденциальность объектов исследования. Фактически это свод нормативов и правил, которые определяют цивилизованное проведение испытания лекарственных средств, обеспечивая надежность полученных данных, этическую и правовую защиту испытуемых и конфиденциальность информации.

**Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice).** Правила надлежащей производственной практики – это стандарт, гарантирующий качество изготавливаемых медикаментов, их пригодность к применению по назначению, а также соответствие всем нормативным требованиям. GMP обеспечивает стандартные условия производства фармацевтических продуктов и контроль качества в соответствии с предполагаемым использованием и спецификацией продукта. Основная идея GMP — продукт должен всегда производиться одинаково и с одинаковыми свойствами. GMP содержит требования к производству, к помещениям и оборудованию, к персоналу и его квалификации, к документированию всех процессов, требования к качеству продукции.

**Стандарт GLP (Good Laboratory Practice).** Правила надлежащей лабораторной практики – это стандарт, на основе которого осуществляется планирование, проведение лабораторных исследований и написание отчетов по их итогам. Следование этим правилам обеспечивает достоверность данных и точную воспроизводимость эксперимента в будущем. Правила GLP распространяются на работу фармакологических, токсикологических и других лабораторий биологического профиля и обеспечивают приемлемости научных исследований на этапе доклинического изучения новых препаратов.

Правила GMP, GCP и GLP основаны на учете факторов, которые могут отрицательно повлиять на качество результатов, они отражают различные аспекты обеспечения качества, эффективности и безопасности лекарств. Правила GMP, GCP и GLP тесно связаны между собой, в частности, правила предусматривают наличие соответствующих предприятий и учреждений, необходимых для выполнения запланированных работ, кадров, помещений, оборудования и материалов, большое значение уделяется документации (наличию инструкций по выполнению всех операций, протоколированию, выполненным работ и архивированию составленных документов). Общим является требование наличия у каждого предприятия и учреждения внутренней, независимой службы качества, а также положения о внешнем, чаще всего государственном, контроле. Правила взаимосвязаны, так, ведущие руководства по GMP требуют, чтобы передаваемые в серийное производство новые препараты были разработаны и испытаны в соответствии с правилами GLP и GCP. Биохимические и другие лаборатории, участвующие в клинических испытаниях препаратов, должны отвечать требованиям GLP.

В помощь регулирующим агентствам, фармацевтическим компаниям, биотехнологическим предприятиям, контрактным исследовательским организациям и академическому сообществу международным обществом по управлению клиническими данными (Society For Clinical Data Management — SCDM), в которое входят профессионалы в области фармацевтической промышленности, биотехнологий, медицинской техники и специалисты по управлению клиническими данными, разработан Стандарт GCDMP.

**Стандарт GCDMP (Good Clinical Data Management Practice).** Правила надлежащей практики управления клиническими данными — это свод положений, в соответствии с которыми разрабатывают бумажную и электронную форму индивидуальной регистрационной карты (ИРК); проектируют структуру и выполняют программирование компонентов базы данных клинического исследования; осуществляют сбор, накопление и интеграцию данных в БД; проводят проверку, валидацию, кодирование данных, а также закрытие БД для ввода новых данных и архивирование.

В России также приняты национальные отраслевые стандарты аналогичные Международным стандартам GCP, GLP и GMP.

**Отраслевой стандарт 91500.05.001-00** «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», регламентирующий порядок разработки, оформления, экспертизы, согласования, утверждения, присвоения обозначения, регистрации государственных стандартов качества лекарственных средств и порядок внесения в них изменений.

**Стандарт ГОСТ Р 52379-2005** идентичен Руководству по надлежащей клинической практике (Consolidated Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH), которое, в свою очередь, разработано с учетом действующих требований надлежащей клинической практики Европейского Союза, Соединенных Штатов Америки и Японии, а также Австралии, Канады и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Целью настоящего национального стандарта является установление единых со странами Европейского Союза, Соединенными Штатами Америки и Японией правил, что должно способствовать взаимному признанию данных клинических исследований уполномоченными органами этих стран.

**Отраслевой стандарт ОСТ 91500.13.0001-2003** «Правила проведения

внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов» устанавливает единый порядок внутрилабораторного контроля качества количественных исследований, выполняемых в клинико-диагностических лабораториях, медицинских организациях, в составе которых действуют указанные лаборатории.

**Отраслевой стандарт ОСТ 42-510-98** «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» (GMP) представляет собой свод правил и требований по организации производства и контроля качества лекарственных средств медицинского назначения. Основные положения распространяются также на последние стадии производства лекарственных веществ, предназначенных для изготовления готовых лекарственных средств. Правила являются обязательными для всех производителей лекарственных средств независимо от их ведомственной подчиненности или форм собственности.

Документ включает следующие основные разделы: «Определения», «Управление качеством», «Персонал», «Здания и помещения», «Оборудование», «Процесс производства», «Документация», «Валидация», «Рекламации и отзыв с рынка», «Самоинспекция». Классификация «чистых» производственных помещений приведена в соответствии с классификацией GMP EC.

**Отраслевой стандарт ОСТ 91500.14.0001-2002** «Клинико — экономические исследования» представляет собой свод правил по проведению и использованию результатов клинико — экономических исследований, а также документального оформления и представления их результатов. Соблюдение этих правил служит гарантией достоверности результатов клинико — экономических исследований, а также безопасности, охраны прав и здоровья испытуемых и охраны прав исследователей.

Стандарт разработан для решения следующих задач:

- унификации подходов к проведению и использованию результатов клинико — экономических исследований;
- обеспечения безопасности, охраны прав и здоровья испытуемых;
- охраны прав исследователей;
- обоснования выбора лекарственных средств и медицинских технологий для разработки нормативных документов, обеспечивающих их рациональное применение;
- унификации разработок базовых программ обязательного медицинского страхования;
- формирования взаимосвязанных клинических и экономических требований к эффективности, безопасности, совместимости и взаимозаменяемости медицинских вмешательств и критериев их оценки;
- научного обоснования разработки единой системы взаимосвязанных оценок клинических и экономических показателей эффективности медицинских услуг, установление научно — обоснованных требований к их номенклатуре и объему;
- экономического обоснования актуализации нормативных документов системы стандартизации в субъектах Федерации, учреждениях здравоохранения, медицинских организациях.

**Отраслевой стандарт ОСТ 91500.16.0001-2001** «Спецификация файла данных государственного статистического наблюдения и формализованных показателей социально-гигиенического мониторинга для обмена информацией с помощью электронных



(машинных) носителей и в системах информационных коммуникаций» разработан для решения задачи установления единых требований к порядку формирования файлов данных, предназначенных для обмена сведениями государственного и ведомственного статистического наблюдения в системе государственного санитарно-эпидемиологического надзора на всей территории Российской Федерации.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ**

1. Назовите основные законы, регулировавшие в Америке исследовательскую деятельность до появления Хельсинской декларации.
2. В чем заключается основная идея Нюрнбергского кодекса?
3. В каком году была принята Хельсинская декларация. Рекомендации относительно чего она содержит?
4. Перечислите основные принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях.
5. В каком году появился термин GCP что он означает?
6. Опишите структуру фармацевтической индустрии.
7. Назовите основные функции (выполняемые работы):

- биохимических (биотехнологических) лабораторий;
- промышленных фармацевтических предприятий;
- контрактных исследовательских организаций;
- клиник и исследовательских центров;
- дистрибьюторов лекарственных средств;
- аптек;
- рекламных агентств.

8. Назовите основные этапы продвижения лекарственного средства на рынок.
9. Назовите суть каждого из этапов:

- Определение приоритетных и перспективных направлений.
- Синтезирование и экстракция.
- Патентование.
- Биологический скрининг и фармакологическое тестирование.
- Фармацевтический подбор дозировки и испытание на стабильность.
- Токсикология и тесты на безопасность.
- Получение разрешения на испытания на людях: заявка на новое экспериментальное лекарственное вещество.
- Клинические испытания Фаза I.
- Клинические испытания Фаза II..
- Клинические испытания Фаза III.
- Промышленное производство и контроль качества.
- Определение биологической усвояемости.
- Получение одобрения на продажу нового препарата. Заявление на новое экспериментальное лекарственное средство.
- Исследование после одобрения.

10. Что такое SCDM, для чего оно было создано?
11. Назовите основные международные документы, регламентирующие порядок проведения клинических исследований.
12. Перечислите нормативные документы проведения клинических исследований, принятых в Российской Федерации.

Федерации.

13. Каковы особенности проведения клинических исследований с использованием электронной документации. Какие документы регулируют эти особенности?
14. Почему не всегда продукция российского производства может быть зарегистрирована за рубежом?
15. Что такое комитет по этике?
16. Назовите цель работы Комитета по этике.
17. Перечислите функции Комитета по этике.
18. Назовите основные принципы деятельности комитетов по этике.
19. Перечислите основные международные стандарты, используемые в фармацевтической промышленности.
20. Перечислите основные стандарты Российской Федерации, используемые в фармацевтической промышленности.
21. Что такое стандарт GCP? Назовите его российский аналог? Для чего он служит?
22. Что такое стандарт GLP? Назовите его российский аналог.
23. Что такое стандарт GMP? Каков его российский аналог?

## **Основные источники информации раздела 1**

1. Ю.В. Белоусова под ред. Введение в биомедицинскую этику. Consilium Mudicum Том #7/№1/ 2005. Эл. Адрес. [http://www.consilium-medicum.com/media/book/05\\_01/6.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/book/05_01/6.shtml)
2. Бельмар С.В. Качественная клиническая практика в России. <http://www.rusmedserv.com/childgastro/gcp.html>
3. Нюрнбергский кодекс и Хельсинкская декларация <http://www.maps.spb.ru/ordinator/Addelem3.3.4.htm>
4. Надлежащая клиническая практика и исследователь. Брошюра исследователя.
5. CPMP\_ICH\_E06 Guideline for GCP
6. Руководство ICH-GCP по проведению клинических исследований от 01.05.1996 г.
7. Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (версия от октября 2000 г. с поправками).
8. Конституция Российской Федерации от 12.12.1993г.
9. Гражданский Кодекс РФ от 30.11.94 г. № 51-ФЗ в ред. от 18.07.05 г. № 89-ФЗ.
10. «О лекарственных средствах». Федеральный закон №86-ФЗ от 22.06.98 (в ред. Федерального закона от 02.01.02 г № 5-93 «О лекарственных средствах» с поправками в соответствии с Законом РФ от 22.08.04 г. № 122-ФЗ.)
11. «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации». Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 (утв. Минздравом РФ 29.12.1998)
12. «О порядке принятия решений о проведении клинических исследований лекарственных средств». Приказ министерства здравоохранения РФ №103 от 24.03.2000
13. «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации» Приказ министерства здравоохранения РФ №266 от 19.06.2003.
14. "Правила лабораторной практики в Российской Федерации" (Приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003)
15. «Положение о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития», утвержденное постановлением № 323 Правительства Российской Федерации от 30.06.2004
16. Постановление правительства РФ от 25 декабря 1998 "О ввозе в Российскую Федерацию и вывозе из неё лекарственных средств и фармацевтических субстанций" (с изменениями от 22 февраля 2000 г., ноября 2001 г.)
17. ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» от 27.09.2005 г.

## **Дополнительные источники информации раздела 1**

1. Николас Х. Стенек. Вводный курс отдела этики научных исследований.
2. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации под. Ред. Белоусова Ю.Б. Россия Москва 2005 г.
3. Белоусов Ю.Б. под ред. Создание и деятельность комитетов по этике. Consilium Medicus том 7/№1/ 2005

## ОСНОВНЫЕ ССЫЛКИ РАЗДЕЛА 1

[Сайт ВОЗ](#)

[Оранжевая книга компании Synergy Research Group - серия регулярных публикаций о рынке клинических исследований в России.](#)

[Этическая экспертиза биомедицинских исследований ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ Под общей редакцией член-корр. РАМН, проф. Ю.Б. Белоусова Россия, Москва, апрель 2005 г.](#)

[ПОИСК КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА САЙТЕ ВОЗ](#)

[GCP](#)

[GMP](#)

[GLP](#)

[GCDMP](#)

[Общество по Управлению Клиническими Данными Society for Clinical Data Management \(SCDM\)](#)

[Официальный сайт Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации \(раздел правовой и справочной информации\)](#)

[Компания «Валента» основана в 1997 году как ОАО «Отечественные лекарства», и в настоящее время в него входят ОАО «Валента Фармацевтика» \(«Щелковский витаминный завод»\), ОАО «Новосибхимфарм» и ОАО «Красфарма».](#)

[ОАО «Нижфарм»](#)

[ФГУП НПО "Микроген"](#)

[ООО НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»](#)

[ОАО «Акрихин»](#)

[ОАО «Синтез»](#)

[ОАО «Синтез»](#)

[ФГУП «Мосхимфармпрепараты»](#)

[Pfizer Inc](#)

[GlaxoSmithKline](#)

[Merck](#)

[AstraZeneca](#)

[Sanofi-Aventis](#)

[Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development](#)

[Novartis](#)

[Bristol-Myers Squibb](#)

[Hoffmann-La Roche](#)

[Bayer Corporation](#)

[Министерство здравоохранения и социального развития](#)

[Портал о клинических исследованиях](#)

[Письмо Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники Минздрава РФ от 23 августа 2001 г. N 291-22/101 "О локальных этических комитетах"](#)

[Сайт бюро мелицинский перевоов. Обзор фаз исследвоания.](#)

[Статья Алана Ли Ван по о доказательной медицине.](#)

[Дополнительная информация по клиническим исследованиям на сайте быро переводом](#)

[Медтран \(документы, правила\)](#)

[Портал о клинических исследованиях](#)

# ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

## 2.1 СОСТАВ ГРУППЫ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В большие клинические исследования, начиная с доклинических, вовлечено множество специалистов. В различных организациях они имеют различные названия. Определим основные позиции.

**Директор по клиническим исследованиям** (Clinical Research Director) – Руководитель отдела по клиническим исследованиям.

**Principal Investigator (PI)** — отвечает за проведения исследования в целом, чтобы оно было проведено в соответствии с CRF – Code of Federal Regulations – свод федеральных постановлений США и правилами ICH/GCP.

PI отвечает за проведение исследования, даже если некоторые задачи делегированы координаторам, исследователям, фармацевтам и т.д.

**Менеджер по клиническим исследованиям** (Clinical Research Manager – CRM) – лицо, которое руководит деятельностью определенного числа сотрудников, занимающихся клиническими исследованиями.

**Координатор по клиническим исследованиям** (Clinical Research Coordinator) – сотрудник исследовательского центра, отвечающий за координацию исследования в месте его проведения и правильное заполнение ИРК.

**Специалист по клиническим исследованиям, монитор** (Clinical Research Associate — CRA) – сотрудник компании-спонсора, КИО, или независимый специалист, который является основным связующим звеном между спонсором клинического исследования и исследователем. Отвечает за выбор исследователей, подготовку центров к началу исследований, мониторинг проекта и закрытие исследования в исследовательских центрах после его окончания.

**Монитор** (monitor) – лицо, назначаемое спонсором или КИО, которое несет ответственность за мониторинг и отчеты о ходе исследования, а также за проверку данных.

**Ассистент по клиническим исследованиям** (Clinical Research Assistant) – сотрудник, помогающий монитору при проведении клинического исследования.

**Медицинский советник** (Medical Adviser) – лицо, отвечающее за клиническую часть исследовательских программ и обеспечивающее их медицинскую экспертизу, например, оценку нежелательных явлений.

**Фармацевт** (Pharmacist) – лицо, имеющее квалификацию, необходимую для подготовки и распределения исследуемых препаратов.

**Авторитетный ученый** (Opinion Leader) – ведущий международный, национальный или местный авторитет в какой-либо области, эксперт.

**Исследователь** (Investigator) – лицо, несущее ответственность за проведение клинического испытания в исследовательском центре.

**Исследователь-координатор** (Coordinating Investigator) – исследователь, координирующий работу исследовательских центров в многоцентровом клиническом испытании.

**Соисследователь** (Sub-investigator) – член исследовательского коллектива (например, интерн, ординатор, научный сотрудник), находящийся в подчинении у основного исследователя и уполномоченный им выполнять процедуры клинического испытания.

**Соисследователь** (Coinvestigator) – врач, являющийся членом

исследовательского коллектива и участвующий в наборе пациентов в исследование, их лечении и оценке их состояния.

**Местный координатор исследования** (Local study coordinator) – помощник исследователя.

**Медицинская сестра клинического исследования** (Research Nurse) – медицинская сестра, работающая с исследователем и выполняющая функции координатора исследования. Отвечает за административную часть исследования и правильное заполнение и хранение документов, в частности, за заполнение ИРК.

Выполняемые функции:

- подготовка управляющих документов;
- обеспеченность исследователей протоколом, инструкциями и руководствами ICH /GCP и их выполнение;
- контроль за тем, чтобы исследование проводилось в соответствии с требованиями протокола;
- работа с корреспонденцией и управляющими документами;
- набор потенциальных участников исследования;
- организация встреч с участниками исследования для рассмотрения деталей включения в исследование;
- контроль за тем, чтобы информированное согласие было подписано до начала процедур исследования;
- развитие стратегий привлечения участников исследования;
- составление графика визитов в исследовательские центры согласно временным интервалам протокола;
- правильности хранения исследуемого препарата и бесперебойность поставки препарата в центры;
- обеспечение участников исследования препаратом, согласно дозированию, определенному в протоколе, необходимыми инструкциями о надлежащем использовании, обработке, хранении и возвращении препарата исследования;
- получение исследователями всех необходимых документов и препаратов для нормального проведения исследования;
- корректное документирование (регистрацию) получения, использования и возвращения неиспользованных препаратов;
- аккуратное и своевременное заполнение ИРК, сохранение копий;
- обеспечение сохранности документов-источников для каждого участника исследования;
- инструктаж и обучение участников относительно применяемых методов и возможных побочных эффектов, а также действиям при выявлении симптомов;
- сбор неиспользованных медикаментов и мониторинг соответствия дозировки протоколу;
- определение и документирование нежелательных явлений;
- подготовка отчета о серьезных нежелательных явлениях;
- представление на рассмотрение спонсора изменений в протоколе и ИРК;
- документирование отклонений от протокола;
- своевременные ответы на запросы о данных.

## **2.2 ОСНОВНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПО УПРАВЛЕНИЮ ДАННЫМИ**

Отдел по работе с данными включает три основные направления: подразделение по управлению данными, по статистической обработке и технической поддержке. В больших фирмах (компаниях) это могут быть отдельные подразделения, а в небольших коллективах они могут быть объединены в одно.

Состав отдела по работе с данными (основные позиции).

Управление данными:

- руководитель группы,
- координатор данных (Data coordinator),
- разработчик бумажной версии индивидуальной регистрационной карты (ИРК) CRF-case report form,
- администратор баз данных,
- программист БД (разработчик экранных форм),
- оператор БД,
- программист процедур для проверки качества данных.

Статистический анализ:

- руководитель группы,
- биостатистик (разработчик плана статистической обработки),
- программист в статистическом пакете (например, SAS-программист).

Информационные технологии:

- руководитель группы,
- системный администратор,
- инженер технической поддержки,
- web-программист.

## ОСНОВНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПО УПРАВЛЕНИЮ ДАННЫМИ

Группа по управлению данными обеспечивает процесс прохождения данных от момента их получения до анализа. Сотрудники отдела не контактируют с пациентами и не имеют доступа к первичной документацией о пациенте. Основные действия по управлению данными включают:

- разработку бумажной версии ИРК;
- определение автоматических логических проверок;
- контроль за своевременностью предоставления данных;
- подготовка данных для ввода в компьютерную систему;
- ввод данных;
- контроль качества предоставляемых данных, проверка их полноты и логической связности;
- создание (формирование) запросов к исследовательским центрам (или клиническим лабораториям);
- выбор СУБД для исследования;
- создание и обновление базы данных;
- создание компьютерной программы по контрольной редакции данных;
- ввод данных из внешних источников (электронный ввод);
- кодирование данных (с помощью справочников МКБ, ICD-10, и др);

- пересчет результатов измерений в стандартные единицы (например, СИ)
- закрытие базы и архивация данных – процедура, которая предотвращает случайное или преднамеренное редактирование данных в базе после начала статистической обработки данных;
- архивирование БД;
- рандомизация/регистрация пациентов;
- подготовка данных к статистическому анализу;
- составление стандартных отчетов.

Валидизация данных – процесс обнаружения и исправления ошибок в данных, содержащихся в ИРК.

После получения копий ИРК, предназначенных для отдела по управлению данными, осуществляется визуальная проверка полученных материалов, а именно: проверка на полноту присланной документации (ИРК, бланки с результатами анализа), проверка опечаток и нечитаемых данных, проверка информации на валидность, которая нереализуема программными средствами (например, текст анамнеза) и требует специальных медицинских знаний.

Затем производится ввод данных.

Программная проверка осуществляется компьютерными программами (содержащиеся в БД), реализующими алгоритмы поиска невалидной информации: пропущенные данные, выход величин за определенные пределы, последовательность дат, лабораторные показатели относительно нормы, взаимосвязь данных).

- Ввод в две базы, а затем их сравнение и исправление различий.
- Первый ввод в базу а затем визуальная проверка.
- Двойной независимый ввод данных.

## ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Назовите основные позиции необходимые для организации исследования
2. Какие основные функции выполняет:

- директор по клиническим исследованиям;
- ответственный исполнитель;
- менеджер по клиническим исследованиям;
- координатор по клиническим исследованиям;
- специалист по клиническим исследованиям;
- монитор;
- ассистент по клиническим исследованиям;
- медицинский советник;
- фармацевт;
- авторитетный ученый;
- исследователь-координатор;
- соисследователь;
- местный координатор исследования;
- медицинская сестра клинического исследования.

3. Назовите основные позиции в отделе по обеспечению работы с данными

4. Какие основные функции выполняет:

- координатор данных;
- разработчик бумажной версии индивидуальной регистрационной карты;
- администратор баз данных;
- программист баз данных (разработчик экранных форм);
- оператор базы данных;
- программист процедур для проверки качества данных;
- биостатистик;
- программист в статистическом пакете (например, SAS-программист);
- системный администратор;
- инженер технической поддержки;
- web программист.

## **Основные источники информации раздела 2**

1. Ядов В.А. Стратегия социологического исследования. Описание, объяснение, понимание социальной реальности. - М.: «Добросвет» 2001. - 596 с.
2. Гринина О.В., Паначина М.И. Методы и методики социально-гигиенических исследований. Учеб. пособие. – М. – 1980. – С. 30-40.

## **Дополнительные источники информации раздела 2**

1. Бабосов Е.М. Прикладная социология: – Мн.: ТетраСистемс, 2000. – 496 с.
2. Девятко И.Ф. Методы социологического исследования. – М.: Книжный дом «Университет», 2002. – 296 с., ил.
3. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. – М.: Антидор, 2002 г. – 440 с.

## **ОСНОВНЫЕ ССЫЛКИ РАЗДЕЛА 2**

[Стандарт GCDMP на Society For Clinical Data Management \(SCDM\)](#)

[Сайт, посвященный маркетинговым исследованиям](#)

[Дополнительная информация о разработке анкеты](#)

[Информация о маркетинговых исследованиях](#)

[Раздел сайта Stat Soft об анализе анкет](#)



# ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИИ

## 3.1 ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ

В основном фармакология изучает лекарственные средства, применяемые для лечения и профилактики различных заболеваний и патологических состояний. Одна из важнейших задач фармакологии заключается в изыскании новых эффективных лекарственных средств.

Диапазон фармакологических исследований очень широк. Он включает изучение влияния веществ на биологические системы разной сложности — от целого организма до отдельных клеток, субклеточных образований, рецепторов и ферментов. Изменения в функционировании биологической системы, вызванные химическими веществами, являются проявлением их биологического действия (активности).

Являясь медико-биологической наукой, фармакология тесно связана с разными областями экспериментальной и практической медицины и оказывает большое влияние на развитие таких дисциплин, как физиология и биохимия. Для экспериментаторов основная ценность фармакологических веществ заключается в том, что они представляют широкие возможности управления многими биохимическими и физиологическими процессами и анализа механизмов, лежащих в их основе.

Очень велико значение фармакологии для практической медицины. В результате создания большого ассортимента высокоэффективных препаратов фармакотерапия стала универсальным методом лечения большинства заболеваний.

Прогресс фармакологии неизбежно сказывается на развитии клинических дисциплин. Так, появление средств для наркоза, местных анестетиков, кураре-подобных средств, ганглиоблокаторов и других препаратов способствовало успеху хирургии. Качественно новый этап в развитии психиатрии связан с открытием психотропных средств. Выделение и синтез гормональных средств существенно изменили результаты лечения больных с эндокринными заболеваниями. Эффективное лечение бактериальных инфекций стало возможным только после получения антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Пересадку органов удалось осуществить главным образом в связи с созданием иммунодепрессивных средств.

В связи с большой значимостью фармакотерапии для практической медицины знание фармакологии стало абсолютно необходимым для врача любой специальности. Это приобрело особое значение и потому, что большинство современных лекарственных веществ обладает очень высокой активностью.

Значение фармакологии для клиники подчеркивается и тем, что за последние годы в самостоятельную дисциплину выделилась клиническая фармакология, занимающаяся изучением взаимодействия лекарственных веществ с организмом человека в условиях патологии.

Естественно, что важнейшей задачей фармакологии является изыскание новых лекарственных средств. Основной путь их создания — это химический синтез. Используются также природные соединения из растений, тканей животных, минералов. Многие ценные препараты являются продуктами жизнедеятельности грибов, микроорганизмов. Поиск и испытание новых лекарственных средств основываются на тесном сотрудничестве фармакологов с химиками и клиницистами.

Все сказанное объясняет разнообразие научных направлений, разрабатываемых в фармакологии. Это могут быть как фундаментальные проблемы, посвященные изучению механизма действия веществ, так и прикладные и даже

практические аспекты, связанные с получением новых препаратов и их внедрением в медицинскую практику.

Прогресс в области лекарствоведения привел к тому, что выделился и в той или иной степени обособился ряд научных дисциплин и направлений. К ним относятся, помимо экспериментальной и клинической фармакологии, фармация, токсикология, химиотерапия инфекций, химиотерапия опухолевых заболеваний и др.

История фармакологии столь же продолжительна, как и история человечества. В течение многих тысячелетий поиск, изготовление и применение лекарственных препаратов (обычно растительного происхождения) проводились эмпирически. Однако уже в IX в. арабы предприняли попытку к систематизации и стандартизации использовавшихся в то время препаратов. С этой целью были созданы специальные книги, являющиеся прообразом современной фармакопеи. В Европе первая печатная фармакопея была издана в Италии в XV в. Затем фармакопеи появились в Англии (XVII в.), во Франции (XVII в.), России (XVIII в.), США (XIX в.). Значительным шагом вперед явились выделение в начале XIX в. очищенных алкалоидов (морфин, хинин и др.) и первый синтез органического вещества (мочевины). Столь же важным событием было внедрение в начале XIX в. в фармакологические исследования экспериментов на животных. В середине прошлого века в Юрьевском (Тартуском) университете была организована первая в мире лаборатория экспериментальной фармакологии. Все это создало необходимую основу для становления научной фармакологии.

Постепенно число фармакологических лабораторий увеличивается. Расширяются исследования по изучению механизма и локализации действия веществ. Создаются новые препараты. Так, в XIX в., начиная с конца сороковых годов, в медицинскую практику были внедрены первые средства для наркоза (эфир, хлороформ, азота закись), снотворное средство хлоралгидрат, местноанестезирующее средство кокаин и ряд других веществ.

В начале XX в. были сформулированы основные принципы химиотерапии инфекций, оказавшие важнейшее влияние на ее дальнейшее развитие. Синтезируется первый противосифилитический препарат сальварсан. В это же время был выделен первый витамин (В<sub>1</sub>). Появились первые противоаритмические средства (хинидин).

20-е годы знаменательны получением инсулина и открытием пенициллина. В 30-е годы особенно крупным событием было установление антибактериальной активности у сульфаниламидов. К этому же периоду относится синтез высокоэффективного инсектицида ДДТ.

Наиболее значительными достижениями 40-х годов являются получение и внедрение в практику пенициллина, стрептомицина и других антибиотиков; выделение глюкокортикоидов и их применение в качестве противовоспалительных и противоаллергических средств; установление антибластомной активности у азотистых ипритов; применение кураре в анестезиологии и создание синтетических курареподобных средств; выделение кристаллического витамина В<sub>12</sub>.

Большие успехи фармакологии относятся к 50-м годам. Прежде всего, следует отметить создание первых эффективных психотропных средств (аминазин, мепробамат, имипрамин и др.). Начинается стремительное развитие фундаментальной и клинической психофармакологии. В этом же десятилетии были синтезированы первые противодиабетические средства для приема внутрь, первые Р-адреноблокаторы, анаболические стероиды. Получены эффективные противобластомные средства — алкилирующие вещества и антиметаболиты. Предложены гормональные контрацептивные средства для энтерального применения.

Высокий темп исследований сохраняется и в последующие два десятилетия. В 60-е годы арсенал противомикробных средств пополнили полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, рифамицины.

Фармация объединяет комплекс дисциплин: фармацевтическую химию, фармакогнозию (наука о лекарственном сырье растительного и животного происхождения), технологию лекарственных форм и галеновых препаратов, организацию фармацевтического дела.

В 70-е годы широко разворачиваются исследования простагландинов, некоторые из которых начинают применять в акушерско-гинекологической практике. В этот период был сделан ряд крупных открытий. Так, было установлено ингибирующее влияние нестероидных противовоспалительных средств на синтез простагландинов; открыта система простагландин — тромбоксан; выделены эндогенные опиоидные пептиды. Созданы первые блокаторы ангиотензиновых рецепторов и ангиотензинпревращающего фермента. Синтезирован первый эффективный противогерпетический препарат ацикловир.

Достаточно плодотворными оказались и 80-е годы. Для лечения язвенной болезни был создан принципиально новый тип препаратов — ингибиторы протонного насоса. Открыты способность ряда препаратов активировать калиевые каналы и их эффективность при терапии артериальных гипертензий. Выделены эндотелиальные релаксирующий и констрикторный факторы, а также натрийуретический фактор предсердий. Создан фибринолитический препарат избирательного действия — активатор тканевого профибринолизина. Установлено, что в эксперименте некоторые блокаторы подтипа глутаматных рецепторов, так называемых NMDA-рецепторов, предупреждают дегенеративные изменения нейронов ЦНС при ишемии. Показано благоприятное влияние на больных СПИДом препарата зидовудина (азидотимидина). Биотехнологическими методами получен инсулин человека.

Даже такой краткий обзор достижений фармакологии дает представление о необычайно высоком темпе ее развития и о первостепенной значимости для медицинской науки и здравоохранения.

### **3.2 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

Клиническая фармакология — это предмет, научная специальность, которая позволяет и помогает рационально выбрать лекарственные средства для терапии определенного больного, с определенным нозологическим заболеванием, а также определяет совокупность методов оценки эффективности и безопасности проводимой лекарственной терапии. Кроме того, клиническая фармакология разрабатывает методы проведения клинических испытаний новых лекарственных средств, которые появляются в медицине.

В клинической фармакологии выделяют следующие разделы.

- Фармакокинетика — это изучение путей введения лекарственных препаратов, всасывание, биодоступность и биоусвояемость, биоэквивалентность лекарственного средства, распределение препарата в организме, связь препарата с другими веществами (белками и др.), элиминация (биотрансформация, выведение).
- Фармакодинамики лекарственных препаратов – это изучение механизма действия, клинических эффектов.
- Изучение нежелательных побочных эффектов препаратов и методы профилактики этих эффектов.

- Методы контроля, эффективности, безопасности.
- Методы клинического испытания новых лекарственных препаратов.

### **3.3 ФАРМАКОДИНАМИКА.**

Механизм действия лекарственных препаратов в основном изучается на животных, так как он идентичен у человека и животных. А вот эффекты могут отличаться, так как у животных нет той нервной системы, как у человека, и, кроме того, эффекты лекарственных препаратов зависят от возраста, пола и других факторов. Поэтому эффекты после экспериментального применения препарата уточняются при назначении веществ больному (клинические испытания). Механизм действия необходимо знать, для того чтобы ориентироваться в выборе терапии, чтобы предугадать побочные эффекты, чтобы выбрать оптимально лекарственное средство, не забывая, что у больного также могут быть сопутствующие заболевания.

Например: больной с гипертонической болезнью и сопутствующей тахикардией — наиболее оптимальны в данном случае бета-блокаторы, кальциевые антагонисты, так как они и снизят АД, и будут воздействовать на тахикардию. А если пациент страдает гипертонической болезнью и обструктивным бронхитом, то выбор уже меняется — бета-блокаторы могут провоцировать обструкцию бронхов, поэтому их не назначают. Также не следует забывать о взаимодействии лекарственных препаратов между собой. Например, если больной для лечения гипертонической болезни применяет ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, каптоген), и вдруг у него заболел сустав, и вы решили назначить нестероидные противовоспалительные средства, при этом вы получите уменьшение эффекта, так как одним из механизмов действия каптоприла является увеличение количества простагландинов.

Лекарственные препараты могут оказывать действие на:

- специфические рецепторы;
- ферменты;
- ионные каналы;
- транспортные системы.

В основном лекарственные вещества (большая часть) действуют на специфические рецепторы. Существует два вида специфических рецепторов: мембранные рецепторы (связаны с клеточными мембранами) и внутриклеточные рецепторы. В свою очередь, мембранные рецепторы делят на:

- рецепторы, сопряженные с ионными каналами (N-холинорецепторы и ГАМК<sub>A</sub> – рецепторы);
- рецепторы, сопряженные с ферментами (рецепторы инсулина, сопряженные с тирозинкиназой);
- рецепторы, взаимодействующие с G-белками (M-холинорецепторы, адренорецепторы, дофаминовые рецепторы, опиоидные рецепторы и др.).

К внутриклеточным рецепторам относят рецепторы кортикостероидов и половых гормонов.

Способность вещества связываться с рецепторами обозначают термином

«аффинитет». Для характеристики аффинитета используют показатель  $pK_r$  — отрицательный логарифм константы концентрации вещества, при которой занято 50% рецепторов (диссоциация).

Также в фармакодинамике выделяют понятие «внутренняя активность» — способность веществ стимулировать рецепторы, которая определяется по величине фармакологического эффекта, связанного с активацией рецептора. В обычных условиях нет прямой зависимости между внутренней активностью и аффинитетом. Вещество может занимать все рецепторы и вызывать слабый эффект, а также может занимать 1% рецепторов и вызывать максимальный для данной системы эффект.

Вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью, называют агонистами. Агонисты делят на полные (обладают аффинитетом и максимальной внутренней активностью) и частичные или парциальные (обладают аффинитетом и менее, чем максимальной внутренней активностью).

Агонисты – антагонисты – вещества, которые по-разному действуют на подтипы одних и тех же рецепторов: одни подтипы рецепторов они стимулируют, а другие – блокируют. Например, наркотический анальгетик налбуфин по-разному действует на подтипы опиоидных рецепторов. Капа-рецепторы налбуфин стимулирует и поэтому снижает болевую чувствительность, а  $\mu$ -рецепторы блокирует, и поэтому он реже вызывает лекарственную зависимость.

Механизмы действия разных лекарственных веществ изучены в разной степени. В процессе их изучения представления о механизмах действия могут усложняться и существенно меняться.

При изучении фармакодинамики необходимо учитывать локализацию и виды действия. Локализация действия означает преимущественное место действия тех или иных лекарственных веществ. Например, сердечные гликозиды действуют в основном на сердце. К понятию виды действия относятся местное и общее (резорбтивное) действие, прямое и косвенное действие.

Примером местного действия может быть действие местноанестезирующих средств. Большинство лекарств оказывают общее (резорбтивное) действие, которое обычно развивается после всасывания (резорбции) веществ в кровь и его распространения в организме.

Как при местном, так и при резорбтивном действии вещества могут возбуждать различные чувствительные рецепторы и вызывать рефлекторные реакции.

### **3.4 ФАРМАКОКИНЕТИКА**

**Фармакокинетика** — наука, изучающая динамику процессов абсорбции, распределения и элиминации препаратов в организме. Эти процессы можно представить с помощью схемы.



Схематичное представление процессов всасывания, распределения и элиминации препарата

Все эти процессы связаны с проникновением лекарственных веществ через клеточную (цитоплазматическую) мембрану. Основные способы проникновения веществ через клеточную мембрану: пассивная диффузия, фильтрация, активный транспорт, облегченная диффузия, пиноцитоз.

Пассивная диффузия – проникновение веществ через мембрану в любом ее месте по градиенту концентрации. Путем пассивной диффузии через клеточную мембрану легко проникают липофильные неполярные вещества, т.е. вещества, которые хорошо растворимы в липидах и не несут электрических зарядов, а гидрофильные вещества путем пассивной диффузии через мембрану практически не проникают, так как мембраны в основном состоят из липидов.

Некоторые лекарственные вещества являются слабыми электролитами – слабокислыми соединениями или слабыми основаниями. В растворе часть этих соединений находится в неионизированной форме, а часть — в виде ионов, несущих электрические заряды. Путем пассивной диффузии через мембраны проникают неионизированная часть слабого электролита. Пассивная диффузия слабых электролитов обратно пропорциональна степени их ионизации.

Фильтрация. В клеточной мембране имеются водные поры, через которые проходит вода и могут проходить растворенные в воде гидрофильные полярные вещества – этот процесс называют фильтрацией. Также фильтрацией называют прохождение воды и гидрофильных полярных веществ через межклеточные промежутки.

Активный транспорт — это транспорт лекарственных веществ через мембраны с помощью функционально активных белков молекул, встроенных в цитоплазматическую мембрану. Активный транспорт требует затрат энергии и может проходить против градиента концентрации.

Облегченная диффузия характерна для гидрофильных молекул, которые переносятся через мембрану также по градиенту концентрации, но с помощью специальных мембранных белков-переносчиков. Для облегченной диффузии, в отличие от простой, характерна высокая избирательность, так как белок-переносчик имеет центр связывания, комплементарный транспортируемому веществу, и перенос сопровождается конформационными изменениями белка. Один из возможных механизмов облегченной диффузии может быть следующим: транспортный белок (транслоказа) связывает вещество,

затем сближается с противоположной стороной мембраны, освобождает это вещество, принимает исходную конформацию и вновь готов выполнять транспортную функцию. Мало известно о том, как осуществляется передвижение самого белка. Другой возможный механизм переноса предполагает участие нескольких белков-переносчиков. В этом случае первоначально связанное соединение само переходит от одного белка к другому, последовательно связываясь то с одним, то с другим белком, пока не окажется на противоположной стороне мембраны.

Пиноцитоз (от греч. *pino* — пью, впитываю и *kytos* — вместилище, здесь — клетка) — захват клеточной поверхностью жидкости с содержащимися в ней веществами, один из основных механизмов проникновения в клетку высокомолекулярных соединений, в частности белков и углеводно-белковых комплексов. Явление П. открыто американским ученым У. Льюисом в 1931 году. При П. на плазматической мембране клетки появляются короткие тонкие выросты, окружающие капельку жидкости. Этот участок плазматической мембраны впячивается, а затем отшнуровывается внутрь клетки в виде пузырька. Методами фазово-контрастной микроскопии и микрокиносъемки прослежено формирование пиноцитозных пузырьков диаметром до 2 мкм. В электронном микроскопе различают пузырьки диаметром 0,07 — 0,1 мкм (микропиноцитоз). Пиноцитозные пузырьки способны перемещаться внутри клетки, сливаться друг с другом и с внутриклеточными мембранными структурами. Наиболее активный П. наблюдается у амёб, в эпителиальных клетках кишечника и почечных канальцев, в эндотелии сосудов и растущих ооцитах. Пиноцитозная активность зависит от физиологического состояния клетки и состава окружающей среды. Активные индукторы П. —  $\gamma$ -глобулин, желатин, некоторые соли.

Всасывание (абсорбция). При введении лекарственных вещества, прежде чем попадут в кровь, проходят процесс всасывания. Для достижения фармакологического эффекта лекарственные вещества необходимо ввести в организм или нанести на его поверхность. Медикаменты вводят в организм различными путями, причем каждый способ отличается своими особенностями. Наибольшее практическое значение имеют следующие.

Внутрь через рот (энтерально) вводятся лекарственные препараты в форме растворов, порошков, таблеток, капсул, пилюль. Введение через рот является самым простым и удобным способом, однако не лишенным недостатков, так как всасывание лекарства через кишечник в кровь не поддается точному количественному учету, некоторые же лекарства разрушаются в кишечнике, а также в печени, и, таким образом, теряют свою активность. Поэтому необходимо соблюдать рекомендации врача по их приему (после или до еды, запивать молоком или водой и т.д.).

Применение лекарств под язык (сублингвально). Достоинства этого способа: лекарственные вещества, не разлагаясь желудочным соком, быстро попадают в системный кровоток, обеспечивая тем самым развитие нужного эффекта. Недостатки: раздражение слизистой полости рта.

Введение в прямую кишку (ректальное). Позволяет избежать раздражающего действия на желудок, а также использовать лекарства в случаях, когда затруднен или не осуществим их прием через рот (тошнота, рвота, спазм или непроходимость пищевода). Ректально вводят свечи и жидкости с помощью клизм.

Парэнтеральное (вне желудочно-кишечного тракта) применение лекарств: различные варианты инъекций, ингаляции, электрофорез и поверхностное нанесение их на кожу и слизистые оболочки. Инъекции внутривенные, внутриартериальные, внутримышечные, подкожные. Достоинства: быстрое наступление эффекта, точность терапевтической дозы, возможность введения веществ, которые не всасываются из желудочно-кишечного тракта. Меры предосторожности: не вводить лекарства, пока нет

убеждения, что игла находится в вене. Попадание лекарственного вещества в околовенозное пространство может вызвать сильное раздражение, вплоть до некроза тканей. Опасным может быть случайное попадание иглы в другие кровеносные сосуды. Некоторые препараты необходимо вводить медленно во избежание тяжелых осложнений. Инъекции не производятся вблизи нервных стволов, повреждение которых может вызвать сильные боли, иногда парезы мышц. Ингаляции. Вдыхание лекарственных веществ в виде аэрозолей, газов и порошков, быстро всасываются и оказывают местное и общее воздействие.

Поверхностное (наружное) применение — мази, примочки, присыпки, компрессы и т.д. используют для получения местного эффекта.

Электрофорез. Метод основан на использовании гальванического тока для переноса и внедрения лекарственных веществ с поверхности кожи в глубоко расположенные ткани.

Распределение — это процесс, посредством которого лекарственное вещество попадает в жидкости и ткани организма. На распределение лекарства влияют скорость кровотока, аффинность (способность к связыванию) к тканям и степень связывания его с белком. Многие лекарственные вещества по мере их проникновения в плазму связываются в различной степени (выражаемой в процентах) с ее белками, главным образом — с альбумином. Если препарат связывается с белками плазмы более чем на 89%, то говорят, что он практически полностью связывается с белком; если на 61–89% — в значительной степени связывается; если на 30–60% — умеренно связывается; а если менее чем на 30% — слабо связывается. В таблице приведены примеры лекарств, имеющих разную степень связывания с белком. Та часть дозы препарата, которая связалась с белками плазмы, считается неактивной, поскольку она недоступна для рецепторов тканей. Та часть дозы, которая осталась несвязанной, называется свободной фракцией. Именно свободная фракция является активной и может оказывать фармакологический эффект. По мере уменьшения в плазме свободной фракции лекарства все большее количество его молекул высвобождается из связи с белком, тем самым поддерживая в плазме баланс между свободной и связанной фракциями (так называемое динамическое равновесие). Когда два интенсивно связывающихся с белком препарата назначают одновременно, они конкурируют за связывающие участки молекул белка, и поэтому свободные фракции каждого из них в кровотоке увеличиваются. В такой ситуации возможны накопление (кумуляция) препаратов и появление их токсических эффектов. Кроме того, уровень свободного препарата в плазме возрастает при снижении содержания белка в ней (за счет уменьшения количества связывающих участков молекул белка), это также может вести к передозировке. В связи с этим при расчете дозы лекарства учитывается степень его связывания с белками плазмы. У некоторых лекарственных веществ при низком уровне белка плазмы избыточные их свободные количества связываются с неспецифическими тканевыми рецепторами, и повышения концентрации свободного лекарства в кровотоке не происходит. Некоторые лекарственные препараты связываются со специфическими белками — альбумином или глобулинами. Большинство противосудорожных препаратов связываются преимущественно с альбумином. Другие, как, например, антиаритмики (лидокаин, хинидин), связываются в основном с глобулинами.

Низкий уровень альбумина наблюдается у пациентов с нарушениями функций печени или почек или получающих недостаточно пищи. Следовательно, у таких больных меньше белковых связывающих участков и больше свободная фракция лекарств соответственно. Гипоальбуминемия также характерна для пожилых больных. С целью предотвращения потенциальной токсичности изучают белковосвязывающую активность любых лекарств. Перед назначением препарата больному важно измерить у него уровни



общего белка и альбумина. Пренебрежение этим может привести к опасным для жизни состояниям. Следует подчеркнуть, что абсцессы, выпоты в полости организма и опухоли тоже влияют на распределение лекарств. Наконец, есть лекарства, накапливающиеся в определенных тканях (например, жировой, костной, мышечной) или органах (например, в печени, структурах глаза) .

**Депонирование.** Из крови лекарственный препарат попадает в органы и ткани. Большинство лекарственных веществ распределяется в организме неравномерно, так как они по-разному проходят через так называемые биологические барьеры: стенку капилляра, клеточную мембрану, гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), плаценту и другие гистогематические барьеры. Стенка капилляра достаточно хорошо проницаема для большинства лекарственных веществ; через плазматическую мембрану вещества проникают либо с помощью специальных транспортных систем, либо (липофильные) путем простой диффузии. ГЭБ имеет большое значение для распределения различных лекарственных веществ. Необходимо отметить, что через ГЭБ плохо проходят полярные соединения, тогда как неполярные (липофильные) — относительно легко. Аналогичными свойствами обладает и плацентарный барьер. При назначении лекарственных препаратов врачу необходимо точно знать о способности вещества проникать или не проникать через соответствующий барьер. Распределение введенного препарата в определенной степени зависит от его депонирования. Различают клеточные и внеклеточные депо. К внеклеточным депо относятся такие белки крови, как альбумины. Связывание с альбуминами для некоторых препаратов может достигать 80 — 90%. Лекарственные препараты могут депонироваться в костной ткани и дентине (тетрациклин), в жировой ткани (депонирование липофильных соединений — средств для наркоза). Фактор депонирования имеет определенное значение для продолжительности действия лекарственного препарата.

**Биотрансформация.** Большая часть попавших в организм лекарственных веществ подвергается биотрансформации, т.е. определенным химическим превращениям, в ряде случаев, в результате которых они, как правило, теряют свою активность; однако в результате биотрансформации лекарственного вещества образуется новое, более активное соединение (в этом случае вводимый препарат является так называемым прекурсором или пролекарством). Важнейшую роль в процессах биотрансформации играют микросомальные ферменты печени, которые метаболизируют чужеродные для организма вещества (ксенобиотики) гидрофобной природы, превращая их в более гидрофильные соединения. Не имеющие субстратной специфичности микросомальные оксидазы смешанного действия окисляют гидрофобные ксенобиотики при участии НАДФ, кислорода и цитохрома Р450. Инактивация гидрофильных веществ происходит при участии немикросомальных ферментов разной локализации (печени, ЖКТ, плазмы крови и т.д.). Выделяют два основных вида превращения лекарственных препаратов:

- метаболическую трансформацию,
- конъюгацию.

**Выведение (экскреция).** Экскреция большинства лекарственных веществ осуществляется через почки и печень (с желчью в желудочно-кишечный тракт). Исключение составляют летучие газообразные вещества, применяемые для наркоза, — они выделяются в основном легкими. Экскреции через почки подвергаются водорастворимые, гидрофильные соединения путем фильтрации, реабсорбции, секреции в различных сочетаниях. Понятно, что такой процесс, как реабсорбция, значительно снижает выведение лекарственного вещества из организма. Необходимо учитывать, что процесс реабсорбции существенно зависит от полярности (ионизированная или неионизированная форма) вещества. Чем выше

полярность, тем хуже реабсорбция вещества. Например, при щелочной реакции мочи слабые кислоты ионизированы и, следовательно, хуже реабсорбируются и в большей степени экскретируются. Это, в частности, барбитураты и другие снотворные средства, ацетилсалициловая кислота и т.д. Данное обстоятельство важно учитывать при отравлениях. Если лекарственное вещество является гидрофобным (липофильным), то оно в таком виде не может быть выведено через почки, так как подвергается почти полной реабсорбции. Такое вещество выводится через почки только после перехода в гидрофильную форму; этот процесс осуществляется в печени путем биотрансформации данного вещества. Ряд препаратов и продуктов их превращения в значительном количестве выводится с желчью в кишечник, откуда частично выводится с экскрементами, а частично повторно всасывается в кровь, вновь попадает в печень и выводится в кишечник (так называемая enteroгепатическая рециркуляция). Следует подчеркнуть, что потребление в пищу клетчатки и других естественных или искусственных сорбентов, а также ускорение моторики желудочно-кишечного тракта способно значительно ускорить выведение этих препаратов. Одним из самых распространенных фармакокинетических параметров является так называемый период полужизни ( $t_{1/2}$ ). Это время, в течение которого содержание вещества в плазме крови снижается на 50%. Данное снижение обусловлено как процессами биотрансформации, так и экскреции лекарственного вещества. Знание ( $t_{1/2}$ ) облегчает правильную дозировку вещества для поддержания его стабильной (терапевтической) концентрации в плазме крови.

### 3.5. РАСЧЕТ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

Для обработки и интерпретации фармакокинетического эксперимента используют математическое моделирование - компартментальная (частевой, камерной) модель организма, которая представлена как совокупность взаимосвязанных абстрактных частей (камер), между которыми и внутри которых происходят процессы распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ. При условии, что скорости этих процессов пропорциональны концентрации (или кол-ву) лекарственного вещества в той части, где этот процесс происходит, изменение концентрации и определяется уравнением:

$$C_i = \sum_1^n A_{ij} \exp(-a_j t),$$

где  $n$  - число камер модели,  $A_{ij}$  - предэкспоненциальные множители,  $a_j$  - константа скорости,  $t$  - время.

Принципиальные недостатки такой модели - неопределенность понятия "часть", невозможность строгой идентификации числа частей и параметров, погрешности в статистических оценках последних.

Для решения задач прикладной фармакокинетики широко используют методы системного подхода и теории вероятности. В первом случае систему организм - лекарственное вещество рассматривают как целое ("черный ящик"). Для оценки параметров применяют принцип материального баланса, т. е. равенства между количествами поступившего и выведенного лекарственного вещества (после однократной дозы) или достижения равенства скоростей поступления и выведения лекарственного средства (при длительном введении):

$$F \times D = CL \times AUC; F \times R = CL \times C_{ss}$$

где D - доза, F- степень всасывания, AUC - площадь под кинетической кривой изменения концентрации в крови (плазме, сыворотке) после однократного введения, R - скорость поступления лекарственного вещества в организм, C<sub>ss</sub> - средняя стационарная концентрация при длит, введении, CL - клиренс, кол-во крови (в мл), которое очищается от лекарственного вещества в единицу времени. При внутрисосудистом введении F = 1. При внесосудистом введении степень всасывания (F) оценивается путем сравнения площадей под кинетическими кривыми, соответствующими разным путям введения лекарственного вещества.

Вероятностный подход рассматривает кинетические кривые как кривые плотности распределения молекул лекарственного вещества по времени их пребывания в анализируемой среде. С помощью статистических моментов рассчитывают немодельные параметры (среднее время удерживания лекарственного вещества в организме, клиренс лекарственного вещества и объем его распределения, степень ионизации).

Объем распределения - V<sub>d</sub> – (Volume of distribution)

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

где D – доза, C<sub>0</sub> – начальная концентрация.

Поэтому кажущийся объем распределения можно определить как гипотетический объем жидкостей организма, в котором после внутривенного введения, при условии мгновенного и равномерного распределения концентрации вещества в плазме крови V<sub>d</sub> определяют в литрах или л/кг. Например V<sub>d</sub>=15 л означает, что вещество находится в плазме крови (3л), в межклеточной жидкости (12 л) и не проникает в клетки тканей.

Степень ионизации - формула Henderson – Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log \frac{\text{непротонированная часть}}{\text{протонированная часть}}$$

Клиренс лекарственного вещества показывает, какое количество плазмы крови освобождается от вещества в единицу времени и определяется обычно в мл/мин. Различают почечный клиренс (Cl<sub>r</sub>), печеночный клиренс (Cl<sub>p</sub>), общий клиренс (Cl<sub>t</sub>).

$$Cl_r = \frac{C_u V_u}{C_p} \text{ мл / мин}$$

где C<sub>u</sub> и C<sub>p</sub> – концентрация вещества соответственно в моче и плазме кров, а V<sub>u</sub> – скорость мочеотделения при постоянной концентрации вещества в плазме крови

## ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Назовите разделы клинической фармакологии.
2. Основные механизмы проникновения лекарственных веществ через биологические мембраны.
3. Пассивная диффузия слабых электролитов. Влияние pH среды на степень ионизации слабых электролитов. Уравнение Гендерсона-Хассельбальха, его практическое применение.
4. Всасывание лекарственных веществ из места введения в кровь. Основные механизмы всасывания лекарственных веществ из желудочно-кишечного тракта, скелетных мышц, подкожной клетчатки.
5. Пути введения лекарственных средств, характеристика основных путей введения. Значение знания физико-химических свойств вещества для выбора оптимального пути введения.
6. Распределение лекарственных веществ в организме.
7. Биотрансформация лекарственных веществ. Основная направленность и механизмы биотрансформации лекарственных веществ. Локализация метаболических процессов в организме. Направленное изменение интенсивности метаболических процессов. Значение путей введения лекарственных веществ для скорости их метаболизма в печени.
8. Экскреция лекарственных веществ. Основные органы экскреции. Почечная экскреция. Механизмы проникновения лекарственных веществ в почечный фильтрат. Управляемая экскреция слабых электролитов. Выведение лекарственных веществ кишечником. Энтеро-гепатическая циркуляция лекарственных веществ.
9. Понятие о фармакокинетических моделях.
10. Кажущийся объем распределения, определение, расчет, практическое значение.
11. Понятие об элиминации лекарственных веществ. Константа элиминации и период полуэлиминации при кинетике первого порядка.
12. Понятие о клиренсе. Определение, формулы для расчета общего и почечного клиренса.
13. Понятие о биодоступности, практическое значение, графический метод определения биодоступности, формула.

### **Основные источники информации раздела 3**

1. Бекаревич Ю.Б., Пушкина Н.В. Самоучитель Microsoft Access 2002. – СПб.: БХВ-Петербург, 2003. – 720 с. Ил.
2. Грабер М. Введение в SQL. Пер с англ. – М.: Лори., 1996
3. Дейт К.Дж. Введение в системы баз данных. Пер. с англ. – М.: Издательский дом «Вильямс», 2001. – 1072 с. Ил.
4. С. Д. Кузнецов Основы баз данных. М.: Интуит.ру 2005г.

### **Дополнительные источники информации раздела 3**

1. Голицина О.Л., Максимов Н.В., Попов И.И. Базы данных. – М.: ФОРУМ: ИНФРА-М, 2003. –352 с.: ил.
2. Грабер М. SQL. Пер с англ. – М.: Лори., 2001
3. Коголовский М.Р. Энциклопедия технологий баз данных. – М.: Финансы и статистика, 2002. – 800 с. Ил.
4. Коннолли Т., Бегг К., Страчан А. Базы данных: проектирование, реализация и сопровождение. Теория и практика. Пер. с англ. – М.: Издательский дом «Вильямс», 2001. – 1120 с. Ил.
5. Тейлор А.Г. SQL для «чайников». Пер. С англ. – М.: Издательский дом «Вильямс», 2001. – 368 с. Ил.

### **ОСНОВНЫЕ ССЫЛКИ РАЗДЕЛА 3**

[Раздел учебника Зеленкова Ю.А., посвященный архитектуре клиент-сервер](#)  
[Многопользовательские среды \(визуальные инструменты для баз данных\)](#)  
[Безопасность баз данных Алексей Сабанов Статья](#)  
[Подборка статей по базам данных](#)  
[Справочное руководство по MySQL – глава Создание и использование баз данных](#)  
[Обзор SQL Статья](#)  
[Учебное пособие по SQL](#)  
[Учебное пособие Основы проектирования баз данных](#)

[Системы обработки информации - язык баз данных SQL со средствами поддержания целостности](#)  
[My SQL Руководство по ODBC и MyODBC](#)  
[OLE DB шаг за шагом](#)  
[Учебное пособие по SQL Кириллов В.В., Громов Г.Ю.](#)

## ФАЗЫ И ТИПЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

После того как закончены лабораторные тестирования, можно начинать клинические испытания с участием человека. Испытания с участием человека имеют четыре фазы.

Фаза	Исследуемые	Количество исследуемых	Примечания
I	Здоровые добровольцы	10 — 20	Первое использование на людях, оценивается фармакокинетические параметры
II	Пациенты	100 — 200	Оценивается эффективность, оптимальная доза, безопасность
III	Пациенты	Более 300	Оценивается эффективность и безопасность, сравнение со стандартной терапией, получение основных данных для регистрации лекарственного средства
IV	Пациенты		Долгосрочные исследования эффективности и безопасности, выявление редких нежелательных явлений

### 4.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (I - III ФАЗЫ)

ФАЗА I клинических исследований — это первый шаг тестирования нового лекарственного вещества на людях. Обычно испытуемые являются здоровыми добровольцами. Эти исследования часто называются клиническими фармакологическими испытаниями, так как они спланированы таким образом, чтобы установить переносимость, безопасность, наличие терапевтического действия, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, а иногда и первоначальные показатели эффективности при испытаниях на людях. Исследуемые терапевтические параметры включают: показатели абсорбции, распределения, метаболизма, экскреции, а также предпочтительную форму применения и безопасный уровень дозирования. Обычно процесс проведения испытаний Фазы I занимает от 6 месяцев до одного года.

Обычно в Фазе I клинических испытаний принимают участие здоровые добровольцы, за которыми ведется тщательное наблюдение. Исключением являются испытания онкологических лекарственных средств на людях. С точки зрения медицинской этики, в связи с потенциальной токсичностью противораковых лекарственных средств, предпочтительнее испытывать их на онкологических больных, а не на здоровых добровольцах.

Показатели, оцениваемые на Фазе I клинических испытаний:

безопасность, переносимость;

влияние на основные физиологические показатели;

константы скорости элиминации, абсорбции и экскреции;

пиковая концентрация в сыворотке крови;

время для достижения максимальной концентрации;

метаболизм и лекарственное взаимодействие;

период полувыведения лекарственного средства;

связь с белками;

сравнение лекарственных форм и доз;

площадь под кривой «концентрация—время» (AUC);

фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

На Фазе II в исследовании принимают участие пациенты с конкретным заболеванием. Испытания на II Фазе спланированы таким образом, чтобы обеспечить получение дополнительных данных по безопасности лекарства. Главная цель II Фазы – подтвердить, что препарат обладает терапевтическим действием, и определить оптимальный диапазон доз и частоту назначения.

Во время проведения II Фазы испытаний за пациентами ведется тщательное наблюдение на наличие признаков возможной токсичности лекарства-кандидата и положительных эффектов его применения. Исследователи, проводящие испытания во II Фазе, обычно являются специалистами в терапии изучаемого заболевания и/или в оценке воздействия лекарственного средства на развитие болезни. Для проведения исследований на II Фазе клинических испытаний особую важность имеет надлежащий подбор испытуемых.

Фаза III клинических испытаний – это многоцентровые сравнительные исследования, проводимые с целью доказательства эффективности и безопасности нового препарата по сравнению со стандартной терапией. На этой фазе получают основные данные для регистрации лекарственного средства. Иногда подразделяются на исследования фаз IIIa и IIIb. Фазу IIIa проводят для подтверждения эффективности и безопасности нового препарата и представить результаты в официальные инстанции вместе с заявкой на регистрацию. Исследования фазы IIIb проводятся после того, как представлена заявка, но до момента регистрации нового лекарственного средства.

В данной фазе выявляют максимальное количество побочных эффектов, связанных с приемом данного лекарственного средства. Также на данной фазе производится исследование безопасности лекарственного средства при его длительном применении.

Данные, полученные на III Фазе клинических испытаний (в дополнение к данным, полученным на более ранних фазах клинических и доклинических исследований),

используются для передачи документов в регулирующие органы. Рекомендация к широкому клиническому применению считается обоснованной, если новый препарат:

- более эффективен, чем известные препараты аналогичного действия;
- обладает лучшей переносимостью при равной эффективности с известными препаратами;
- эффективен в тех случаях, когда лечение известными препаратами безуспешно;
- экономически более выгоден;
- прост в применении;
- имеет более удобную лекарственную форму;
- обладает синергидным действием при комбинированной терапии, не увеличивая токсичности.

Клинические испытания IV Фазы, проводимые после того, как лекарственный препарат получил одобрение, часто называют постмаркетинговыми исследованиями. Данная фаза испытаний связана со сбором различных отчетных данных и мониторингом побочных реакций производителем и регулятивными органами. В результате безопасность и эффективность лекарства могут периодически пересматриваться в соответствии с новыми клиническими данными по его применению.

#### **4.3. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (IV ФАЗА)**

Фаза IV исследований может быть использована для оценки следующих параметров лечения:

- различные дозировки лекарственного препарата;
- сроки лечения;
- взаимодействие с пищевыми продуктами и/или другими лекарствами;
- сравнительный анализ стандартных курсов лечения;
- анализ применения в различных возрастных группах, включая типы пациентов;
- экономические показатели лечения и уровня качества жизни;
- отдаленные результаты лечения (снижение или увеличение уровня смертности у пациентов, длительно получающих данный препарат).

В клинические испытания четвертой фазы могут входить дополнительные исследования, проведение которых является обязательным условием одобрения лекарственного препарата регулятивными органами. Важным аспектом IV Фазы испытаний является выявление и определение ранее неизвестных или неправильно определенных побочных эффектов лекарственного средства, а также факторов риска на популяционном уровне.

### **ФАЗЫ И ТИПЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ**

1. Основные этапы разработки нового препарата.
2. Какие исследования проводятся на начальных этапах разработки лекарственных средств.
3. Для чего проводятся эти исследования?
4. Почему необходимо проведение клинических испытаний?
5. Что такое клиническое испытание лекарственного препарата?

6. Кто принимает решение о начале исследования?
7. На кого возлагается ответственность за проведение исследования?
8. Когда можно включать испытуемого в исследование?
9. Где содержится описание испытания?
10. Назовите основные виды клинических испытаний?
11. Что такое маскированные вмешательства? Виды маскировки?
12. Какое количество испытуемых входит в первую фазу исследования?
13. Что изучается в первой фазе исследования?
14. Сколько испытуемых входит во вторую фазу исследования? Задачи 2 фазы?
15. Количество испытуемых в 3 фазе? Ее задачи?
16. Сколько испытуемых входит в 4 фазу. Задачи 4 фазы?

## **Основные источники информации раздела 4**

Основные источники информации:

1. Власов В.В. Эпидемиология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 464 с. Ил.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М., Практика, 1998. – 459 с.
3. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство. В 2-х томах/ под ред. Ю.М. Комарова. Т. 1. Теоретическая статистика. – М.: Медицина, 2000. – 412 с.
4. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство. В 2-х томах/ под ред. Ю.М. Комарова. Т. 2. Прикладная статистика здоровья. – М.: Медицина, 2000. – 412 с.
5. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 ил.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA – М.: МедиаСфера, 2002.

## **Дополнительные источники информации раздела 4**

1. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ. Пер. с англ. – М.: «Мир», 1982. – 488 с. ил.
2. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. – М.: Наука, 1965
3. Джонсон Н., Лион Ф. Статистика и планирование эксперимента в технике и науке: методы обработки данных. В 2-х т. Т. 1. Пер. с англ. – М.: Мир, 1981
4. Джонсон Н., Лион Ф. Статистика и планирование эксперимента в технике и науке: методы планирования эксперимента. В 2-х т. Т. 2. Пер. с англ. – М.: Мир, 1981
5. Дэйвисон М. Многомерное шкалирование: методы наглядного представления данных. Пер. с англ. – М.: «Финансы и статистика», 1988
6. Жуковская В.М., Мучник И.Б. Факторный анализ в социально-экономических исследованиях. – М.: «Статистика», 1976
7. Журавлева К.И. Статистика в здравоохранении. – М.: Медицина, 1981. – 175 с.
8. Закс Л. Статистическое оценивание. Пер. с нем. – М., «Статистика», 1976
9. Иберла К. Факторный анализ. Пер. с нем. – М.: «Статистика», 1980.
10. Кокс Д., Хинкли Д. Теоретическая статистика. Пер. с англ. – М.: «Мир», 1978.
11. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М., «Высшая школа», 1973
12. Лоули Д., Максвелл А. Факторный анализ как статистический метод. Пер. с англ. – М.: «Мир», 1967.
13. Мюлер П., Нойман П., Шторм Р. Таблицы по математической статистике. Пер. с нем. – М.: «Финансы и статистика», 1982
14. Окунь Я. Факторный анализ. Пер. с польского. – М.: «Статистика», 1974
15. Плавинский С.Л. Биостатистика: Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 560 с, ил.
16. Справочник по прикладной статистике. В 2-х т.: пер. с англ. / под ред. Э. Ллойда, У. Ледермана, Ю.Н. Тюрина. – М.: «Финансы и статистика», 1989.
17. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: пер. с англ. / Дж.-Щ. Ким, Ч.У. Мьюллер, У.Р. Клекка и др. – М.: «Финансы и статистика», 1989
18. Харман Г. Современный факторный анализ. Пер с англ. – М.: «Статистика», 1972.
19. Шеффе Г. Дисперсионный анализ. Пер. с англ. – М.: «Государственное издательство физико-математической литературы», 1963



## **ОСНОВНЫЕ ССЫЛКИ РАЗДЕЛА 4**

[Электронный учебник по статистике](#)

[Глава самоучителя по пакету Statistica. посвященная описательным статистикам](#)

[Раздел сайта Statsoft, посвященный основным статистикам](#)

[Раздел сайта, посвященный точечным оценкам](#)

[Статья, посвященная некоторым вопросам точечного оценивания \(PDF\)](#)

[Основные проблемы прикладной статистики - описание данных, оценивание и проверка гипотез. Раздел учебного пособия А.И. Орлова](#)

[Этапы решения задачи описания эмпирических данных вероятностными моделями](#)

[Основные статистики и таблицы](#)

[Раздел сайта, посвященный корреляции](#)

[Раздел сайта, посвященный дисперсионному анализу](#)

## **ОСНОВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ПРОЦЕСС ПРОХОЖДЕНИЯ ДАННЫХ В НЕМ**

### **5.1 ГОСТ Р 52379-2005**

Основными считаются документы, позволяющие оценить проведение исследования и качество полученных данных. Они способствуют успешному выполнению в рамках клинического исследования своих функций участниками исследования, а также служат доказательством соблюдения стандартов надлежащей клинической практики (GCP) и нормативных требований. Кроме того, основные документы являются объектом независимого аудита со стороны спонсора и инспекции со стороны уполномоченных органов как части процесса подтверждения законности проведения исследования и достоверности собранных данных.

ГОСТ Р 52379-2005 содержит полный перечень необходимых документов с разъяснением целей каждого документа, указанием, где документ должен храниться: в файлах исследователя/организации либо спонсора, или и там, и там. Перечисленные в стандарте документы, как по отдельности, так и в совокупности, могут быть подвергнуты аудиту спонсора и инспекции уполномоченных органов и должны быть предъявлены при проведении таковых.

Согласно ГОСТ Р 52379-2005 в зависимости от стадии клинического исследования документы сгруппированы в три раздела.

- I. Перед началом клинической фазы исследования.
- II. Во время клинической фазы исследования.
- III. После завершения или преждевременного прекращения исследования.

### **5.1 ГОСТ Р 52379-2005**

#### **I. Перед началом клинической фазы исследования**

- брошюра исследователя;
- подписанный протокол и поправки к нему;
- образец индивидуальной регистрационной карты (ИРК);
- информация, предоставляемая субъекту исследования:
  - форма информированного согласия,
  - любая другая письменная информация ,
  - рекламные объявления для привлечения пациентов;
- финансовые аспекты исследования;
- страховое обязательство (если требуется);
- подписанное соглашение вовлеченных сторон, например:
  - между исследователем/организацией и спонсором ,
  - между исследователем и КИО,
  - между спонсором и КИО,
  - между исследователем/организацией и уполномоченными органами;
- датированное и документально оформленное утверждение/одобрение Экспертным советом организации (ЭСО)/Независимым этическим комитетом (НЭК) следующих документов:
  - протокола и любых поправок,,
  - ИРК (если требуется),
  - формы информированного согласия,
  - любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам,
  - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование информации о компенсации субъектам,
  - любых иных утвержденных/одобренных документов;
- состав Экспертного совета организации/Независимого этического комитета;
- разрешение/одобрение протокола/уведомление о протоколе от уполномоченных органов;
- Curriculum vitae и/или другие документы, подтверждающие квалификацию исследователей и соисследователей;
- нормальный диапазон значений для предусмотренных протоколом медицинских/лабораторных технических процедур и/или тестов;
- медицинские/лабораторные/технические процедуры/тесты;
- образцы этикеток на упаковках исследуемых продуктов;
- инструкция по обращению с исследуемыми продуктами и расходными материалами;
- учет поставок исследуемых продуктов и расходных материалов;
- сертификаты анализов поставленных исследуемых продуктов;
- процедуры раскрытия кода для исследований, проводимых слепым методом;
- рандомизационный список;
- отчет монитора о предварительном визите;
- отчет монитора о стартовом визите.

## **5.1 ГОСТ Р 52379-2005**

### **II. Во время клинической фазы исследования**

- обновленные версии брошюры исследователя;
- любое изменение:
  - протокола/поправок ИРК,

- формы информированного согласия,
  - любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам,
  - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование;
- датированное и документально оформленное утверждение/одобрение Экспертным советом организации (ЭСО)/Независимым этическим комитетом (НЭК) следующих документов:
  - поправок к протоколу,
  - новых редакций:
  - формы информированного согласия,
  - предоставляемых субъектам материалов,
  - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование других утвержденных/одобренных документов,
  - результатов периодического рассмотрения документации по исследованию;
- где требуется, разрешение/одобрение/уведомление уполномоченных органов для:
  - поправок к протоколу и других документов;
- научную биографию (curriculum vitae) новых исследователей и/или соисследователей;
- изменения нормального диапазона значений для предусмотренных протоколом медицинских/лабораторных/технических процедур/тестов;
- изменения в медицинских/лабораторных/технических процедурах/ тестах;
- документация по поставкам исследуемых продуктов и расходных материалов;
- сертификаты анализа новых серий исследуемых продуктов;
- отчеты мониторов о визитах;
- существенные для исследования переговоры/переписка: переписка, записи встреч, записи телефонных переговоров;
- подписанные формы информированного согласия;
- первичная документация;
- заполненные, датированные и подписанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК);
- документирование исправлений в ИРК;
- уведомление спонсора исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты;
- уведомление спонсором и/или исследователем (что применимо) уполномоченных органов и ЭСО/НЭК о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях и о другой информации по безопасности;
- сообщение спонсором исследователю информации по безопасности;
- промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые ЭСО/НЭК и уполномоченным органам;
- журнал скрининга субъектов;
- список идентификационных кодов субъектов;
- журнал регистрации включения субъектов;
- учет исследуемого продукта в исследовательском центре;
- лист образцов подписей;
- учет хранящихся образцов биологических жидкостей/тканей.

## **5.1 ГОСТ Р 52379-2005**

### **III. После завершения или преждевременного прекращения исследования**

- учет исследуемого продукта в исследовательском центре;
- документация по уничтожению исследуемого продукта;
- итоговый список идентификационных кодов субъектов;
- сертификат аудита (если имеется);
- отчет монитора о завершающем визите;
- документация по распределению субъектов по группам и раскрытию кодов;
- итоговый отчет исследователя, предоставляемый ЭСО/НЭК и уполномоченным органам;
- отчет о клиническом исследовании.

Рассмотрим некоторые документы клинического исследования:

- брошюра исследователя,
- протокол клинического исследования,
- информация для субъекта исследования и форма информированного согласия,
- отчеты о ходе клинического исследования,
- индивидуальная регистрационная карта испытуемого (ИРК).

## 5.2 БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

**Брошюра исследователя** (БИ) в лаконичной, доступной, объективной, лишенной рекламного оттенка форме описывает клинические и неклинические данные об исследуемом препарате. БИ предоставляет участникам исследования информацию, способствующую пониманию и соблюдению положений протокола, таких как доза, частота/периодичность доз, способы введения, а также процедуры мониторинга безопасности. Типовая брошюра исследователя обычно включает следующие разделы:

- титульный лист, на котором указываются название спонсора, идентификаторы исследуемого препарата, номер версии и дата издания настоящей брошюры, указание, является ли документ конфиденциальным (т.е. только для использования исследовательским коллективом);
- список аббревиатур и сокращений;
- оглавление;
- резюме — краткое описание физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических, метаболических и клинических свойств, соответствующих текущей стадии клинической разработки исследуемого продукта;
- введение — химическое название исследуемого препарата (а также традиционное и торговое названия, если они зарегистрированы), активные компоненты, фармакологическая группа, обоснования в пользу дальнейшего изучения исследуемого препарата и потенциальные показания к его применению. В этом разделе должен быть сформулирован общий подход к оценке изучаемого препарата;
- физические, химические и фармацевтические свойства и состав лекарственной формы препарата, а также инструкции по хранению и использованию;
- доклинические исследования — данные по экспериментальной фармакологии,

- фармакокинетике, метаболизму и токсичности изучаемого препарата у животных;
- клинические исследования — данные по фармакокинетике, фармакодинамике, метаболизму, биотрансформации исследуемого препарата у человека, безопасность и эффективность при применении человеком, пострегистрационные данные, если исследуется препарат, уже одобренный к применению по другим показаниям;
- заключение и рекомендации для исследователя;
- ссылки (ссылки приводятся в конце каждого раздела).

### **5.3 ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Протокол клинического исследования представляет собой документ, в котором содержатся инструкции для всех, кто принимает участие в клиническом исследовании, с конкретными задачами каждого участника и указаниями по выполнению этих задач. Протокол отражает научные предпосылки и обоснование для проведения исследования, клинические, административные, управленческие, статистические и другие аспекты. Протокол обеспечивает квалифицированное проведение исследований, а также сбор и анализ данных, которые затем поступают на рецензию в органы контрольно-разрешительной системы.

Согласно ГОСТ Р 52379-2005 в Протокол клинического исследования должны быть включены следующие разделы:

- общая информация;
- название протокола, идентификационный номер протокола и дата;
- наименование и адрес спонсора и монитора;
- имя и должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу;
- имя, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию;
- имя и должность исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров;
- имя, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача, отвечающего за принятие всех решений медицинского характера (если данное лицо не является исследователем);
- наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченных в исследование;
- обоснование исследования;
- название и описание исследуемых продуктов;
- сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования;
- краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования;
- описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения;
- указание на то, что исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, GCP и нормативными требованиями;
- описание исследуемой популяции;
- ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования;

- цели и задачи исследования (детальное описание);
- дизайн исследования;
- указание основных и дополнительных исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе исследования;
- описание типа/дизайна проводимого исследования (например, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное) и графическая схема дизайна исследования, процедур и этапов исследования;
- описание мер, направленных на минимизацию/исключение субъективности, в том числе рандомизации и слепого метода/маскировки;
- описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов, описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов;
- ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен;
- описание «правил остановки» или «критериев исключения» для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом;
- процедуры учета исследуемых продуктов, включая, при наличии, плацебо и препараты сравнения;
- хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия;
- перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК и рассматриваемых в качестве первичных данных;
- отбор и исключение субъектов;
- критерии включения субъектов;
- критерии невключения субъектов;
- критерии исключения субъектов, а также процедуры, определяющие:
  - а) когда и как субъектов исключать из исследования/лечения исследуемым продуктом;
  - б) какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам;
  - в) заменены ли и каким образом выбывшие субъекты;
  - г) последующее наблюдение за субъектами, исключенными из лечения исследуемым продуктом/исследуемым лечением;
- лечение субъектов. Осуществляемое лечение, включая названия всех продуктов, их дозировки, частоту приема, пути/способы введения, а также продолжительность лечения, включая периоды последующего наблюдения для каждой группы лечения исследуемыми продуктами;
- лекарства/способы лечения, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и/или во время исследования;
- методы контроля за соблюдением процедур субъектами;
- оценка эффективности;
- перечень параметров эффективности;
- методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров эффективности;
- оценка безопасности;
- перечень параметров безопасности;
- методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности;
- требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях;
- метод и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения

- нежелательных явлений;
- статистика;
- описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки каждого планируемого промежуточного анализа;
- планируемое количество субъектов. В случае многоцентровых исследований должно быть определено планируемое количество субъектов в каждом центре. Обоснование размера выборки, включая рассуждения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической правомерности исследования;
- применяемый уровень значимости;
- критерии прекращения исследования;
- процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных;
- процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана (все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в протоколе и/или финальном отчете об исследовании);
- отбор субъектов для анализа (например, все рандомизированные субъекты, все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, все субъекты, соответствующие критериям отбора, субъекты, данные которых пригодны для оценки);
- прямой доступ к первичным данным/документации — исследователи/организации не должны препятствовать прямому доступу к первичным данным/документации для проведения связанных с исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов;
- контроль качества и обеспечение качества;
- этика — описание этических аспектов исследования;
- работа с данными и ведение записей;
- финансирование и страхование;
- политика в отношении публикаций;
- приложения.

## **5.4 ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ**

Информированное согласие гарантирует этичность медицинских экспериментов и соблюдение прав субъектов исследования.

Информированное согласие — процесс добровольного подтверждения пациентом его согласия участвовать в том или ином исследовании после того, как он был ознакомлен со всеми аспектами исследования.

Информированное согласие должно быть документировано с помощью письменной подписанной и датированной формы информированного согласия.

Потенциальные испытуемые должны быть информированы о целях и методах исследования, лекарственном средстве и курсе лечения, об имеющихся альтернативных курсах лечения, потенциальной пользе и риске, а также о возможных осложнениях и неудобствах, которые может принести участие в исследовании.

Основываясь на полученной и понимаемой информации, потенциальный испытуемый дает добровольное согласие на участие в исследовании. Согласие пациента не может быть получено путем какого-либо принуждения. Испытуемый должен знать, что в любое время он имеет право выйти из исследования и выход из исследования не окажет влияния на его дальнейшее медицинское обслуживание.

## 5.5 ОТЧЕТЫ О ХОДЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследователь обязан представлять комитету по этике письменные отчеты о ходе исследования.

Это может быть как промежуточный, так и заключительный отчет — полное и исчерпывающее описание завершеного исследования, включающее описание экспериментальных материалов, дизайна, представление и оценку результатов статистического анализа.

Кроме этого, исследователь представляет письменные сообщения и отчеты обо всех изменениях, оказывающих существенное влияние на проведение исследования и/или увеличивающих риск для испытуемых.

Это отчеты и уведомления о нежелательных явлениях, о побочных реакциях на лекарственный препарат, отчеты об отклонениях от протокола, и о нарушениях протокола, а также о прекращении исследования. Монитор исследования также представляет письменные отчеты о каждом визите в исследовательский центр.

Экспертный отчет составляется для регуляторных органов экспертом в соответствующей области сотрудником компании или независимым лицом и касается различных аспектов разработки лекарственного препарата.

## 5.6 ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

**Индивидуальная регистрационная карта (ИРК)** — это бумажный или электронный документ, предназначенный для внесения в него информации по каждому испытуемому, предусмотренной протоколом клинического исследования. ИРК обеспечивают сбор данных в соответствии с протоколом, обеспечивают удовлетворение требований органов контрольно-разрешительной системы для сбора информации, способствуют эффективной и полной обработке данных, их анализу и отчетности по результатам; способствуют обмену данными по безопасности среди проектной группы и других подразделений организации. Данные, собранные во время проведения испытания в исследовательском центре, должны быть полными и точно отражать, что произошло с каждым испытуемым. Только в случае соответствия этим критериям исследование достоверно отвечает на вопросы об эффективности и безопасности изучаемого лекарственного средства.

Во всех ИРК должны быть указаны следующие данные:

- номер, название исследования,
- фамилия исследователя,
- идентификационные данные испытуемого/пациента (номер и инициалы),
- информация о критериях включения/исключения,
- демографические данные,
- детальное описание дозирования исследуемого препарата,
- сопутствующий курс лечения,
- случаи неблагоприятных реакций (побочные эффекты и интеркуррентные заболевания),
- заключение о состоянии здоровья испытуемого,
- подпись исследователя и дата.

Кроме того, в ИРК должны быть предусмотрены страницы для внесения



информации по следующим позициям:

- история болезни,
  - данные физического обследования,
  - основной и сопутствующий диагноз,
  - предыдущий релевантный курс лечения,
- 
- характеристика исходного состояния, промежуточные исследования и измерения конечных показателей эффективности, лабораторные тесты, процедуры и т.д.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ**

1. Какие документы считаются основными и почему?
2. Назовите номер ГОСТа, который содержит полный перечень необходимых документов.
3. Перечислите группу документов, которые подготавливают перед началом клинической фазы исследования.
4. Перечислите группу документов, используемую во время клинической фазы исследования.
5. Перечислите группу документов, используемую после завершения исследования.
6. Назовите основные принципы составления брошюры исследователя.
7. Из каких разделов состоит протокол исследования.
8. Что такое информированное согласие?
9. Какую информацию включают в промежуточные и заключительный отчеты?
10. Что такое ИРК и какие данные должны быть указаны в ней?

## **СТАНДАРТ GCDMP (ЭТАП ПОДГОТОВКИ К ИССЛЕДОВАНИЮ)**

### **6.1 КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ ДАННЫХ**

Во время проведения исследований данные могут передаваться из одной организации в другую, из центра в центр, между департаментами и даже между различными странами. Хотя полной анонимности в работе с данными достичь практически не удастся, необходимо развивать и поддерживать структуру, в которой соблюдается секретность информации о субъектах исследования.

Персональные данные – это информация, которая может идентифицировать, прямо или косвенно, исследуемый объект. К таким данным относятся имя или инициалы пациента, его адрес или генетический код.

Собирать и использовать персональные данные следует, только если того требуют научные интересы, при этом гарантируя, что причины использования этих данных обоснованы и документированы.

Согласно руководству по надлежащей клинической практике (ICH GCP), «конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъект исследования, должна быть обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями».

Для обеспечения согласованности с законодательством в области конфиденциальности данных компания должна принять ряд стандартных процедур, обеспечивающих высокую степень защиты данных во время сбора и управления.

Основные обязанности по сохранению конфиденциальности первичной документации относятся к функциям клинических мониторов или сотрудников исследовательских центров. Однако специалисты по управлению данными работают с

материалами, которые могут включать первичные медицинские данные, генетические данные, данные экономического характера, отчеты о неблагоприятных явлениях. Поэтому специалист по управлению данными должен быть знаком с основными принципами компании по работе с частной информацией, которые соответствуют принципам GCP.

Для сотрудников отдела по управлению данными должны быть разработаны долгосрочные образовательные программы, в которых рассматриваются потенциальные последствия при нарушении секретности данных, преимущества применения строгих критериев при обращении с личной информацией. Тренинг должен включать: политику компании, политику регулирующих агентств, а также местные, федеральные, государственные или международные законодательства (законы). Необходимо повышать ответственность за использование личной информации через политику компании и регулирующие инструкции.

Следует уделять особое внимание процедурам хранения, доступа и отчетности по таким данным, как генетическая информация. Следует фиксировать и рассматривать любые запросы к такой информации, обеспечивать выполнение процедур, предшествующих передаче данных между отделами, филиалами и странами, чтобы гарантировать, что все соглашения о секретности соблюдены и зарегистрированы.

Инструменты сбора данных должны быть разработаны таким образом, чтобы минимизировать персональную информацию, позволяющую идентифицировать субъект исследования. Использование идентификаторов может встречаться в ИРК, а также при обработке, передаче, анализе данных и написании отчета. Это касается и разработки клинической базы данных, лабораторной базы данных и спецификации передачи данных.

Хотя исследователи ответственны за разъяснение пациентам целей исследования, в ИРК добавляют модуль, содержащий следующий пункт: «Пациент прочел, понял и подписал информированное согласие?». Это делают для того, чтобы отдел по управлению данными мог внести информацию в базу данных с уверенностью, что пациент подписал информированное согласие.

Внешние данные, передаваемые из лабораторий, не должны содержать конфиденциальную информацию о субъекте исследования. Если в отдел управления данными передаются первичные документы (например, ЭКГ, ЯМР, радиологические измерения), то все документы должны быть отделены от персональной информации. Для работы с генетическими данными необходим независимый сервер для их хранения, специальная группа сотрудников для работы и специальные стандартные процедуры, предназначенные для их обработки и использования.

Для обеспечения качественной защиты данных необходимо использовать новейшие стандарты, разработанные на момент проведения исследования, а также регулярно пересматривать процедуры защиты данных, принятые в компании, чтобы они находились в согласии с действующим законодательством.

## **6.2 ВЫБОР ПОСТАВЩИКОВ УСЛУГ**

Ответственность за качество и целостности данных испытания несет спонсор. Поэтому спонсор должен быть уверен в качестве данных, получаемых от внешних поставщиков. Поставщики услуг зачастую могут влиять на исход исследования, поэтому до начала исследования необходимо оценить предоставляемые услуги.

Поставщики услуг используются во всех аспектах клинических исследований и частично относятся к процессу управления данными. Некоторые примеры поставщиков: контрактные исследовательские организации, фармацевтические лаборатории,

типографии, аналитические лаборатории, поставщики программного обеспечения, а также оборудования. Услуги поставщиков разнообразны: от издания ИРК до медицинского контроля.

В первую очередь, спонсор должен определить, какие именно услуги необходимы от поставщика, будут ли данные, собираемые в исследовании, прямо или косвенно зависеть от этого сервиса, т.е. определить влияние поставщика услуг на результат исследования. Возможности поставщика необходимо оценить до начала исследования. Также до начала клинического исследования «спонсор и поставщик» утверждается программа проверки поставщика.

Первичной целью оценки является определение адекватности качества, возможностей, наличие соответствующих ресурсов. Одновременно необходимо определить степень поддержки и уровень менеджмента, который потребуется для работы с поставщиком. Это может быть выражено в виде предоставления стандартных процедур, поддержки в управлении данными, советами по поддержке качества, документации или руководства по валидации.

Оценка должна быть адекватной степени влияния сервиса поставщика на исход исследования. Например, контрактная организация с наличием полного сервиса требует более тщательной проверки, чем типография, в которой тиражируется ИРК.

При оценке поставщиков необходимо учитывать следующее:

- оценку процесса контроля качества у поставщика;
- стандартные процедуры и доказательство их соблюдения;
- квалификацию сотрудников и их знание стандартных процедур;
- документирование изменений в процессе контроля;
- пересмотр необходимой аккредитации в области деятельности (например, сертификат на лабораторную деятельность);
- финансовую стабильность поставщика.

В контракте очень важно детализировать обязанности поставщика. Дальнейшее управление поставщиком должно проходить с регулярными интервалами на протяжении всего исследования, чтобы гарантировать выполнение согласованного объема работ. План спонсора по управлению качеством должен включать получение информации об управлении качеством от поставщика. Дополнительно, спонсору необходимо предоставлять промежуточные отчеты, а также результаты мониторингов (полученные в процессе регулярных взаимодействий с поставщиком) и документирование изменения статуса. Все недоразумения или проблемы необходимо обсуждать и решать, как только они происходят, не оставляя на позднее время.

### **6.3 ПОЛУЧЕНИЕ И НАКОПЛЕНИЕ ДАННЫХ**

Наиболее важным (после протокола) является инструмент, разработанный и используемый для сбора данных. Качество данных зависит от качества этого инструмента. Должны быть собраны корректные данные, несмотря на временные затраты, в противном случае будет невозможна корректная интерпретация собранных данных. Таким образом, необходимо обращать особое внимание на дизайн, разработку и оценку качества инструментов для сбора данных.

Данные клинических исследований могут быть получены различными методами (источники). Ниже приведены примеры методов:

- бумажные или электронные медицинские записи;
- бумажные формы, заполненные в исследовательском центре;
- система интерактивных речевых ответов;
- локальные системы электроного сбора данных;
- пересылка данных;
- централизованные системы, основанные на web-технологиях.

Основным инструментом сбора данных является Индивидуальная регистрационная карта – ИРК.

ИРК следует разрабатывать одновременно с протоколом, чтобы обеспечить сбор только тех данных, которые в нем определены. Необходимо документировать процесс дизайна, разработки, утверждения ИРК. Вопросы, подсказки и инструкции должны быть ясными и краткими. По возможности следует избегать сбора излишних данных и данных, которые можно получить из других путем вычислений. ИРК должна быть разработана с учетом того, что данные об эффективности и безопасности являются основной целью сбора.

Создайте и поддерживайте библиотеку стандартных форм, используемых для ИРК.

Следует ознакомить исследовательский центр с ИРК до того, как она будет утверждена для исследования. До начала набора исследуемых необходимо обучить персонал исследовательского центра (протоколу исследования, дать инструкции по заполнению ИРК и разъяснить процедуры передачи данных).

Для того, чтобы копии ИРК были идентичны, надо использовать специальную копировальную бумагу (NCR paper — No Carbon Required — бескопирочная бумага (не требующая применения копировальной ленты)).

## **6.4 ДИЗАЙН И РАЗРАБОТКА ИРК**

Чтобы ИРК соответствовало протоколу, их разработку необходимо начинать одновременно. С этой точки зрения, данные, которые являются лишними или недостижимыми, требуют исправлений. Если уже существует разработанный план статистического анализа, он может быть использован в качестве руководства для определения наиболее существенных данных. Хотя такой порядок может привести к затратам времени в начале проекта, это позволит избежать путаницы в дальнейшем, а также сэкономить время и затраты во время исследования.

Спецификация в протоколе должна быть достаточной, чтобы однозначно определить данные, которые должны быть собраны. Сбор излишней информации может отвлечь внимание персонала исследовательских центров от важной информации, что нежелательно скажется на качестве данных. Очень важно определить ключевые переменные до или во время разработки ИРК.

Сбор данных в формы, которые поддерживают общую структуру, позволит избежать необходимости конвертации данных в дальнейшем. Организации, как правило, имеют стандартизированные шаблоны протокола, ИРК, структуры базы данных, процедуры валидации и отчетных таблиц.

Стандартизированные процедуры гарантируют, что инструмент собирает только данные, определенные протоколом исследования, минимизируя ошибки,

двусмысленность и избыточность данных, а также уменьшая время заполнения.

Чтобы гарантировать полноту и сопоставимость данных от различных популяций, собранных с использованием ИРК, вопросы и подсказки в ИРК должны быть достаточно точными и понятными. В тексты формулировок вопросов, следует добавлять инструкции для заполнения.

Дополнительно должны быть определены инструкции для приемлемого метода исправления записей.

Формулировка вопроса должна быть положительной. Использование многократных отрицаний запутывает. Например, следует задавать вопрос «Пациент следовал инструкциям?», а не «Пациент был не в состоянии следовать инструкциям?».

При проектировании и форматировании ИРК надо принимать во внимание конечное использование инструмента. Например, ИРК, заполняющееся персоналом, может отличаться от ИРК, заполняемого самим пациентом.

Большинство данных должно быть закодировано до анализа или отчета. Примером закодированных форматов являются пункты, включающие списки альтернативных ответов. В случаях, где известны возможные ответы, они могут быть структурированы как закодированные списки. Желательно проектировать ИРК таким образом, чтобы у исследователя (работающего с первоисточниками и хорошо ознакомленного с пациентом) была возможность сделать корректный выбор. Такой подход минимизирует ошибки и уменьшает время обработки данных. Свободный текст редко бывает полезным без наличия расширенного кодирующего справочника. Исключением является информация о проблемах безопасности.

Во всей ИРК необходимо поддерживать последовательность ответов в аналогичных вопросах. Например, размещение ответов «Ни одного», «Не применимо» или «Другое» в пределах ряда вопросов не должно измениться во всей ИРК. В вопросе или инструкции необходимо указывать количество допустимых ответов, следует ли выбрать только один вариант или можно отметить несколько.

Если ИРК будут поступать из исследовательских центров не в конце исследования, а в определенные интервалы времени в течение исследования, необходимо внимательно проверять поступающие ИРК. Например, при двенадцатимесячном исследовании ИРК могут забираться каждые три месяца. При этом необходимо наличие инструмента, позволяющего предотвратить дублирование информации (или повторное поступление записей, в которых несколько пунктов, были изменены). Однако график исследования может измениться или может возникнуть потребность в промежуточном анализе. При возникновении ситуации, когда требуется использование данных, не являющихся окончательными, существует вероятность того, что исследователь будет вносить изменения в оригинал. В дальнейшем при запланированном сборе ИРК будет трудно проследить внесенные исправления и легко пропустить их. Дополнительно, для гарантии точности данных, необходимо проверять информацию, которая собирается на протяжении нескольких поступлений ИРК, например, данные о продолжающемся неблагоприятном случае или о сопутствующем лечении.

В ИРК могут присутствовать вопросы, от ответов на которые зависят последующие вопросы. Такие вопросы называются связанными. Например, вопрос «Была ли проведена у пациента операция на сердце? Если нет, перейдите к следующей странице». Такой тип вопросов устанавливает подчиненные отношения, которые требуют, чтобы оба уровня (основной вопрос и связанный с ним) были заполнены корректно.

Связанные вопросы могут вызвать проблемы при разработке ИРК. Например, при пересмотре ИРК один из связанных вопросов может быть удален, в то время как другой

(зависящий от него) вопрос останется в ИРК. Или, наоборот, зависящие вопросы не представлены в ИРК. По возможности следует избегать наличия связанных вопросов, которые принадлежат разным секциям ИРК. Для минимизации путаницы связанные вопросы должны быть сгруппированы и четко отделяться от других вопросов.

Данные, основанные на одном и том же измерении, не должны быть внесены более одного раза или более, чем в одном месте. Это создает ненужную работу для исследователя и необходимость дополнительной проверки между различными пунктами. Сохраняться должны либо исходные данные, либо вычисления, основанные на них, но не то и другое одновременно. Исходные данные предпочтительнее, так как их возможно проверить, используя первоисточник.

## **6.5 ПРИНЦИПЫ СБОРА ДАННЫХ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ**

Для профессионалов управления клиническими данными очень важно знать принципы электронного сбора данных (EDC), который используют компании и регулирующие агентства.

Биофармацевтическая промышленность начала включать EDC в регулируемые процедуры сбора данных. Таким образом, стало возможно выполнение автоматизации с начала до конца процесса. В 1997 году клинический консорциум стандартов обмена данных (Clinical Data Interchange Standards Consortium – CDISC) определил электронный сбор данных как процесс сбора данных в устойчивую электронную форму. Это включает ввод данных (например, с клавиатуры, с использованием светового пера, с использованием системы распознавания голоса) и автоматизированное (или прямое) получение и накопление данных (например, сканеры штрихового кода, устройства манжеты для измерения кровяного давления).

EDC – сбор или получение данных в виде постоянной электронной записи с или без участия человека (например, применяя системы сбора, использующие модем, оптические распознаватели символов, аудио-текст, распознавание голоса, графические интерфейсы, интерфейс с клиническими лабораториями или сенсорный экран). «Постоянный» в контексте этого определения подразумевает, что любые изменения, сделанные в электронных данных, зарегистрированы.

Для корректного использования системы электронного сбора данных необходимо, чтобы:

- система электронного сбора данных прошла приемочное тестирование пользователями до ввода в эксплуатацию в исследовательском центре.
- стандарты качества организации поддерживали использование автоматизированного сбора, управления и архивирования данных.
- были определены требования для передачи данных и их интеграции с другими системами.
- был обеспечен авторизованный ограниченный доступ для исследователей, а также техническая поддержка.
- было проведено обучение всех пользователей системы EDC.

Разработка электронной ИРК или инструментов сбора данных поводится совместно с мониторами, специалистами по управлению данными, статистиками и специалистами в области медицины. Особое внимание следует обратить на сбор данных о

безопасности. Система должна быть дружелюбной для пользователя и гибкой для ввода данных. Для избежания смещения в данных необходимо убедиться, что система позволяет персоналу исследовательского центра внести все данные, имеющиеся в наличии. Определите процесс интегрирования лабораторных и других внешних данных с данными электронной ИРК. Создайте и следуйте Стандартным процедурам (SOPs) для электронного сбора данных, валидации и архивирования данных.

## **6.6 ПОДГОТОВКА БЛАНКА ИРК И РУКОВОДСТВА ПО ИХ ЗАПОЛНЕНИЮ**

Качество данных, собираемых во время исследования, зависит от аккуратности заполнения. Руководство по заполнению ИРК должно гарантировать, что все обязательные поля заполнены, данные в формах соответствуют логике протокола. Руководство по заполнению ИРК – это инструмент, содержащий инструкции по тому, как спонсор предполагает заполнение ИРК.

Следует обратить внимание персонала на то, что поля в ИРК не должны оставаться незаполненными. Если данные невозможно получить или они неизвестны, то в поле необходимо вводить «неприменимо» или «неизвестно». Электронное программное обеспечение для сбора данных не должно допускать пропущенных полей или обеспечивать возможность аргументировать (документировать причину) незаполненность поля.

С руководством по заполнению ИРК необходимо ознакомиться всем участникам клинических исследований, включая координаторов исследовательских центров, операторов, сотрудников по управлению данными, мониторов, программистов, статистиков.

Руководство по заполнению ИРК может быть представлено в различных форматах в зависимости от типа ИРК, инструментов и методов сбора данных. Традиционно для бумажной ИРК «Руководство по заполнению» печатается как часть ИРК или как отдельный документ. Для электронной ИРК или системы электронного сбора данных инструкции по заполнению могут быть даны как инструкции к форме, в виде системы помощи он-лайн, с помощью всплывающих подсказок или интерактивного диалога, в зависимости от введенных ранее данных.

Руководство должно содержать раздел общих инструкций, а также инструкции для заполнения каждой страницы. В руководство необходимо включить список сокращений, используемых в ИРК. Для проектов, в которых используется бумажная ИРК, Руководство по заполнению можно напечатать на первых страницах ИРК таким образом, что заполняющий может одновременно видеть инструкции по заполнению страницы. Руководство должно располагаться как можно ближе к заполняемому на данный момент полю. Каждая страница должна включать соответствующие инструкции по заполнению.

С «Руководством по заполнению ИРК» должны быть ознакомлены координаторы и мониторы, специалисты по управлению данными, биостатистики и исследовательская группа.

Руководство может быть в виде отдельного документа, в котором собраны подробные инструкции по заполнению каждого поля ИРК и описания возможных неблагоприятных явлений и симптомов. Инструкции могут быть включены непосредственно в ИРК, например, «отметьте только один вариант», «запишите все медикаменты, принятые за последние семь дней».

## 6.7 ТИРАЖИРОВАНИЕ ИРК

Поскольку ИРК является важным документом в исследовании, также следует обратить внимание на важность процесса тиражирования от выбора поставщика данной услуги до доставки ИРК в исследовательские центры.

Перед тиражированием необходимо представить для одобрения соответствующими сотрудниками окончательную версию ИРК, спецификацию и график распределения ИРК по исследовательским центрам. Спецификация должна включать всю информацию, необходимую типографии для тиражирования ИРК и сопутствующих материалов.

Для определения необходимого количества ИРК, дневников пациентов и др. следует принять во внимание число пациентов, определенное для данного протокола, ожидаемое количество замещений (если пациент выбывает из исследования), а также запасные ИРК (10% —15% от количества пациентов).

Если материалы распределяются в упаковках, то при расчете дополнительных элементов их количество должно быть оценено с избытком.

Необходимо выбрать бумагу, которая будет использоваться для тиражирования ИРК. Информация должна включать: тип бумаги, цвет, вес страницы, перфорированность (наличие отверстий для скоросшивателя) и тип клея (склеивания) для каждой страницы или секции. Например, обычно используется бескопирочная бумага различных цветов и весов. Многие организации используют следующие комбинации: белый — желтый — розовый или белый — желтый — картон. Традиционно белый является оригиналом, желтый — это экземпляр для сотрудников по управлению данными, розовый — это экземпляр исследовательского центра.

Спецификация должна включать лист картона, который защищает неиспользуемые страницы во время заполнения ИРК. Необходимо проверять качество копирования бумаги (т.е. качество заполнения второй и третьей копий). Вес бумаги также необходимо определить, особенно если собирается использовать факс или сканер. Необходимо проверять качество сканированных (отправленных факсом) материалов.

Во время исследования для работы с ИРК удобно использовать разделители и закладки. Необходимо установить количество закладок и разделителей и тип материала (обычно это картон), также они могут быть покрыты пленкой или ламинированы, и надо определиться с текстом, который будет напечатан на закладках.

Следует установить тип, цвет, ширину переплета, число ИРК в упаковке, продумать текст и дизайн обложки, а также этикетку на корешке. Подробно изложить инструкцию по упаковке и включить список содержимого в упаковки, которые получат исследовательские центры.

Если материалы передаются в центры из типографии, необходимо предоставить инструкции по передаче ИРК сайтам. В инструкции следует указать количество центров, количество ИРК, передаваемых в каждый центр; компанию, которая будет осуществлять перевозку.

Вместе с графиком перевозок необходимо дать инструкции по проверке поставок, инвентаризации поставок и информированию спонсора о статусе поставок.

До выхода в свет полного тиража типография должна представить сигнальный экземпляр ИРК для проверки. Экземпляр должен включать все страницы, разделители, переплет и надпись на корешке.

Типография, которая предоставляет услугу, должна иметь соответствующий опыт (квалификацию), специализироваться на выпуске ИРК и понимать процесс разработки



ИРК и проведения клинических испытаний. Типография должна понимать важность соблюдения графика выпуска и что ИРК должны быть доставлены в центры до того, как первый пациент центра поступит в исследование. Типографии должны быть известны процедуры международной пересылки.

Критерии для оценки типографии следующие:

- аккуратность печати, качество сервиса, цена за услугу;
- время полного цикла (в том числе начальный заказ и повторный, если необходимо по каким-либо причинам допечатать дополнительные экземпляры или страницы);
- опыт выпуска ИРК (дизайна ИРК)
- используют цифровую печать или ротап rint;
- возможность печати штрих-кода;
- выполняет ли типография такие услуги, как изготовление разделителей, международные поставки и др. сама или прибегает к услугам других фирм.

## **6.8 ВЫБОР И УТВЕРЖДЕНИЕ СУБД ДЛЯ РАБОТЫ С ДАННЫМИ**

От качества, полноты, чистоты и целостности данных зависит успех клинического исследования. Поэтому система управления базами данных должна иметь определенную надежность. Поскольку функций у системы управления данными достаточно много, процесс валидации является непрерывным и сложным. В данном разделе рассмотрены две основные функции:

1. Валидизация самих приложений (процедур) управления данными (т.е. определение того подходят ли приложения, чтобы оценить пригодность установленной клинической базы данных для процедур управления данными).

2. Валидизация программных средств, относящихся к разработке базы данных под определенный протокол.

Если система уже валидизирована, то практически необходимо валидизировать только новый программный код или интерфейс.

При валидации системы управления клиническими данными все тесты для проверки разработаны в соответствии с установленными требованиями для обеспечения полноты, точности, надежности и последовательной работы. Преобретенное программное обеспечение должно быть тщательно проверено разработчиком. Такая проверка относится к валидации на уровне разработки и не проверяется повторно конечным пользователем. Однако, в идеале, документация по валидации на уровне разработки должна быть доступна спонсору, по крайней мере, в целях аудита.

Тестирование на уровне функциональных возможностей включает документирование воздействия любых известных ограничений, проблем, дефектов в функциях, используемых в исследовании. Перечислим некоторые дополнительные проверки для валидации с использованием данных:

- тестирование экранного ввода данных, чтобы убедиться в возможности внесения данных в структуру БД;
- валидизация общей целостности, процедур проверки, выполняемых во время ввода (диапазон, дата, кодирование, несоответствие поля);
- тестирование функций верификации данных, например, повторный ввод данных, сравнение файлов, пакетная (batch) верификация;

- пакетная (batch) передача данных из отдельной БД в БД клинического исследования (например, электронная передача данных или система удаленного ввода).

Некоторые важные документы, относящиеся к процессу валидации:

- спецификация, в которой описано, для чего предназначено программное обеспечение (ПО) и как оно работает, а также руководство по работе с последней версией ПО;
- план тестирования, основанный на спецификации и общем использовании СУБД, в котором представлены процедуры тестирования и критерии одобрения или отклонения ПО;
- документы о результатах тестирования ПО с описанием причин одобрения или отклонения.

## **6.9 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОЦЕДУР РАБОТЫ С ЛАБОРАТОРНЫМИ И ДРУГИМИ ВНЕШНИМИ ДАННЫМИ**

Важную роль в качестве собираемых данных играют данные, поступающие из внешних источников. Даже если внешние данные не являются параметрами для оценки безопасности или эффективности, они могут быть использованы для скрининга, мониторинга качества жизни и для анализа различных тенденций. Для того чтобы ускорить процесс работы с внешними данными и минимизировать использование различных методологий и оборудования для их получения, спонсор предпочитает обращаться к централизованным поставщикам таких услуг. Такие поставщики предоставляют возможность электронной передачи данных в БД спонсора, быстрое получение результатов, стандартизованные тесты, калибруют значения, поступающие из разных центров, что позволяет избежать ошибок, возникающих при переписывании данных.

Опишем наиболее используемые внешние данные и действия сотрудников отдела управления данными по интеграции внешних данных в клиническую БД, обеспечение качества, целостности, конфиденциальности, правдоподобности.

Совместно со спонсором и поставщиком услуги устанавливаются процедуры для сбора, передачи, загрузки, валидации и редактирования внешних данных. Необходимо согласовать обязательные поля и важные переменные. Все стороны, вовлеченные в процесс сбора внешних данных, должны иметь стандартные процедуры и соответствующую документацию по их выполнению. Для гарантии надежности и корректности данных на каждом этапе следует использовать процедуры оценки качества.

Наиболее используемые внешние данные:

- результаты лабораторных исследований, данные фармакокинетики и фармакодинамики;
- данные с устройств (приборов) – ЭКГ, флуометрия, измерение систолического, диастолического давлений и пульса, медицинские изображения;
- электронные дневники пациентов.

Для избежания затруднений при интеграции внешних данных при установке (инсталляции) БД необходимо определить следующее:

- ключевые переменные и обязательные поля;

- процедуры редактирования и верификации данных;
- формат записей и формат файлов (например, SAS, ASCII);
- передачу данных;
- обновление БД;
- хранение и архивирование данных.

Ключевые переменные – это данные, которые однозначно описывают каждую запись. Они должны быть тщательно выбраны, от них зависит возможность интегрировать внешние данные в клиническую БД (например, найти соответствие пациента, визита, лабораторных результатов). Не полностью или с ошибками заполненные ключевые поля могут привести к неадекватной информации.

Для качественной и своевременной обработки данных ошибки должны быть устранены в источнике. Для достижения этого спонсор и поставщик данных должны совместно разработать план и процедуры редактирования и верификации.

Для продуктивного взаимодействия со стороны спонсора и поставщика должны быть определены сотрудники, ответственные за процесс передачи данных, в этот процесс следует включить представителя отдела управления данными.

Качество и эффективность интеграции данных требует согласованности между спонсором и поставщиком относительно формата передаваемых записей и файлов. Должны быть обсуждены размеры полей, уточнены числовые коды текстовых полей, число десятичных знаков, использование символов, таких как «>» и «<», кавычек, запятых и других специальных символов. Особое внимание надо уделить пропущенным пустым (нулевым, NULL) и пропущенным (missing) данным.

Существует множество различных форматов для записей, это зависит от используемой СУБД. Поэтому для утверждения структуры должны быть уточнены следующие моменты:

- спонсор должен предоставить в письменной форме упорядоченный список переменных, используемых для отчетов;
- надо дифференцировать (различать) числовые и текстовые поля. Тип поля должен быть отдельно определен как числовой или текстовой. Необходимо минимизировать присутствие в отчете результатов, которые могут быть представлены в обоих видах (в числовом или в текстовом);
- в письменной форме должны быть утверждены форматы для переменных, имеющих тип «Дата» и «Время». Например, DATE9, YYYYMMMD или TIME5, HH:MM (24 hr);
- недвусмысленно надо описать знаки больше «>» и меньше «<»;
- комментарии, относящиеся к состоянию образцов или их отсутствию, должны быть отделены от результатов в отдельную переменную;
- образец данных в согласованном формате должен быть доступен во время настройки БД и получить одобрение (validation);
- успешное прохождение образцом этапов генерации, пересылки, получения, загрузки, вывода на экран является валидизацией процесса передачи данных.

Специалист в области управления данными должны оценивать опыт использования поставщиком независимых стандартов для обмена данными между клиническими системами, включая стандарты HL7, ACDM'S для электронной передачи лабораторных данных и CDISC.

Проблемы, с которыми сталкиваются при передаче данных – это потеря данных или их некорректная загрузка. Чтобы облегчать процесс передачи, данные должны

содержать достаточную информацию, которая будет уникально связана с источником данных, соответствующим проектом и протоколом. Файл должен сопровождаться следующей информацией: источник данных, дата создания, дата отсылки, число записей, номер версии файла. При передаче данных через Интернет используйте официальные механизмы шифрования, такие как PGP (Pretty Good Privacy). Таким образом, процесс передачи данных будет соответствовать регулирующим инструкциям и обеспечивать конфиденциальную защиту.

Процесс обновления записей в БД является самым уязвимым в плане появления ошибок. Особое внимание нужно уделять при обновлении ключевых переменных. Ошибки, обнаруженные спонсором в процессе проверки, необходимо обсудить с поставщиком и исправить в установленном порядке. Для обновления записей, в которых были обнаружены ошибки, поставщик осуществляет вторичную пересылку. Обновления могут быть посланы как полным файлом, так и частично (например, только обновления). Существенно, чтобы спонсор и поставщик определили процедуру вторичной передачи данных.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ**

1. Что такое персональные данные?
2. Какую информацию о пациенте можно отнести к персональным данным?
3. Какие действия осуществляет компания для обеспечения конфиденциальности данных?
4. Какой пункт следует добавлять в ИРК, для санкционирования ввода данных в базу?
5. Какую информацию должен включать тренинг (обучение) сотрудников отдела по управлению данными?
6. Какой принцип необходимо соблюдать при разработке инструментов сбора данных?
7. Что необходимо сделать при передаче первичных документов в отдел по управлению данными?
8. Приведите примеры поставщиков внешних услуг.
9. Какова первичная цель проверки (оценки) поставщика услуг?
10. Какие параметры оцениваются в первую очередь при проверке поставщика услуг?
11. Приведите примеры источников данных клинического исследования.
12. Приведите примеры методов передачи данных в исследованиях.
13. Что используют для обеспечения идентичности всех копий ИРК?
14. На каком этапе исследования рекомендуется начинать разработку ИРК?
15. Назовите основные принципы (подходы), используемые при разработке ИРК.
16. Что такое электронный сбор данных и что он в себя включает?
17. Что необходимо для корректного использования системы электронного сбора данных?
18. Что такое Руководство по заполнению ИРК?
19. Какие категории сотрудников должны быть ознакомлены с ИРК?
20. В каких формах может быть представлено Руководство по заполнению ИРК?
21. Какие факторы следует принимать во внимание для определения необходимого количества ИРК?
22. Какую информацию для тиражирования ИРК следует включать в спецификацию?
23. Перечислите критерии для оценки типографии, в которой тиражируется ИРК.
24. Какие процедуры проверки с использованием данных проводят для валидации СУБД?
25. Перечислите документы, относящиеся к процессу валидации СУБД?
26. Назовите наиболее используемые внешние данные.
27. Что необходимо определить для интеграции внешних данных в СУБД исследования?
28. Что такое ключевые переменные?

## **СТАНДАРТ GCDMP (ЭТАПЫ ПРОВЕДЕНИЯ И ЗАВЕРШЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

### **7.1 ИЗМЕРЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

При проведении клинических исследований приходится оценивать многочисленные параметры, как количественные, так и качественные. На основании

изменения показателей и статистической обработки этих данных делаются выводы о влиянии препаратов на течение заболевания или процесса.

Все клиническое испытание построено на проведении измерений самим пациентом или исследователем. При проведении испытаний необходимо обращать внимание на то, какие измерения наиболее полно соответствуют целям проведения испытания, заостряя внимание на четырех ключевых позициях: время, качество, цена и количество. Поскольку измерения могут производиться различными специалистами, возникает необходимость в унификации единиц измерения, применении одинаковых приборов измерения, определении необходимых точек измерения, разработки таких измерений, точность которых бы не зависела от исполнителя и приборов.

Измерения, производимые в клинических испытаниях, должны быть:

- существенными – отвечающими целям и задачам исследования;
- постоянными – способными на протяжении всего исследования отвечать его целям и задачам;
- устойчивыми – мало склонными изменяться;
- надежными – измерять то, что необходимо измерить;
- ясными и последовательными;
- дающими возможность принять решение;
- практическими – производимыми своевременно без значительного расходования ресурсов.

Для обеспечения сопоставимости лабораторных измерений анализ биоматериалов производится в центральной лаборатории по стандартным методикам, измерение артериального давления — в одинаковых условиях и одинаковыми аппаратами, окружность талии — одинаковыми рулетками.

## **7.2 ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ДАННЫХ**

Выводы о безопасности и эффективности препарата или прибора можно делать, только когда в процессе проведения клинического испытания получают данные высокого качества.

Качество данных — понятие весьма широкое. В нашем случае оно отражает информацию, полностью соответствующую требованиям потребителя. Более детально это понятие можно определить как процесс компоновки информации (включающей имена, возраст, значения лабораторных показателей, роста, веса и т.д.), очистки и усовершенствования данных, а также объединения соответствующих записей с целью устранения дублирования элементов.

Средства обеспечения качества данных должно интегрироваться везде, где данные вводятся, загружаются, обрабатываются или обновляются. Обеспечение качества данных должно быть встроено в начальные фазы проектов клинических испытаний.

Во многих проектах исследователи уделяют внимание качеству данных слишком поздно — когда данные уже находятся в обработке или в том случае, когда проект уже потерпел неудачу. Если компания-заказчик не использует программные или какие-либо другие методы обеспечения качества данных на каждом отдельном этапе исследования, то в последствии она обрекает себя на огромные затраты времени и средств для чистки данных.

Обеспечение качества данных начинается, как уже было сказано, с самых

начальных моментов исследования. Для этого необходимо определить измерения, которые наиболее полно будут соответствовать целям и задачам испытания; при необходимости проверить соответствие измерений целям исследования и пунктам контракта.

При выборе необходимых измерений необходимо также учитывать ключевые определения: цена, качество, количество, время.

Необходимо стандартизировать определение измерений с использованием соответствующей терминологии. Все участники проекта должны хорошо представлять себе, что значит то или иное измерение, и выработать единое мнение о способе проведения измерения. В самом начале проекта необходимо обговорить и использовать определенные измерения для оценки представления данных на всех этапах исследования.

Необходимо также убедиться, что средства, потраченные на проведение измерения, оправдываются его пользой. Если в компании производится несколько испытаний, рекомендуется выбрать несколько ключевых метрик, которые будут в дальнейшем использоваться для сравнения данных во всех исследованиях.

Надо стараться использовать существующие первичные данные для сбора сведений. Минимизировать повторный ввод данных. Документировать процесс сбора и объединения специальных измерений при составлении плана работы с данными. Необходимо документировать поправки, которые будут внесены, если выяснится, что измерения говорят о том, что цели и задачи исследования не были достигнуты.

Кроме того, при обработке данных необходимо производить проверки в соответствии с системой контроля качества, принятой в данной организации. Необходимо обеспечить достаточную информацию по обработке информации для обеспечения возможности проведения окончательного анализа исходных данных. Требуется подвергать регулярной проверке качество получаемых данных. Необходимо убедиться, что качество данных подходит для анализа результатов исследования.

Для сопоставимости данных используются унифицированные измерительные приборы (рулетки для измерения окружности талии, весы, аппараты ЭКГ, сосуды для измерения количества мочи, тонометры и т.д.), при проведении УЗИ-исследований заранее обговаривается, какие показатели будут учитываться, исследования биообразцов производятся по возможности в одной центральной лаборатории. Все эти параметры проектные менеджеры должны учесть на этапе разработки исследования и обеспечить центры необходимым набором соответствующих приборов, а также обеспечить возможность отправки биообразцов, ЭКГ в центральную лабораторию.

Отдельное внимание в обеспечении качества данных следует уделить опросникам пациентов, если таковые используются в исследовании. Это область, в которой чаще всего возможно внесение субъективной оценки данных, поскольку опросники заполняются пациентами лично. Поэтому все опросники в клинических испытаниях разрабатываются таким образом, чтобы исключить возможность двойственного истолкования вопросов, и максимально подробно объясняется методика заполнения. При проведении многоцентровых исследований существует еще и проблема правильного перевода этих опросников на язык респондента. Для проверки правильности перевода опросников чаще всего используют тактику двойного перевода – на язык респондента и обратно (чаще всего на английский), причем оба перевода выполняются разными переводчиками. Таким образом, проверяется, насколько текст перевода близок (или отражает смысл) оригинала.

### **7.3 ИЗМЕРЕНИЕ КАЧЕСТВА ДАННЫХ**

Данные, собранные во время клинического исследования, должны содержать как можно меньше ошибок, чтобы на основании их можно было делать выводы по исследуемому материалу. Более того, доказательство качества данных необходимо для получения одобрения регуляторных органов.

Институт медицины определяет качественные данные как данные, на основании которых можно сделать такие же выводы, как и на основании данных, свободных от ошибок. В обязанности менеджера исследования входит определение необходимого уровня качества данных в исследовании, дизайн сбора данных и их обработки для обеспечения определенного уровня качества данных, измерение и мониторинг качества данных на протяжении всего исследования и передача информации о качестве данных специалисту по статистике.

В обязанности статистика входит оценка влияния качества данных на результат клинического исследования.

Для измерения качества данных необходимо:

- использовать количественные методы;
- использовать стандартные действия для каждого испытания. Знакомые, контролируемые и понимаемые процессы предотвращают ошибки;
- для принятия решений использовать должным образом проверенные базы;
- если не производился контроль исследования, то произвести, по крайней мере, одну проверку до или после закрытия базы данных исследования. Эта проверка должна будет выявить уровень ошибок в базе данных;
- статистически обрабатывать и обязательно документировать качество данных.

## **7.4 ВВОД, ХРАНЕНИЕ И ОБРАБОТКА ДАННЫХ**

### **Ввод данных**

Ввод данных в клинических исследованиях осуществляется как минимум в три файла – медицинскую карту, ИРК и базу данных. Естественно, при переносе данных могут возникнуть ошибки и разночтения. Поэтому всегда необходимо проверять внесенные данные.

Первичной документацией в медицинских исследованиях считается медицинская карта пациента, поэтому в первую очередь исследователь заполняет ее. Затем информация вносится в ИРК. После этого передается в базу данных.

Проверка данных происходит в несколько этапов. На первом этапе данные проверяет исследователь при заполнении ИРК, при этом он следит, чтобы все данные в ИРК соответствовали данным в медицинской карте пациента. На следующем этапе монитор проверяет данные на соответствие. Затем при внесении данных в базу при возникновении вопросов в центр исследования посылаются так называемые DCF (формы для разъяснения данных).

Информация должна тщательно проверяться с целью:

- исправления ошибок, возникающих при переносе информации из ИРК в электронную базу данных;

- проверки на достоверность информации, занесенной в ИРК, и исправления возможных ошибок.

Кроме этого, при необходимости производится пересчет результатов измерений в единые (стандартные) единицы, преобразование структуры базы данных для облегчения проведения статистического анализа.

При вводе данных в базу используется двойной ввод. То есть данные клинического исследования вводятся из ИРК в компьютер ответственным за это сотрудником. Каждая страница ИРК имеет компьютерный аналог. Одни и те же данные вводятся двумя сотрудниками независимо друг от друга. Компьютер сверяет между собой введенную информацию, и если обнаруживает несоответствие, то выдается сообщение менеджеру данных, который проверяет, какой ввод является правильным. Кроме того, на этом этапе происходит валидизация данных – то есть обнаружение ошибок в данных, содержащихся в ИРК больного.

Валидизация данных может осуществляться двумя способами – визуальная «ручная» проверка и программная проверка. При визуальной проверке происходит проверка на полноту присланной документации, содержащей информацию, подлежащую обработке (ИРК, бланки с результатами анализов). Производится визуальная оценка качества указанной информации (некорректные исправления, опечатки, нечитаемые данные), т.е. информации, которая может вызвать проблемы в ходе ввода данных. При визуальной проверке может потребоваться медицинская экспертиза (осуществление проверки информации на валидность, требующая специальных медицинских знаний и не реализуемая программными средствами).

Программная проверка осуществляется компьютерными программами. Эти программы реализуют алгоритмы поиска недостоверной информации. Например, если вес человека более 500 кг выдать сообщение об ошибке. При программной валидации данных выявляются пропущенные данные, величины, выходящие за определенные пределы, определяется последовательность всех дат, лабораторные показатели сверяются с референтными пределами.

После проверки информации на валидность базу необходимо подготовить к проведению статистического анализа. Для этого вся информация кодируется с применением справочников. Кодирование информации осуществляется и для отчета о нежелательных явлениях.

## **Хранение данных**

Безопасное, эффективное и доступное хранение данных, собранных в процессе клинического исследования, должно тщательно планироваться.

Во время клинического исследования вся первичная информация должна храниться в безопасном месте, таком, как специальные комнаты с лимитированным доступом. Эти документы считаются частью материалов, подверженных аудиту, и должны тщательно охраняться.

Необходимо документировать информацию для ограничения доступа к серверам базы данных, системам контроля и раздачи паролей. Этот процесс особенно важен в тех исследованиях, где даже первичная документация собирается в электронном виде и не существует бумажных копий.



## **Обработка данных**

При обработке данных проверяется их достоверность, полнота и точность. Обработка данных включает в себя получение, очистку, кодирование, перепроверку и передачу данных. Целью обработки данных является производство данных для анализа.

Для обеспечения правильной обработки данных необходимо:

- использовать письменные указания, в которых описываются шаги обработки данных и необходимый уровень качества;
- обеспечить для работников доступ ко всем процедурам, рекомендациям, методическим рекомендациям и справочникам по выполняемым задачам;
- применять контроль качества на каждой стадии менеджмента данных, чтобы обеспечить правильную их обработку;
- выпустить хорошие рекомендации для сотрудников, которые занимаются написанием запросов на сайты исследователей.

### **7.5 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЛОВАРЕЙ ДЛЯ КОДИРОВАНИЯ**

При вносе данных в базу их необходимо предварительно подготовить, например, обеспечить логическую стройность данных. Также необходимо осуществить кодирование информации с помощью различных справочников (COSTART, ICD-10, WHO-ART, WHO-DD). Эти словари различаются по размеру, сложности. Кроме того, некоторые из словарей относительно стабильны и используются уже годами, в то время как другие относительно недавно изданы и могут часто подвергаться изменениям.

Для обеспечения надлежащего кодирования необходимо:

- выбрать подходящие словари, которые отвечают требованиям проекта;
- утвердить и постоянно поддерживать эти словари;
- применять аудиторские проверки для всех изменений в кодирующих словарях;
- определить словарь и его версию в отчетах о клиническом исследовании;
- хранить все версии словарей для возможных проверок в дальнейшем.

При выборе словаря для кодирования следует учитывать потребности всех сотрудников, которые обрабатывают, анализируют и отчитываются о кодированных данных. Кроме того, в принятии решения о выборе словаря для кодирования принимает участие и регуляторные органы.

### **7.6 ОБРАБОТКА ДАННЫХ О БЕЗОПАСНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Одним из возможных осложнений при проведении клинического исследования является возникновение нежелательных явлений и побочных реакций.

Нежелательным явлением называется любое неблагоприятное клиническое проявление, обнаруженное у больного, которому был введен лекарственный препарат, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением.

Побочным явлением может быть любой нежелательный или непредвиденный симптом, жалобы или заболевание, которое совпадает по времени с применением данного лекарственного препарата, независимо от наличия причинной связи с его применением.

К побочным реакциям относят все отрицательные или непредвиденные реакции, связанные с введением любой дозы препарата. При проведении клинических исследований все нарушения, вызванные передозировкой, злоупотреблением медикаментов или лекарственной зависимостью, а также взаимодействием с любыми другими веществами, должны считаться побочными реакциями.

Непредвиденная побочная реакция на исследуемый препарат – побочная реакция, характер или тяжесть которой не согласуется с имеющейся информацией о препарате.

Серьезное побочное явление или серьезная реакция на исследуемый препарат — любые неблагоприятные клинические проявления, которые независимо от дозы приводят к смерти, представляют угрозу для жизни, требуют госпитализации или продления срока госпитализации, приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности (инвалидности), являются врожденной аномалией (пороком развития).

Отчеты о нежелательных явлениях и побочных реакциях необходимо направлять в центр обработки информации и спонсору.

## **7.7 ТЕРМИНОЛОГИЯ**

В процессе проведения клинических исследований необходимо использовать унифицированную терминологию и одинаковые процедуры. Для обеспечения соответствия принципам GCP в этой области ведутся работы по разработке стандартных определений и терминологии для ключевых аспектов отчетов о безопасности клинического исследования.

## **7.8 ЗАКРЫТИЕ БАЗЫ ДАННЫХ, АРХИВИРОВАНИЕ ДАННЫХ**

Для предотвращения несанкционированного доступа к базе данных после того, как начался финальный анализ и отчет по исследованию, необходимо закрывать базу данных. Для этого необходимо:

- описание методики закрытия базы данных;
- при закрытии базы данных убедиться, доступ к редактированию базы закрыт;
- после закрытия необходимо тщательно описать условия, при которых возможно раскрытие базы данных.

## **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ**

1. Назовите основные виды параметров, оцениваемых в клинических испытаниях.
2. Назовите 4 ключевые фактора при выборе необходимых измерений.
3. Дайте определение качественных данных.
4. Для чего необходимо доказательство качества данных?
5. Что является одной из обязанностей статистика?
6. Необходимы ли проверки качества данных в ходе исследования?
7. Минимальное количество файлов в которое вносятся данные во время исследования?
8. Что считается первичной документацией в исследовании?
9. Что заполняется в первую очередь?
10. Что происходит на первом этапе проверки данных?

11. Что такое DCF?
12. С какой целью проверяется информация в ходе исследования?
13. Что такое двойной ввод данных?
14. Что такое валидация данных?
15. Способы валидации данных?
16. Где должна храниться первичная информация при проведении исследования?
17. Особенности хранения первичных данных в электронном виде.
18. Что включает в себя обработка данных?
19. Что необходимо для правильной обработки данных?
20. С помощью чего осуществляется кодирование информации в исследовании.
21. Что необходимо для обеспечения надлежащего кодирования,
22. Кто принимает участие в решении о выборе словаря для кодирования?
23. Что такое нежелательное явление?
24. Что такое побочное явление?
25. Что такое непредвиденная побочная реакция?
26. Что такое серьезная побочная реакция?
27. Куда необходимо отправлять отчеты о нежелательных явлениях и побочных реакциях?

## **РАЗРАБОТКА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИОННОЙ КАРТЫ**

Исследователи часто используют опросы так, как они считаются почти универсальными методами. Опросный метод позволяет получить не менее надежную информацию, чем в наблюдении или по документам.

Существует два основных класса опросных методов:

- интервью;
- анкетные опросы.

По содержанию беседы интервью делят на:

- документальные интервью;
- интервью мнений.

В любом опросе до начала его проведения необходимо продумать и оценить следующие факторы:

- главный вопрос (или вопросы), на который надо получить ответ, — цель опроса;
- затраты, которые придется произвести для получения результатов;
- техника и форма проведения опроса;
- продолжительность исследования;
- надежность и точность полученной информации;
- методы обработки получаемой информации;
- форма представления результатов.

К числу важнейших параметров анкет принято относить:

- ИНФОРМАТИВНОСТЬ (диагностичность),
- НАДЕЖНОСТЬ,
- ВАЛИДНОСТЬ,
- ДОСТОВЕРНОСТЬ .

При составлении анкеты вопросы должны быть достаточно полным, но без

нагромождения. Необходима точная редакция вопросов с указанием, где нужно, единиц измерения. Обязательно должна быть краткая объяснительная инструкция с изложением задач предпринимаемого исследования.

Разработка опросника осуществляется в четыре этапа:

- 1. предварительное рассмотрение;
- 2. разработка идеи разработка структуры опросника;
- 3. разработка технологии формулирования вопросов.
- 4. тестирование опросника

На первом этапе происходит выяснение целей и методов сбора информации. Необходимо четко определить, какая же информация требуется, на какой (или какие) вопросы требуется получить ответ. Этот этап составления опросников является ключевым, поскольку он формулирует конкретную задачу, которую необходимо разрешить в ходе проведения опросов. Часто бывает так, что поставленная задача однозначно определяет метод, который можно применить в опросе

При этом, необходимо учитывать то, что вопросы следует задавать только тем, чье мнение действительно является значимым. Следовательно, до проведения опроса необходимо выяснить, кто может представлять интерес, как «добраться» до них, как снизить процент возможных отказов от участия в опросе.

На втором этапе разрабатывается структура опросника. Нарушение логики опроса может привести к дополнительным сложностям с получением ответов и снижению уровня их достоверности. Для избежания таких проблем, а также для экономии затрат и усилий, можно предварительно составлять блок-схему опросника, в которой отражается вся логика опроса.

Блок-схемы наглядно представляют логические связи и движение от начала какого-либо процесса до его завершения. Основными блоками таких схем являются логические блоки «Если..., то...», показывающие критерии, по которым выбирается путь для дальнейшего движения.

Специалисты по маркетинговым и социологическим исследованиям рекомендуют, чтобы опросники структурно состояли из нескольких, чаще из четырех разделов:

В первом разделе (введение) необходимо представить исследование респонденту. У анкеты обязательно должен быть заголовок и вводная информация о том, кто и с какой целью проводит исследование. Часто сведения, которые могут быть получены в ходе опроса, относятся к очень личным или даже интимным. В таких случаях полезным бывает во введении подчеркнуть гарантии анонимности опроса. Если имеется необходимость в повторном обращении к данному респонденту, то необходимо его об этом предупредить, получить согласие и контактный телефон или адрес. Можно предложить респонденту воспользоваться псевдонимом. Также в этом разделе следует объяснить респонденту, как заполняется анкета

Второй раздел анкеты посвящен изучению характеристик респондента: социальный статус, образ жизни, образование, семейное положение и многое другое, способное создать некий портрет респондента для исследователей, необходимый для решения задач исследования.

Третий раздел является основным в анкете. Дальнейшая обработка данных, полученных от опрашиваемых по вопросам этого раздела, должна дать решение задачи, поставленной перед исследованием.

Четвертый раздел — специфическая часть анкеты, рекомендуемая практиками для проведения текущего контроля искренности ответа на вопросы. Для этого можно применять иные формулировки вопросов, которые в сравнении с ответами на основные вопросы позволят оценить правдоподобие ответов. Рекомендуется вопросы этой группы вплетать в текст опросника в различных местах, так чтобы они не бросались в глаза при прочтении

При разработке технологии формулирования вопросов необходимо учитывать важность вопросов. Сначала формулируются главные вопросы и только после этого вопросы детализируются.

От того, как разработчик сформулировал вопрос, во многом зависит качество и суть ответа на него.

По форме представления вопросы бывают «открытого», «закрытого» и «смешанного» типа.

Вопросы «открытого» типа означают, что опрашиваемый должен в пропущенные места после формулировки вписать свое мнение в свободной форме.

Например: Как Вы оцениваете жилищные условия Вашей семьи?

\_\_\_\_\_.

Проблема таких вопросов заключается в том, что респонденту требуется время и усилие воли, чтобы собраться с мыслями и достойно изложить на бумаге мини-сочинение на заданную тему. При организации исследования не стоит ожидать от ответов на открытые вопросы слишком многого. Но иногда в таких ответах появляются совершенно неожиданные соображения, которые позволяют организаторам по-новому взглянуть на исследуемую проблему.

В вопросах закрытого типа респонденту предлагаются варианты ответов.

Например: Как Вы оцениваете уровень жизни своей семьи на сегодняшний день?

- 1.— высоки;
- 2.— между высоким и средним
- 3.— средний
- 4.— между средним и низким
- 5.— низкий

Вопросы «смешанного» типа означают, что опрашиваемый может выбрать предложенный вариант ответа или вписать свое мнение в свободной форме.

Например: Доход Вашей семьи включает:

- 1. зарплата.
- 2. подработки.
- 3. пособие по безработице.
- 4. бизнес.
- 5. другие источники доходов \_\_\_\_\_

Учитывая то, что в опросе возможно получение количественной и качественной информации, в первом случае отдается предпочтение закрытым формулировкам вопросов, а при качественных исследованиях — открытым.

Главным недостатком при ответе на открытые вопросы является очень высокая степень субъективности респондента. Исследователям бывает крайне сложно

определить истинные мотивы респондентов, выражающих ту или иную позицию. Открытая форма ответов сложна в прочтении и дальнейшей обработке. Автор неоднократно сталкивался с таким почерком, который практически невозможно расшифровать. Если же анкет получено несколько сотен, то обработка данных становится невероятно долгим и тяжелым трудом.

Закрытые вопросы позволяют точнее интерпретировать получаемые ответы. Появляется возможность обрабатывать очень большие объемы данных.

Если исследователь приступает к изучению новой для себя проблемы, то в опроснике должны превалировать открытые вопросы. Если же исследователь уже знаком с проблемой, то можно сделать акцент на закрытых вопросах. В интервью, как правило, значительно больше вопросов ставится в открытой форме.

Другим критерием классификации вопросов по форме является их разделение на прямые и косвенные. Использование косвенных вопросов может быть продиктовано тем, что иногда бывает трудно или невозможно сформулировать вопрос в прямом смысле. Это бывает в случае очень личных, интимных тем, которые в социологии называются сенситивными. В таких случаях респондент не может высказываться откровенно. Также встречаются ситуации, когда нельзя сформулировать вопрос напрямую, потому что он может привести к отказу респондента отвечать. При формулировании вопросов в косвенной форме удобнее переводить их из личной формы в безличную. Личная формулировка непосредственно касается респондента.

Например: Скажите, в Вашей семье у врачей наблюдаются все члены семьи?.

Безличный вопрос направлен на выявление общих закономерностей и наиболее распространенных подходов.

Например: Как можно изучить состояние здоровья населения?.

Безличная форма вопросов употребляется для того, чтобы выявить мнения и отношения респондентов, которые могут расходиться с общепринятыми, но варианты ответов позволяют выбрать из возможных так, чтобы не создавалось ощущения неловкости.

По функциональному назначению вопросы можно классифицировать на основные, фильтры, зондирующие и детекторные. Основные вопросы призваны получить ответы для решения задачи опроса. По ходу опросника возникают ситуации, когда респондент, в зависимости от излагаемых условий, должен выбрать ту или иную ветвь продолжения ответов. Другими словами в анкете помещается условный оператор, в соответствии с которым респондент, удовлетворяющий условию 1, должен перейти к вопросу N, а удовлетворяющий условию 2 — к вопросу M.

По мнению Б.Токарева при составлении анкет следует соблюдать правил

На четвертом этапе разработки опросников проводится предварительное тестирование, что помогает оперативно вносить изменения в содержание и процесс проведения опроса до того, как он будет проводиться во всем объеме. Во время предварительного тестирования выявляются все неточности формулировок и ошибки сбора информации. Считается, что суммарный объем тестирования может составлять 1-10 % от реального объема исследования, минимальный объем теста — 30-50 анкет.

## 8.1

Исследователи часто используют опросы так, как они считаются почти универсальными методами. Опросный метод позволяет получить не менее надежную

информацию, чем в наблюдении или по документам.

Существует два основных класса опросных методов:

- интервью;
- анкетные опросы.

По содержанию беседы интервью делят на:

- документальные интервью;
- интервью мнений.

В любом опросе до начала его проведения необходимо продумать и оценить следующие факторы:

- главный вопрос (или вопросы), на который надо получить ответ, — цель опроса;
- затраты, которые придется произвести для получения результатов;
- техника и форма проведения опроса;
- продолжительность исследования;
- надежность и точность полученной информации;
- методы обработки получаемой информации;
- форма представления результатов.

## 8.2

К числу важнейших параметров анкет принято относить:

- ИНФОРМАТИВНОСТЬ (диагностичность),
- НАДЕЖНОСТЬ,
- ВАЛИДНОСТЬ,
- ДОСТОВЕРНОСТЬ .

При составлении анкеты вопросы должны быть достаточно полным, но без нагромождения. Необходима точная редакция вопросов с указанием, где нужно, единиц измерения. Обязательно должна быть краткая объяснительная инструкция с изложением задач предпринимаемого исследования.

## 8.3

Разработка опросника осуществляется в четыре этапа:

- 1. предварительное рассмотрение;
- 2. разработка идеи разработка структуры опросника;
- 3. разработка технологии формулирования вопросов.
- 4. тестирование опросника

На первом этапе происходит выяснение целей и методов сбора информации. Необходимо четко определить, какая же информация требуется, на какой (или какие) вопросы требуется получить ответ. Этот этап составления опросников является ключевым,

поскольку он формулирует конкретную задачу, которую необходимо разрешить в ходе проведения опросов. Часто бывает так, что поставленная задача однозначно определяет метод, который можно применить в опросе

При этом, необходимо учитывать то, что вопросы следует задавать только тем, чье мнение действительно является значимым. Следовательно, до проведения опроса необходимо выяснить, кто может представлять интерес, как «добраться» до них, как снизить процент возможных отказов от участия в опросе.

На втором этапе разрабатывается структура опросника. Нарушение логики опроса может привести к дополнительным сложностям с получением ответов и снижению уровня их достоверности. Для избежания таких проблем, а также для экономии затрат и усилий, можно предварительно составлять блок-схему опросника, в которой отражается вся логика опроса.

Блок-схемы наглядно представляют логические связи и движение от начала какого-либо процесса до его завершения. Основными блоками таких схем являются логические блоки «Если..., то...», показывающие критерии, по которым выбирается путь для дальнейшего движения.

Специалисты по маркетинговым и социологическим исследованиям рекомендуют, чтобы опросники структурно состояли из нескольких, чаще из четырех разделов:

В первом разделе (введение) необходимо представить исследование респонденту. У анкеты обязательно должен быть заголовок и вводная информация о том, кто и с какой целью проводит исследование. Часто сведения, которые могут быть получены в ходе опроса, относятся к очень личным или даже интимным. В таких случаях полезным бывает во введении подчеркнуть гарантии анонимности опроса. Если имеется необходимость в повторном обращении к данному респонденту, то необходимо его об этом предупредить, получить согласие и контактный телефон или адрес. Можно предложить респонденту воспользоваться псевдонимом. Также в этом разделе следует объяснить респонденту, как заполняется анкета

Второй раздел анкеты посвящен изучению характеристик респондента: социальный статус, образ жизни, образование, семейное положение и многое другое, способное создать некий портрет респондента для исследователей, необходимый для решения задач исследования.

Третий раздел является основным в анкете. Дальнейшая обработка данных, полученных от опрашиваемых по вопросам этого раздела, должна дать решение задачи, поставленной перед исследованием.

Четвертый раздел — специфическая часть анкеты, рекомендуемая практиками для проведения текущего контроля искренности ответа на вопросы. Для этого можно применять иные формулировки вопросов, которые в сравнении с ответами на основные вопросы позволяют оценить правдоподобие ответов. Рекомендуется вопросы этой группы вплетать в текст опросника в различных местах, так чтобы они не бросались в глаза при прочтении

При разработке технологии формулирования вопросов необходимо учитывать важность вопросов. Сначала формулируются главные вопросы и только после этого вопросы детализируются.

От того, как разработчик сформулировал вопрос, во многом зависит качество и суть ответа на него.

По форме представления вопросы бывают «открытого», «закрытого» и



«смешанного» типа.

Вопросы «открытого» типа означают, что опрашиваемый должен в пропущенные места после формулировки вписать свое мнение в свободной форме.

Например: Как Вы оцениваете жилищные условия Вашей семьи?

Проблема таких вопросов заключается в том, что респонденту требуется время и усилие воли, чтобы собраться с мыслями и достойно изложить на бумаге мини-сочинение на заданную тему. При организации исследования не стоит ожидать от ответов на открытые вопросы слишком многого. Но иногда в таких ответах появляются совершенно неожиданные соображения, которые позволяют организаторам по-новому взглянуть на исследуемую проблему.

В вопросах закрытого типа респонденту предлагаются варианты ответов.

Например: Как Вы оцениваете уровень жизни своей семьи на сегодняшний день?

- 1.– высоки;
- 2.– между высоким и средним
- 3.– средний
- 4.– между средним и низким
- 5.– низкий

Вопросы «смешанного» типа означают, что опрашиваемый может выбрать предложенный вариант ответа или вписать свое мнение в свободной форме.

Например: Доход Вашей семьи включает:

- 1. зарплата.
- 2. подработки.
- 3. пособие по безработице.
- 4. бизнес.
- 5. другие источники доходов \_\_\_\_\_

Учитывая то, что в опросе возможно получение количественной и качественной информации, в первом случае отдается предпочтение закрытым формулировкам вопросов, а при качественных исследованиях — открытым.

Главным недостатком при ответе на открытые вопросы является очень высокая степень субъективности респондента. Исследователям бывает крайне сложно определить истинные мотивы респондентов, выражающих ту или иную позицию. Открытая форма ответов сложна в прочтении и дальнейшей обработке. Автор неоднократно сталкивался с таким почерком, который практически невозможно расшифровать. Если же анкет получено несколько сотен, то обработка данных становится невероятно долгим и тяжелым трудом.

Закрытые вопросы позволяют точнее интерпретировать получаемые ответы. Появляется возможность обрабатывать очень большие объемы данных.

Если исследователь приступает к изучению новой для себя проблемы, то в опроснике должны преобладать открытые вопросы. Если же исследователь уже знаком с проблемой, то можно сделать акцент на закрытых вопросах. В интервью, как правило, значительно больше вопросов ставится в открытой форме.

Другим критерием классификации вопросов по форме является их разделение

на прямые и косвенные. Использование косвенных вопросов может быть продиктовано тем, что иногда бывает трудно или невозможно сформулировать вопрос в прямом смысле. Это бывает в случае очень личных, интимных тем, которые в социологии называются сенситивными. В таких случаях респондент не может высказываться откровенно. Также встречаются ситуации, когда нельзя сформулировать вопрос напрямую, потому что он может привести к отказу респондента отвечать. При формулировании вопросов в косвенной форме удобнее переводить их из личной формы в безличную. Личная формулировка непосредственно касается респондента.

Например: Скажите, в Вашей семье у врачей наблюдаются все члены семьи?.

Безличный вопрос направлен на выявление общих закономерностей и наиболее распространенных подходов.

Например: Как можно изучить состояние здоровья населения?.

Безличная форма вопросов употребляется для того, чтобы выявить мнения и отношения респондентов, которые могут расходиться с общепринятыми, но варианты ответов позволяют выбрать из возможных так, чтобы не создавалось ощущения неловкости.

По функциональному назначению вопросы можно классифицировать на основные, фильтры, зондирующие и детекторные. Основные вопросы призваны получить ответы для решения задачи опроса. По ходу опросника возникают ситуации, когда респондент, в зависимости от излагаемых условий, должен выбрать ту или иную ветвь продолжения ответов. Другими словами в анкете помещается условный оператор, в соответствии с которым респондент, удовлетворяющий условию 1, должен перейти к вопросу N, а удовлетворяющий условию 2 — к вопросу M.

По мнению Б.Токарева при составлении анкет следует соблюдать правил

На четвертом этапе разработки опросников проводится предварительное тестирование, что помогает оперативно вносить изменения в содержание и процесс проведения опроса до того, как он будет проводиться во всем объеме. Во время предварительного тестирования выявляются все неточности формулировок и ошибки сбора информации. Считается, что суммарный объем тестирования может составлять 1-10 % от реального объема исследования, минимальный объем теста — 30-50 анкет.

## **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ**

1. Какие Вы знаете типы опросников?
2. Сколько этапов разработки опросников?
3. Какие этапы разработки опросников Вы знаете?
4. Какие типы вопросов могут быть в CRF?
5. Что такое валидность?
6. Что такое информативность?
7. Что такое надежность?

## **РАЗРАБОТКА ПЛАНА ПРОВЕРКИ ДАННЫХ**

Для обеспечения качества клинического исследования на каждом этапе работы с данными необходимо использовать методы проверки, обеспечивающие их надежность и правильность.

Примеры процедур:

- Проверка аккуратного и полного заполнения форм.
- Повторный ввод данных с клавиатуры.
- Проверка центров для определения наличия различий при работе с данными.

Ниже приведен список процедур обеспечения качества клинического исследования на этапе работы с данными

- Процедура визуальной проверки форм на правильность информации, полноту и заполнения, ясность ответов.
- Процедура текущей обработки данных.
- Процедура программной проверки пропущенных данных и неправильного кодирования.
- Процедура создания запросов к центрам относительно заполненных форм.
- Процедура создания периодических отчетов о статусе процесса сбора данных.
- Процедура независимой проверки данных ЭКГ, флюорографии, образцов ткани.
- Сравнение процедур работы с данными в различных центрах для унификации.
- Процедура промежуточного анализа данных.

## **СТАНДАРТНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ДЛЯ ОТДЕЛА УПРАВЛЕНИЯ ДАННЫМИ**

### **10.1 ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ СТАНДАРТНЫХ ПРОЦЕДУР**

Стандартные операционные процедуры (СОП) – это подробные письменные инструкции, обеспечивающие единообразие выполнения определенных действий, связанных с проведением клинического испытания.

Цель СОП — упростить организацию и документирование клинического исследования для поддержки соответствия стандарту GCP на высоком уровне. С одной стороны, СОП должны быть подробными настолько, чтобы они раз за разом могли корректно выполняться, с другой стороны, они не должны быть специфичными (т.е. разработанными для определенного исследования и переписывались для следующего).

СОП можно разделить на следующие основные группы:

- общие СОП по организации исследования;
- СОП, выполняемые до начала исследования;
- СОП, выполняемые во время исследования;
- СОП, выполняемые в конце исследования.

СОП имеют следующую общую схему:

- номер и название процедуры;
- цель процедуры (краткое описание);
- номера СОП, которые должны выполняться одновременно с этим;
- персонал, вовлеченный в процедуру: кто именно является ответственным за выполнение данной процедуры;
- когда и как должна быть выполнена процедура;
- дата и номер текущей версии (а также предыдущих версий);

- имя разработчика данной СОП и имя одобрявшего ее;
- также СОП может сопровождаться контрольной таблицей.

СОП должны регулярно пересматриваться и обновляться. После первого представления СОП надо пересмотреть через несколько месяцев. После того, как процедуры выверены и адаптированы, рекомендуется пересматривать их каждый год.

Пересмотр процедур лучше осуществлять командой. Процедуры должны быть проверены, при необходимости переписаны, одобрены и подписаны. Устаревшие версии должны быть отправлены в архив. Не следует уничтожать устаревшие версии СОП, так как они могут быть востребованы регуляторными органами после окончания исследования.

СОПы для отдела управления данными можно сгруппировать следующим образом:

- стандартные процедуры разработки ИРК;
- стандартные процедуры разработки БД;
- стандартные процедуры работы с данными;
- стандартные процедуры составления отчетов.

## **10.2 РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СОП**

- Конфиденциальность данных:
  - процедура сохранения секретности данных в процессе управления.
- Взаимодействие с поставщиками внешних услуг:
  - процедура проверки квалификации сторонней организации и спецификация выполняемых работ;
  - процедура проверки (аудита) сторонней организации (контрактных организаций, центральных лабораторий).
- Сбор данных:
  - процедура разработки ИРК;
  - процедура оценки качества ИРК;
  - процедура одобрения ИРК;
  - процедура контроля версий ИРК;
  - процедура обучения сотрудников исследовательского центра работе с ИРК.
- Принципы сбора данных в электронном виде:
  - процедура инсталляции системы сбора данных;
  - процедура поддержки системы;
  - процедура сбора и обработки данных;
  - процедура резервного копирования и восстановления;
  - процедура обеспечения безопасности сервера;
  - процедура обеспечения безопасности программного обеспечения для сбора данных в электронном виде;
  - процедура контроля изменений в данных;
  - процедура поддержки словарей для кодирования.
- Подготовка «Руководства по заполнению ИРК»:
  - процедура подготовки, рецензирования, распространения руководства;
  - процедура представления руководства на встрече с исследователями.
- Тиражирование ИРК:

- процедура изготовления ИРК;
  - процедура определения спецификации для тиражирования ИРК.
- Валидизация БД, программирование:
  - процедура валидизации БД (СУБД);
  - процедура инсталляции БД (СУБД);
  - процедура внесения изменений в основные компоненты системы (обновление модулей или изменение в программном коде);
  - процедура резервного копирования, восстановления данных;
  - процедура разработки структуры БД для исследования;
  - процедура утверждения структуры БД;
  - процедура программирования БД для исследования;
  - процедура утверждения программирования БД;
  - процедура сбора и обработки данных;
  - процедура получения данных в электронном виде;
  - процедура обеспечения безопасности БД;
  - процедура обучения персонала по работе с БД.
- Внешние данные (лабораторные данные):
  - процедуры передачи данных внешними поставщиками;
  - процедуры взаимодействия со спонсором по передаче внешних данных;
  - процедуры взаимодействия с поставщиком по передаче данных.
- Выступление сотрудника по управлению данными на совещаниях исследователей:
  - процедуры сбора и работы с данными.
- Обучение (тренинг):
  - процедуры, содержащие программу обучения сотрудников отдела по управлению данными и документирование этого процесса.
- Оценка качества данных:
  - процедура оценки качества данных;
  - процедура мониторинга качества данных;
  - процедура установления критерия качественных данных.
- Хранение данных:
  - процедура разработки структуры БД;
  - процедура валидизации БД;
  - процедура закрытия БД для ввода и коррекции данных;
  - процедура хранения оригиналов документов во время и после исследования;
  - процедура работы с формами, включая передачу и обработку оригиналов и/или копий соответствующих документов исследования, а также спецификацию, передачу и хранение электронных данных;
  - процедура контроля версий ПО;
  - процедура контроля версий аппаратной части;
  - процедура контроля версий собранных данных;
  - процедура контроля версий собранных документов;
  - процедура восстановления данных после аварийной ситуации;
  - процедура контроля системы и обеспечения безопасности.
- Работа с данными (Ввод и обработка данных):
  - процедура получения данных;
  - процедура защиты данных;

- процедура ввода данных;
- процедура валидации (подтверждение правильности) данных;
- процедура защиты (обеспечения безопасности) компьютера;
- процедура валидации компьютерной системы;
- процедура создания и проверки плана валидации данных;
- процедура изменения данных (при сборе данных в электронном виде);
- процедура создания и проверки плана валидации данных в электронном виде;
- процедура кодирования данных.
- Управление словарями:
  - процедура выбора и поддержки кодирующего словаря;
  - процедура защиты, изменений, контроль версий словаря.
- Управление данными о безопасности и отчетность:
  - процедура кодирования нежелательных явлений;
  - процедура поддержки кодирующих словарей;
  - процедура согласования базы серьезных нежелательных явлений с базой клинического испытания;
  - процедура работы с файлом анализа нежелательных явлений;
  - процедура работы с лабораторными данными и референтными пределами;
  - процедура подготовки комплексного резюме по данным безопасности.
  - Согласование данных о серьезных нежелательных явлениях:
  - процедура настройки, управления и валидации модуля БД о безопасности;
  - процедура согласования данных о серьезных нежелательных явлениях;
  - процедура кодирования клинических данных.
- Закрытие базы данных:
  - процедура закрытия БД для ввода и коррекции данных;
  - процедура открытия закрытой ранее базы (условия и причины, при которых возможно открытие базы для коррекции данных, а также список документации, обязательной для заполнения).
- Архивирование клинических данных:
  - процедура архивирования исследования.

### 10.3 ПРИМЕР СТАНДАРТНОЙ ОПЕРАЦИОННОЙ ПРОЦЕДУРЫ ПРОВЕРКИ ИРК

#### СОП 7

#### Стандартная операционная процедура проверки ИРК

##### Предпосылка

Информационная регистрационная карта (ИРК) должна быть разработана до появления первого пациента в исследовании. Спонсор может просить один из центров

проверить или заполнить ИРК учебные данные о пациенте. Если спонсор не предоставляет (разрабатывает) ИРК самостоятельно, то это может сделать соответствующий сотрудник отдела по управлению данными.

Одна из целей данного СОП – определить слабые стороны ИРК на стадии черновика, чтобы финальная версия была удобной для заполнения.

Другая цель – это определить неясные или двусмысленные поля, трудности и возможные пропуски в финальной ИРК, в которую будут вносить реальные данные.

## **Цель**

Описать процедуру проверки и валидации (одобрения, утверждения) ИРК до начала исследования.

Другие связанные процедуры

СОП 19: Заполнение ИРК.

## **Процедура**

### ***1. Кто?***

Как правило, ИРК – это отдельный (самостоятельный, автономный) документ достаточно понятный для персонала, не имеющего специальных знаний об исследовании.

По возможности, хотя бы один сотрудник исследовательской команды должен проверить ИРК. Не следует привлекать для проверки тех же сотрудников, которые разрабатывали ИРК.

Предпочтительно, чтобы в проверке участвовал хотя бы один сотрудник, который будет заполнять ИРК во время исследования.

### ***2. Когда?***

Проверка ИРК должна осуществляться, как только поступает черновик (от спонсора или из отдела управления данными). Задержка проверки ИРК может негативно повлиять на общий график проведения исследования.

### ***3. Как?***

Во время установочных совещаний с мониторами и представителями спонсора необходимо определить, будут ли исследовательские центры вовлечены в проверку черновика ИРК.

По возможности, следует заполнить тестовую ИРК в условиях, приближенных к условиям проведения исследования, с использованием реальных источников данных.

Если возможно, сравнить ИРК с формами аналогичного исследования для выявления недостатков.

Попросить заполнить ИРК нескольких участников исследования независимо друг от друга, а затем сравнить записи.

Незамедлительно сообщить все замечания по ИРК спонсору в письменном виде.

**СОП одобрен:**

-----

-----

\_\_ / \_\_ / \_\_

Подпись	(Ф.И.О)	дата
---------	---------	------

СОП 7 — контрольная таблица			
Стандартная операционная процедура проверки ИРК			
Код протокола:			
Дата протокола (дд-мм-гг):			
Название:			
Название спонсора:			
Включены ли в ИРК следующие пункты?	Да	Нет	Комментарии (№ комментария) (см. в конце СОП)
Идентификатор исследования			
Идентификатор пациента (код или инициалы) (полное имя не должно присутствовать в ИРК)			
Демографические данные для каждого пациента			
Диагноз пациента			
Критерии включения и исключения пациента			
Назначение (применение) исследуемого препарата			
Сопутствующая терапия			
Параметры эффективности			
Неблагоприятные явления			
Причины выхода пациента из исследования			
Прокомментируйте следующие пункты	Да	Нет	Комментарии (№ комментария) (см. в конце СОП)
Являются ли инструкции по заполнению ИРК четкими?			
Формы хорошо размечены?			
Есть ли логика в порядке вопросов?			
Формы слишком детализированы?			
Формы недостаточно детализированы?			
Есть ли необходимость вносить те же самые данные в ИРК дважды?			
Есть ли затруднения в понимании, как именно должно быть заполнено поле? (например, непонятно, нужно ли отметить «Да» или «Нет».			
Имеются ли термины или аббревиатура, которые не разъяснены или непонятны?			
Всегда ли в ИРК понятно, что необходимо заполнить и когда?			





# ОСНОВЫ БАЗ ДАННЫХ

## 11.1 ТЕРМИНОЛОГИЯ

**База данных (БД)** - совокупность данных, организованных по определенным правилам, предусматривающим общие принципы описания, хранения, накопления и обработки, независимо от прикладных программ.

**Система управление базами данных (СУБД)** - комплекс прикладных программ и языковых средств, предназначенный для создания, ведения, использования и обслуживания БД, а также обеспечения многопользовательского доступа к данным и их обработки.

**Сущность** - любой различимый объект (объект, который мы можем отличить от другого), информацию о котором необходимо хранить в базе данных.

**Атрибут** - поименованная характеристика сущности. Его наименование должно быть уникальным для конкретного типа сущности, но может быть одинаковым для различного типа сущностей.

**Ключ** - минимальный набор атрибутов, по значениям которых можно однозначно найти требуемый экземпляр сущности. Минимальность означает, что исключение из набора любого атрибута не позволяет идентифицировать сущность по оставшимся.

**Связь** - ассоциирование двух или более сущностей.

## 11.2 ТЕХНОЛОГИЯ ХРАНЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ В БАЗАХ ДАННЫХ

Тип данных - характеристика набора данных, которая определяет:

- диапазон возможных значений;
- допустимые операции, выполняемые над этими значениями;
- способ хранения значений в памяти.

Типы данных, с которыми работают СУБД, можно разбить на группы:

- числовые
- текстовые
- даты-времени
- логические.

**Числовые** типы используются для хранения чисел, которые можно разбить на два подтипа: точные числа и числа с плавающей точкой. Все типы характеризуются длиной хранимых чисел, а типы с плавающей точкой - также числом десятичных разрядов.

**Текстовые** типы данных используются для хранения строк фиксированной или переменной длины. Для переменных с заданным числом символов выполняется следующее правило: если число переданных в строку символов больше указанной длины, то строка обрезается, если меньше, то при использовании типа с фиксированной длиной дополняется пробелами.

Типы **даты и времени** используются для хранения значений календарных дат и времени или их комбинации в различных форматах, например, ГГ-ММ-ДД, ЧЧ:ММ:СС или

ГГГГ-ММ-ДД ЧЧ:ММ:СС

**Логический** тип может принимать значения ИСТИНА/ЛОЖЬ, 1/0, ДА/НЕТ, YES/NO.

Под структурой базы данных понимают принцип или порядок организации записей в БД и связей между ними. В зависимости от способа организации модели СУБД разделяют на иерархические (логическая модель данных в виде древовидной структуры), сетевые (логическая модель данных в виде произвольного графа) и реляционные множество взаимосвязанных двумерных таблиц. Наиболее распространенным является реляционное представление данных.

**Основная цель проектирования БД** - это сокращение избыточности хранимых данных, а следовательно, экономия объема используемой памяти, уменьшение затрат на многократные операции обновления избыточных копий и устранение возможности возникновения противоречий из-за хранения в разных местах сведений об одном и том же объекте.

Одним из основополагающих принципов проектирования данных является принцип нормализации.

**Нормальная форма** - требование, предъявляемое к структуре таблиц в теории реляционных баз данных для устранения из базы избыточных функциональных зависимостей между полями таблиц.

Результатом нормализации является модель данных, которую легко поддерживать, не содержащая неопределенностей в данных и повторений данных. Степень нормализации данных может быть различной. Существует 4 нормальные формы.

### 11.3 ОСНОВНЫЕ СУБД И ИХ ОБЪЕКТЫ

В настоящее время наиболее популярными СУБД являются:

- Microsoft Access,
- Oracle Database,
- MySQL,
- MS SQL.

Основными функциями СУБД являются:

- управление данными во внешней памяти - функция, обеспечивающая хранение данных, входящих в БД, а также служебной информации, обеспечивающей работу;
- управление данными в памяти компьютера (управление буферами оперативной памяти) - как правило, СУБД работают с базами, размер которых превышает доступный объем оперативной памяти;
- управление транзакциями - функция СУБД, которая производит ряд операций над БД как над единым целым. Транзакция - последовательность действий над данными, переводящих БД из одного состояния в другое;
- журнализация и восстановление БД после сбоев. Журнал - это часть БД, в которую поступают записи обо всех изменениях основной части БД. Восстановление БД состоит в том, что, исходя из архивной копии, по журналу воспроизводится работа всех транзакций, которые закончились к моменту сбоя. Архивная копия - это полная копия БД к моменту начала заполнения журнала;
- поддержка языков БД - для работы с БД используются специальные языки,

называемые языками баз данных, которые содержат все необходимые средства от создания БД до обеспечения пользовательского интерфейса при работе с данными. Наиболее распространенным в настоящее время языком СУБД является язык SQL (Structured Query Language). Язык SQL позволяет определять схему реляционной БД и манипулировать данными.

Для работы с данными в СУБД существует набор основных элементов (инструментов): таблицы, запросы, формы, отчеты, макросы, модули.

**Таблицы** - объекты, создаваемые для хранения информации в определенной структуре.

**Запросы** - объекты, предназначенные для извлечения требуемых данных из имеющихся в БД таблиц, причем информация может быть распределена между несколькими таблицами.

**Формы** - объекты, используемые для разработки интерфейса, при помощи которого происходит ввод данных пользователем, а также отображение имеющейся в БД информации на экране.

**Отчеты** - объекты, используемые для наглядного представления информации, извлеченной из БД (например, с помощью запросов). Отчет можно дополнить результатами анализа и вычислений. Отчеты используются для подведения каких-либо итогов на основании имеющихся данных и вывода этих итогов в определенном формате на печать.

**Макросы** - объекты, предназначенные для автоматизации набора последовательных (или часто повторяющихся) операций.

**Модули** - объекты, которые содержат одну или несколько процедур, написанных на языке программирования, имеющегося в СУБД. С помощью модулей можно реализовывать возможности по обработке данных, которые недоступны в случае использования макросов.

## 11.4 РАСПРЕДЕЛЕННАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

### Архитектура «клиент-сервер»

Как правило, компьютеры и программы, входящие в состав информационной системы, не являются равноправными. Некоторые из них владеют ресурсами (файловая система, процессор, принтер, база данных), другие имеют возможность обращаться к этим ресурсам. Компьютер (или программу), управляющий ресурсом, называют сервером этого ресурса (файл-сервер, сервер базы данных, вычислительный сервер).

Основной принцип технологии «клиент-сервер» заключается в разделении функций приложения на три группы:

- ввод и отображение данных (взаимодействие с пользователем);
- прикладные функции, характерные для данной предметной области;
- функции управления ресурсами (файловой системой, базой данных).

Поэтому в любом приложении выделяются следующие компоненты:

- компонент представления данных
- прикладной компонент

- компонент управления ресурсом

Связь между компонентами осуществляется по определенным правилам, которые называют протоколом взаимодействия

Способы реализации архитектуры «клиент-сервер» изменялись с течением времени (распределенное представление данных, удаленное представление данных, распределенное приложение, доступ к удаленной базе данных, доступ к распределенной базе данных).

В последнее время также наблюдается тенденция к все большему использованию модели распределенного приложения. Характерной чертой таких приложений является логическое разделение приложения на две и более частей, каждая из которых может выполняться на отдельном компьютере. Выделенные части приложения взаимодействуют друг с другом, обмениваясь сообщениями в заранее согласованном формате.

### **11.5 ОРГАНИЗАЦИЯ МНОГОПОЛЬЗОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ С БД**

При проведении клинических исследований доступ к базе данных имеет достаточно большое количество персонала, то есть база данных является многопользовательской. При работе с базами данных в многопользовательской среде основной является проблема прав доступа. Разрешения, которыми обладает пользователь, определяют масштаб действий, который он может выполнять в базе данных. Например, для изменения объектов базы данных нужно иметь соответствующие разрешения на запись.

При сохранении изменений, внесенных в таблицы, конструктор таблиц проверяет наличие изменений в базе данных с момента последнего сохранения пользователем. Если другой пользователь внес изменения, то первый пользователь будет уведомлен об изменениях в базе данных. Возможно, эти изменения потребуются согласовывать.

Существуют принципы работы в многопользовательской среде, которых следует придерживаться во избежание конфликтов, связанных с изменениями.

Один из способов предотвращения ошибок состоит в том, что изменения вносятся в копию базы данных, например в тестовую базу данных. Затем создается сценарий изменений, который применяет эти изменения к оригиналу после разрешения конфликтов в автономном режиме.

При многопользовательской работе необходимо разграничить права доступа пользователей к базе данных.

### **11.6 ЗАЩИТА БД ОТ НЕСАНКЦИОНИРОВАННОГО ДОСТУПА, СОЗДАНИЕ РЕЗЕРВНОЙ КОПИИ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ БД**

Защита баз данных является одной из самых сложных задач, стоящих перед подразделениями, отвечающими за обеспечение информационной безопасности, поскольку для работы с базой необходимо предоставлять доступ к данным всем сотрудникам, кто должен осуществлять сбор, обработку, хранение и передачу конфиденциальных данных.

Существуют традиционные способы защиты базы данных: установка пароля, требуемого при открытии базы данных, и защита на уровне пользователей, которая позволяет ограничить, к какой части базы данных пользователь будет иметь доступ или какую ее часть он сможет изменять.

При проведении клинического исследования необходимо обеспечить сохранность данных. Это обеспечивается архивированием баз данных. Архивирование БД необходимо для ее дальнейшего восстановления в случае выхода из строя компьютера-сервера или в случае проведения профилактических работ с SQL-сервером.

Автоматическое архивирование необходимо для периодического архивирования БД на случай выхода из строя компьютера-сервера.

Восстановление БД из ранее созданного архива позволяет вернуть содержимое базы данных на момент выполнения архивации.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ**

1. Что такое база данных?
2. Что такое СУБД?
3. Что такое атрибут?
4. Что такое ключ?
5. Что такое связь?
6. Что такое тип данных? Что он определяет? С какими типами данных работает СУБД?
7. Для чего используются числовые типы данных?
8. Для чего используются текстовые типы данных?
9. Для чего используются типы данных дата время?
10. Что такое структура базы?
11. Какова основная цель проектирования базы данных?
12. Что такое нормальная форма?
13. Что является результатом нормализации?
14. Каковы основные функции СУБД?
15. Что такое транзакция?
16. Что такое журнал БД?
17. Что такое архивная копия БД?
18. Назовите наиболее распространенный язык СУБД.
19. Назовите основные элементы СУБД?
20. Что такое таблицы в БД? Для чего они служат?
21. Что такое запросы в БД? Для чего они нужны?
22. Для чего нужны формы в БД?
23. Назовите основной принцип технологии клиент – сервер.
24. Какая основная проблема при работе с базами данных в многопользовательской среде?
25. Назовите способы защиты базы данных.
26. Для чего необходимо архивирование базы данных?

## **СОЗДАНИЕ БАЗЫ ДАННЫХ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ (ЭЛЕКТРОННАЯ ИРК)**

### **12.1 ПРОЕКТИРОВАНИЕ БАЗ ДАННЫХ, СОЗДАНИЕ ТАБЛИЦ**

Современная СУБД должна предоставлять возможность работы пользователя: на ЭВМ разной архитектуры с установленными на них различными операционными системами; в компьютерных сетях разных типов, работающих по различным протоколам; с различными графическими и символьными системами представления информации.

Процесс создания баз данных включает в себя следующие этапы:

- проектирование базы данных;
- создание таблиц для хранения данных (определение типов данных, установка свойств полей, использование подстановок, создание индексов, маски ввода);
- разработку элементов базы, предназначенных для ввода, просмотра, редактирования и вывода информации;

- ввод данных.

На этапе проектирования базы данных надо определить, какие поля необходимо включить в базу и на сколько разных частей будет разделена вся информация. Не следует отбирать поля произвольным образом или для тех данных, которые могут быть вычислены на основе имеющихся полей.

После выбора полей их следует распределить по разным таблицам, выбрать тип и свойства поля и выбрать первичный ключ, отвечающий за уникальность каждой записи. Создание нескольких таблиц для размещения в них информации разного типа может значительно упростить ввод данных.

Для описания поля в структуре таблицы необходимо указать название поля, затем тип данных, которые будут в нем храниться, и свойства. Заметим, что для каждого типа данных существует свой набор свойств. Как правило, имена полей кодируются короткими названиями, для расшифровки в специальной графе можно подробно описать назначение информации, которая будет вводиться в это поле.

При задании типа данных, используемых в поле, необходимо учитывать характер значений данных. Например, нельзя хранить текст в поле числового типа. При формировании размера поля нужно знать количество символов, количество байт записи, а также представлять операции, которые должны производиться со значениями в поле.

Для однозначного определения записей в таблице необходимо задать **первичный ключ** или **ключевое поле** (ключ может состоять из одного или нескольких полей).

## 12.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ СХЕМЫ ДАННЫХ, ТИПЫ ОТНОШЕНИЙ МЕЖДУ ТАБЛИЦАМИ, ПОНЯТИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ ДАННЫХ

Структура реляционной БД разрабатывается таким образом, чтобы каждая таблица, которая в ней находится, не содержала избыточной информации. Поэтому информацию удобнее разбить на несколько таблиц и установить связи между ними. В реляционной БД между записями двух таблиц (например, таблиц А и В) могут быть установлены следующие виды связей:

- один-к-одному;
- много-ко-многим;
- один-ко-многим.

При отношении **«один-к-одному»** запись в таблице А может иметь не более одной связанной записи в таблице В и наоборот.

В такой связи **«один-ко-многим»** каждой записи в таблице А могут соответствовать несколько записей в таблице В, а запись в таблице В не может иметь более одной соответствующей ей записи в таблице А.

При отношении **«многие-ко-многим»** одной записи в таблице А могут соответствовать несколько записей в таблице В, а одной записи в таблице В - несколько записей в таблице А.

В большинстве случаев связывают ключевое поле одной таблицы с

соответствующим ему полем, которое называют полем внешнего ключа во второй таблице. Связанные поля не обязательно должны иметь одинаковые имена, но они должны иметь одинаковые типы данных и иметь содержимое одного типа.

### **12.3 СОЗДАНИЕ ФОРМ**

Формы являются важнейшим инструментом, позволяющим организовать удобный пользовательский интерфейс для ввода данных в таблицы, просмотра и редактирования. При этом работа пользователя с БД выполняется в привычном для него виде - в виде документа.

При наличии схемы данных формы помогают выполнить корректный ввод данных в систему взаимосвязанных таблиц. Для конструирования форм необходимо предварительно выполнить определенную последовательность действий по разработке СУБД:

- сконструировать таблицы БД;
- определить связи между таблицами и создать схему данных;
- определить эскиз экранной формы и состав размещаемых на ней объектов.

Конструирование форм обычно выполняют в режиме Мастера с последующей доработкой вручную в режиме конструктора. Мастер позволяет быстро разработать заготовку формы с необходимыми полями и связями, однако он создает только типовые конструкции, вид которых может не устраивать пользователя. Переход в режим конструктора позволяет устранить недостатки оформления.

Конструирование формы заключается в последовательном выборе объектов на панели элементов и установке их в рабочей области формы. Для каждого устанавливаемого элемента должны быть определены его свойства.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ**

1. Назовите этапы создания базы данных
2. Что необходимо определить на этапе проектирования базы данных.
3. Для чего необходимо определять тип поля?
4. Для чего необходимо определять свойства поля?
5. Для чего нужна графа примечания при создании таблицы в режиме конструктора?
6. Для чего необходим первичный ключ.
7. Какой принцип построения реляционной базы данных.
8. Что такое связь один к одному?
9. Что такое связь один ко многим?
10. Что такое связь много ко многим?
11. В каком виде пользователь работает с формами?
12. Какая последовательность действий при разработке форм?

### **ВЕРИФИКАЦИЯ ДАННЫХ**

#### **13.1 СОЗДАНИЕ ЗАПРОСОВ К ОДНОЙ ИЛИ НЕСКОЛЬКИМ ТАБЛИЦАМ**

Как правило, нет необходимости отображать всю информацию, хранящуюся в БД. Для отображения нужной информации, соответствующей указанным требованиям, используются запросы.



С помощью запросов можно выбрать из базы данных определенную информацию для использования ее в отчете, для просмотра на экране в форме или таблице. Запросы могут отображать несколько записей или только некоторые поля из записи. Запрос позволяет выбрать необходимые данные из одной или нескольких связанных таблиц, произвести вычисления и получить результат в виде таблицы. Полученный набор записей является временным, он существует только во время выполнения запроса и не хранится в БД, в отличие от содержимого таблиц.

### **13.2 ЗАПРОСЫ-ДЕЙСТВИЯ**

В зависимости от задачи, которую решает запрос, различают:

- запрос на выборку;
- запрос на создание таблиц;
- запрос на изменение данных: обновление, добавление, удаление;
- запрос на объединение данных.

При формулировании условий фильтрации могут использоваться различные операторы и команды. При этом система автоматически преобразует их в соответствующий синтаксис SQL - Structured Query Language.

### **13.3 ОСНОВЫ SQL**

Язык SQL состоит из команд, которые служат для определения данных, обработки и администрирования. В SQL определены несколько категорий операторов, которые подразделяют язык на следующие подмножества:

- SQL-DDL (Data Definition Language) - язык определения структур и ограничений целостности баз данных. Сюда относятся команды создания и удаления баз данных; создания, изменения и удаления таблиц;
- SQL-DCL (Data Control Language) - язык управления данными. Рассматривается как часть SQL-DDL. Включает в себя средства подтверждения прав пользователей на выполнение определенных действий и управления пользователями;
- SQL-DML (Data Manipulation Language) - язык манипулирования данными. Это множество команд, позволяющих добавлять, изменять, удалять и извлекать данные, а также управлять транзакциями.

Язык определения данных SQL-DDL работает со структурой базы данных и состоит из следующих основных команд:

- CREATE (создать);
- ALTER (изменить);
- DROP (прекратить).

Язык манипуляции данными SQL-DML работает непосредственно с данными и состоит из следующих основных команд:

- INSERT INTO (вставить новую запись в таблицу);
- UPDATE (обновить);

- DELETE (удалить);
- SELECT (выбрать).

Команды языка управления данными SQL-DML предназначены для защиты базы от случайного или умышленного повреждения. К основным командам относятся:

- COMMIT (завершить);
- ROLLBACK (откат);
- GRANT (предоставить права пользователю);
- REVOKE (отозвать существующие права пользователя).

Все описанные выше команды имеют свой синтаксис и набор параметров, которые позволяют гибко применять команды для конкретных задач.

## **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ**

1. Что можно сделать с помощью запросов?
2. Что могут отображать запросы?
3. Какие виды запросов различают?
4. Какие категории операторов существуют в SQL?
5. С чем работает язык манипуляции данными?
6. Для чего предназначены команды языка управления данными? С чем работает язык определения данных?
7. Каковы основные команды языка SQL-DDI?
8. Каковы основные команды языка SQL-DML?

## **РАБОТА С ДАННЫМИ**

### **14.1 ВВОД ДАННЫХ**

Чтобы предоставить данные для анализа, в клиническом исследовании должны быть хорошо развиты процедуры ввода и обработки данных.

Процесс ввода данных должен соответствовать требуемому качеству данных исследования. Обычно используются следующие типы ввода данных:

- независимый двойной ввод данных с использованием третьей стороны: в этом случае два человека вводят одни и те же данные, а третий разрешает все расхождения между первым и вторым вводом;
- двойной ввод данных со слепой верификацией: два человека вводят данные и все расхождения разрешаются во время второго ввода;
- двойной ввод данных с интерактивной верификацией: оператор, который вводит данные вторым, разрешает расхождения между первым и вторым вводом, и осведомлен о значениях введенных первым оператором;
- одинарный ввод данных с ручной проверкой;
- одинарный ввод данных без проверки.

При разных способах ввода данных требуется различный уровень навыков.

Навыки персонала и объем времени являются решающими в выборе способа

ввода данных. В целом двойной ввод данных полезен в тех случаях, когда ошибки в данных появляются при неправильном попадании по клавиатуре или когда случайная ошибка может повлиять на результат анализа. Одиночный процесс ввода данных с хорошей ручной проверкой может быть лучше, чем небрежный двойной ввод данных.

## **14.2 ВЕРИФИКАЦИЯ ДАННЫХ**

Чистка данных - это набор действий, используемых для обеспечения достоверности и точности данных. При этом проверяется правильность использования медицинских номенклатур, полнота данных, выявляются нарушения протокола исследования. Небрежно или неправильно введенные данные выявляют вручную или с помощью компьютерной программы.

Чистка данных включает в себя следующие этапы:

- убедиться, что данные аккуратно внесены в компьютерные файлы;
- проверить, чтобы качественные переменные имели только действительные значения;
- проверить, чтобы количественные переменные находились в пределах заранее установленных значений;
- проверить, нет ли недостающих данных в тех случаях, когда требуются только полные данные;
- проверка уникальности определенных данных, например номера пациента;
- проверка на наличие неправильных значений и неправильных последовательностей значений;
- проверка на соответствие комплексным мультифайловым правилам (например, если есть побочное явление, то должны быть данные, касающиеся сопутствующего лечения или предпринятых действий).

## **14.3 РАБОТА С ВНЕШНИМИ ДАННЫМИ. ИМПОРТ ДАННЫХ**

При работе с любой базой данных возникает необходимость использовать информацию, которая была накоплена ранее в файлах различных форматов. Для доступа к внешним данным можно использовать OLE DB или ODBC.

Интерфейс ODBC был первым средством, которое обеспечило универсальный доступ к данным реляционного типа посредством SQL-запросов. Однако реляционные базы данных не единственный формат хранения данных, а современные приложения требуют интеграции информации из разных источников, не только SQL-ориентированных. Отсюда возникает потребность обеспечить универсальный доступ к данным разных типов.

OLE DB представляет собой разработанный фирмой Microsoft набор интерфейсов OLE, обеспечивающих унифицированный доступ приложений к данным из разнообразных источников, включая текстовые файлы, файлы электронной почты, электронные таблицы, данные мультимедиа и пр. Основные отличия OLE DB от ODBC состоят в следующем.

ODBC обеспечивает доступ к данным SQL, которые не интегрированы с другими, нереляционными типами данных, такими, как файлы языка XML, документы Microsoft Office или файлы электронной почты.

OLE DB обеспечивает доступ ко всем типам информации: реляционным и нереляционным, плоским и иерархическим, постоянным и переменным, ориентированным

на SQL или на любой другой язык запросов.

## **14.4 КОДИРОВАНИЕ ДАННЫХ**

Кодирование данных - это определенный технический прием, с помощью которого данные распределяются по категориям, т.е. способ представления полученной информации в виде символов, знаков, цифр с целью удобства ее использования для компьютерной или другой обработки. Кодирование представляет собой процесс или определенную технологию по преобразованию информации в код, что должно предусматриваться в самом информационном носителе - анкете.

Процесс кодирования осуществляется в три этапа:

- устанавливаются категории кодирования (группы, подгруппы, классы, виды и т.д.), к которым будут относиться ответы;
- назначаются кодовые номера категорий;
- разрабатывается книга кодов.

Наиболее употребительны следующие два способа кодирования:

- кодирование с помощью номера вопроса и номера альтернативы. В этом случае подряд нумеруются все вопросы. Внутри каждого вопроса нумеруются все альтернативы;
- позиционное кодирование. В анкете достаточно пронумеровать лишь альтернативы в каждом из вопросов. При этом предполагается, что за каждым вопросом на ЭВМ закреплено определенное место - позиция (колонка или группа колонок).

## **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ**

1. Назовите типы ввода данных.
2. В чем заключается суть независимого двойного ввода данных?
3. В чем суть двойного ввода данных со слепой верификацией?
4. В чем суть ввода данных с интерактивной верификацией?
5. Что является решающим в выборе способа ввода данных?
6. Когда полезен двойной ввод данных?
7. Какие этапы включает в себя очистка данных?
8. Что явилось первым средством для универсального доступа к данным реляционного типа?
9. Назовите основные отличия OLE DB от ODBC.
10. Что такое кодирование данных?
11. Какие этапы кодирования данных вы знаете?
12. Назовите два основных способа кодирования

## **СОЗДАНИЕ ОТЧЕТОВ**

### **15.1 ЭЛЕМЕНТЫ И РАЗДЕЛЫ ОТЧЕТА ИХ СВОЙСТВА**

Отчет создается в тех случаях, когда необходимо наглядно представить на экране или на бумаге сводную информацию, хранящуюся в базе данных.

Средства СУБД по разработке отчетов предназначены для конструирования

макета отчета, по которому может быть осуществлен вывод данных в виде выходного печатного документа. Эти средства позволяют создавать отчет сложной структуры, обеспечивающий вывод взаимосвязанных данных из нескольких таблиц, их группировку и вычисления. При необходимости в зависимости от используемой СУБД отчет может быть экспортирован в один из известных форматов, поддерживаемом другими приложениями: ASCII, HTML, DOC, RTF и др.

Отчеты могут быть статическими и динамическими. В статическом отчете содержатся данные, присутствовавшие в таблице или запросе на момент создания отчета, динамический отчет может быть обновлен и содержать данные из текущей таблицы или запроса.

Отчет может создаваться с помощью мастера или в режиме конструктора. В качестве основы для отчета может быть использована таблица или запрос любой степени сложности.

Рассмотрим типовую структуру отчета. Макет может состоять из следующих элементов:

- заголовок отчета - текст печатается один раз в начале отчета;
- верхний колонтитул - информация печатается вверху каждой печатной страницы;
- область данных - содержимое печатается один раз для каждой записи исходной таблицы или запроса;
- нижний колонтитул - размещает информацию в конце каждой печатной страницы;
- примечание отчета - печатается один раз в конце отчета.

В случае группировки записей по одному из полей могут быть добавлены разделы:

- заголовок группы;
- примечание группы.

Элементами отчета являются также тексты подписей, внедряемые объекты (например, логотип компании), линии и другие элементы дизайна. Поскольку отчеты предназначены для вывода данных на печать, в них отсутствуют управляющие элементы для ввода данных.

Перед началом конструирования отчета необходимо спроектировать макет, т.е. определить состав и содержание разделов отчета; размещение значений из таблиц; группирующие поля.

В заголовок помещается текст из шапки макета отчета, в верхний и нижний колонтитул - заголовки, номера страниц и даты. Поля таблиц или запросов с неповторяющимися значениями размещают в «области данных», а поля с повторяющимися значениями, по которым происходит группировка записей, размещают в заголовке группы. В примечании группы могут быть размещены выражения для подведения итогов по группе.

## **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ**

1. Когда создается отчет?
2. Для чего предназначены средства СУБД по разработке отчетов?
3. Какие типы отчетов вы знаете?
4. Чем отличается статический отчет от динамического?

5. Какова типовая структура отчета?

6. Что необходимо определить перед началом конструирования отчета?

## ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ПОНЯТИЯ СТАТИСТИКИ

### ВВЕДЕНИЕ

Статистика как наука исследует не отдельные факты, а массовые явления и процессы, выступающие как множество отдельных факторов, обладающих как индивидуальными, так и общими признаками.

Статистическое исследование состоит из составления плана и программы исследования, сбора статистического материала и наблюдения, разработки полученных данных, анализа полученных показателей.

Все стадии связаны между собой, и на каждой из них используются специальные методы, объясняемые содержанием выполняемой работы.

Выводы о закономерностях, которым подчиняются явления, изучаемые статистикой, всегда основываются на ограниченном, выборочном числе наблюдений. При большем или меньшем числе наблюдений эти выводы могут оказаться иными.

Статистика имеет дело с результатами наблюдений случайных явлений. Сначала выдвигают ряд гипотез о том, что рассматриваемое явление можно описать той или иной вероятностной теоретической моделью, а затем, обработав результаты наблюдений и используя математико-статистические методы, дают ответ на вопрос, какую из гипотез или моделей следует принять. Именно эта модель и считается закономерностью изучаемого явления.

Задачи математической статистики - это анализ экспериментального материала и компактное представление полученных результатов.

Целью статистического анализа является получение максимальной информации при минимальных затратах на проведение экспериментальных работ, а также оценка "достоверности" полученных результатов.

К статистическому анализу исследователь обращается, когда он хочет оценить роль изучаемого фактора, при ограниченном экспериментальном материале.

При классической постановке экспериментальных работ исследователь, как правило, варьирует только один фактор. Статистический анализ усложняется, если одновременно варьируют несколько факторов.

Применение статистического анализа будет эффективным только в том случае, если эксперимент планируется в соответствии с тем способом статистического анализа, который в дальнейшем будет использован.

### 16.1 ГЕНЕРАЛЬНАЯ СОВОКУПНОСТЬ, ВЫБОРКА

Одним из важнейших в статистике является понятие генеральной совокупности. Зачастую реально существующую совокупность объектов можно мысленно дополнить любым количеством таких же однородных объектов. Такие совокупности называются генеральными.

Не следует смешивать понятие генеральной совокупности с реально существующими совокупностями. Если на склад поступила продукция некоторого фармацевтического предприятия, это является реально существующей совокупностью, которую нельзя назвать генеральной, поскольку выпуск этого лекарства можно мысленно

продолжить сколь угодно долго.

Зачастую невозможно провести сплошное обследование (это либо дорого, либо приводит к уничтожению исследуемого объекта). Поэтому приходится из всей совокупности объектов для обследования отбирать только часть, т.е. проводить выборочное обследование. Часть отобранных объектов генеральной совокупности называется выборочной совокупностью или выборкой.

Однако не всякая выборка может быть действительным представлением о генеральной совокупности.

Для того, чтобы по выборке можно было сделать правильные выводы о всей генеральной совокупности, она должна быть репрезентативной. Репрезентативность выборки обеспечивается случайностью отбора.

Существуют несколько способов получения репрезентативной выборки: случайная повторная и случайная бесповторная. Используют таблицы или датчик случайных чисел.

## **16.2 ТИПЫ ДАННЫХ**

Выбор корректного статистического метода анализа зависит от природы собираемых данных, которые могут быть либо качественными (категориальными), либо количественными (числовыми).

Одним из важнейших в статистике является понятие генеральной совокупности. Зачастую реально существующую совокупность объектов можно мысленно дополнить любым количеством таких же однородных объектов. Такие совокупности называются генеральными.

Не следует смешивать понятие генеральной совокупности с реально существующими совокупностями. Если на склад поступила продукция некоторого фармацевтического предприятия, это является реально существующей совокупностью, которую нельзя назвать генеральной, поскольку выпуск этого лекарства можно мысленно продолжить сколь угодно долго.

Зачастую невозможно провести сплошное обследование (это либо дорого, либо приводит к уничтожению исследуемого объекта). Поэтому приходится из всей совокупности объектов для обследования отбирать только часть, т.е. проводить выборочное обследование. Часть отобранных объектов генеральной совокупности называется выборочной совокупностью или выборкой.

Однако не всякая выборка может быть действительным представлением о генеральной совокупности.

Для того, чтобы по выборке можно было сделать правильные выводы о всей генеральной совокупности, она должна быть репрезентативной. Репрезентативность выборки обеспечивается случайностью отбора.

Существуют несколько способов получения репрезентативной выборки: случайная повторная и случайная бесповторная. Используют таблицы или датчик случайных чисел.

## **16.3 ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ДАННЫХ**

Для изучения структуры совокупности строят вариационные ряды распределения, таблицы, диаграммы. Графическое представление может быть построено

как по дискретному, так и по непрерывному признаку.

Частотные распределения можно наглядно представить с помощью:

- столбчатой или колончатой диаграммы;
- круговой диаграммы;
- гистограммы;
- точечного графика;
- графика «стебель и листья»;
- графика «ящик с усами» (коробчатого графика);
- двумерного графика (для двух переменных).

Для визуализации контроля качества по непрерывному признаку используют специальные карты: X-bar, R или S карты. На X-bar-карту наносятся значения выборочных средних для того, чтобы контролировать отклонение непрерывной переменной от среднего значения. На контрольную R-карту наносятся значения размахов выборок для контроля степени изменчивости непрерывного параметра, на S и S2 картах строятся соответственно графики выборочных стандартных отклонений и дисперсий.

Для контроля качества продукции по альтернативному признаку обычно используются следующие типы карт: С-карта, U-карта, Np-карта, P-карта. При использовании С- и U-карт принимается предположение о том, что дефекты контролируемой характеристики продукции встречаются сравнительно редко и контрольные пределы для данных типов карт рассчитываются на основе свойств распределения Пуассона. В свою очередь, контрольные пределы для Np- и P-карт рассчитываются на основе биномиального распределения.

Карты по непрерывному признаку обладают большей чувствительностью, чем карты по альтернативному признаку.

## 16.4 СТАТИСТИЧЕСКИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ И ТАБЛИЦЫ

Случайные величины измеряются и анализируются в терминах их статистических и вероятностных свойств, главным выразителем которых является функция распределения.

### Биномиальное распределение B(n,p)

Дискретная случайная величина X, которая может принимать только целые неотрицательные значения с вероятностью

$$B(n, x) = C_n^x p^x (1 - p)^{n-x},$$

где  $p > 0$ ,  $0 \leq x \leq n$  называется распределенной по биномиальному закону, а  $p$  - параметром биномиального распределения.

### Распределение Пуассона P(x,λ)

Дискретная случайная величина X, которая может принимать только целые неотрицательные значения с вероятностями



$$P(x, \lambda) = \frac{\lambda^x e^{-\lambda}}{x!},$$

где  $x \geq 0$  и  $\lambda > 0$  называется распределенной по закону Пуассона с параметром  $\lambda$ .

### Равномерное распределение

Непрерывная случайная величина  $X$  имеет равномерное распределение на отрезке  $[a, b]$ , если на этом отрезке плотность распределения вероятности случайной величины постоянна, т.е. если функция плотности распределения  $f(x; a, b)$  имеет следующий вид:

$$f(x; a, b) = \begin{cases} 0 & \text{при } x < a \\ C & \text{при } a \leq x \leq b \\ 0 & \text{при } x > b \end{cases},$$

### Нормальное распределение

Нормальный закон распределения (часто называемый законом Гаусса) играет важную роль и занимает среди других законов распределения особое положение. Это - наиболее часто встречающийся на практике закон распределения. Главная особенность, выделяющая нормальный закон среди других, состоит в том, что он является предельным законом, к которому при больших объемах выборки приближаются другие законы распределения.

Непрерывная случайная величина  $X$  имеет нормальное распределение, если плотность распределения вероятности  $f(x)$  имеет вид:

$$f(x; \mu, \sigma) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}},$$

где  $\mu$  и  $\sigma$  - некоторые постоянные, называемые параметрами нормального распределения. Обычно обозначают  $N(x; \mu, \sigma)$ ;  $N(\mu, \sigma)$ .

Выясним смысл параметров  $\mu$  и  $\sigma$  нормального распределения. Центром симметрии распределения является  $\mu$ . Параметр  $\mu$  характеризует положение распределения на оси абсцисс.

Параметр  $\sigma$  характеризует саму форму кривой распределения. Это характеристика рассеивания. При изменении параметра  $\sigma$  изменяется форма нормальной кривой.

Функция плотности нормального распределения  $f(x)$  с параметрами  $\mu = 0$ ,  $\sigma = 1$  называется плотностью стандартной нормальной случайной величины.

### Распределение Хи-квадрат ( $\chi^2_k$ )

Пусть независимые случайные величины  $u_1, u_2, \dots, u_k$  являются стандартными

нормально распределенными величинами (т.е. для  $i = 1, 2, \dots, k$ ). Тогда случайная величина (сумма квадратов)

$$\chi_k^2 = u_1^2 + u_2^2 + \dots + u_k^2$$

имеет распределение [Хи-квадрат](#) с  $k$  степенями свободы.

### Распределение Фишера (F)

Пусть  $\chi_k^2, \chi_l^2$  - независимые случайные величины, имеющие Хи-квадрат распределения с  $k$  и  $l$  степенями свободы соответственно. Тогда распределение случайной величины

$$F_{k,l} = \frac{\frac{\chi_k^2}{k}}{\frac{\chi_l^2}{l}} = \frac{l}{k} \cdot \frac{\chi_k^2}{\chi_l^2},$$

называется F-распределением с  $k$  и  $l$  степенями свободы.

### Распределение Стьюдента (t)

Пусть  $U$  является стандартной нормально распределенной случайной величиной, т.е.  $U \sim N(0,1)$ , а  $\chi_k^2$  имеет распределение хи-квадрат с  $k$  степенями свободы,  $U$  и  $\chi_k^2$  - независимые величины. Тогда распределение случайной величины

$$t_k = \frac{U}{\sqrt{\frac{\chi_k^2}{k}}},$$

называется [t-распределением Стьюдента](#) с  $k$ -степенями свободы.

•

## 16.5 ПРЕОБРАЗОВАНИЕ ДАННЫХ

Если переменные не удовлетворяют требованиям используемых статистических методов, применяют преобразование данных. Преобразования применяются для нормализации скошенных распределений, линеаризации и стабилизации дисперсий. К основным преобразованиям относят:

- логарифмическое,
- обратное,
- квадратное,

- логистическое,
- преобразование квадратного.

## 16.6 СТАТИСТИЧЕСКИЕ ГИПОТЕЗЫ И ПРОЦЕСС ИХ ПРОВЕРКИ

Статистическая гипотеза - это предположение о виде распределения или о параметрах генеральной совокупности. По типу сложности гипотезы могут быть простыми и сложными.

Вместе с выдвинутой гипотезой (нулевой,  $H_0$ ) рассматривают и противоречащую ей (альтернативную,  $H_1$ ) гипотезу. Если выдвинутая гипотеза будет отвергнута, то имеет место альтернативная ей гипотеза.

После того, как задались уровнем значимости, находят правило, в соответствии с которым принимается или отклоняется данная гипотеза. Такое правило называется статистическим критерием.

Построение критерия заключается в выборе подходящей функции от результатов наблюдений, которая служит мерой расхождения между опытными и гипотетическими значениями. Эта функция, являющаяся случайной величиной, называется статистикой критерия.

При этом предполагается, что распределение вероятностей может быть вычислено при допущении, что проверяемая гипотеза верна и что это распределение не зависит от характеристик гипотетического распределения.

После выбора определенного критерия множество всех возможных значений статистики критерия разбивают на два непересекающихся подмножества: одно из них содержит значения критерия, при которых нулевая гипотеза отвергается, а другая - при которых она принимается, т.е. на критическую область и область принятия гипотезы.

Основной принцип проверки гипотез можно сформулировать так: если наблюдаемое значение критерия принадлежит критической области - гипотезу отвергают, если наблюдаемое значение критерия принадлежит области принятия гипотезы - гипотезу принимают.

Поскольку критерий - одномерная случайная величина, все ее возможные значения принадлежат некоторому интервалу. Поэтому критическая область и область принятия гипотезы также являются интервалами, и, следовательно, существуют точки, которые их разделяют. Такие точки называются критическими точками.

Критические точки находят по таблицам, соответствующим распределению критерия.

## 16.7 УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ. МОЩНОСТЬ КРИТЕРИЯ. ОШИБКИ I И II РОДА

Решение об отклонении или принятии статистической гипотезы принимается по выборочным данным. Поэтому приходится считаться и с возможностью ошибочного решения. Различают ошибки I и II рода.

При отбрасывании нулевой гипотезы есть вероятность того, что она все-таки верна, эту вероятность обозначают  $\alpha$  и называют уровнем значимости.

Вероятность ошибки II рода обозначают  $\beta$ , а величину  $1-\beta$  называют мощностью критерия. Чем больше мощность, тем вероятность ошибки II рода меньше.

В таблице приведены возможные ошибки при проверке гипотез.

	H0 принимается	H1 принимается
H0 верна	нет ошибки $P(H0 H0) = 1 - \alpha$	ошибка I рода $P(H1 H0) = \alpha$ - уровень значимости
H1 верна	ошибка II рода $P(H0 H1) = \beta$	нет ошибки $P(H1 H1) = 1 - \beta$ - мощность критерия

Допустимый процент возможных ошибок первого рода - вопрос взаимной договоренности, кроме всего прочего здесь должны приниматься во внимание возможные последствия принятия ошибочного решения. Ложные решения, например при экспертизе, могут иметь более серьезные последствия, чем ошибочно декларированная чистота химического реактива. Поэтому в первом случае должны быть предусмотрены более высокая достоверность и, следовательно, более низкое число возможных ошибок I рода, чем во втором случае.

Обычно придерживаются следующих правил.

Проверяемая гипотеза отбрасывается, если ошибка I рода может появиться в менее чем  $100\alpha = 1\%$  всех случаев (т.е.  $<0,01$ ). Тогда рассматриваемое различие считается значимым.

Проверяемая гипотеза принимается, когда ошибка I рода возможна в более чем  $100\alpha = 5\%$  всех случаев ( $\alpha > 0,05$ ). Тогда рассматриваемое различие считается незначимым.

Рассматриваемую гипотезу надо обсуждать дальше, если число возможных ошибок I рода лежит в интервале между 5% и 1% ( $0,01 < \alpha < 0,05$ ). Обнаруженная разность интерпретируется как спорная. Часто дополнительные измерения могут прояснить ситуацию. Если по каким-либо причинам дополнительных измерений окажется недостаточно, то полученные данные следует интерпретировать в расчете на самый неблагоприятный случай.

Выбор  $\alpha$  - дело договорное, иногда достаточно выбрать  $100\alpha = 10\%$ , в отдельных случаях, практически, должна быть исключена возможность ошибочного решения (например, при оценке токсического действия фармацевтического препарата). Тогда проверяемая гипотеза отбрасывается, как только число возможных ошибок I рода достигает такого пренебрежительно малого уровня, как, например,  $100\alpha = 0,1\%$ .

Ошибки I и II рода зависят друг от друга. Чем меньше будет  $\alpha$ , тем больше будет  $\beta$  (и наоборот). Поэтому нет никакого смысла для проверки значимости выбирать слишком малое значение  $\alpha$ , так как из-за этого резко вырастает неизвестное  $\beta$ . Выбор  $\alpha$  относится к фазе планирования эксперимента.

## 16.8 ПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ И НЕПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Статистические критерии делят на параметрические и непараметрические. Первые строятся на основе параметров выборочной совокупности и представляют функции этих параметров, вторые - функции от вариантов данной совокупности с их частотами. Параметрические критерии применимы лишь в тех случаях, когда генеральная совокупность, из которой взята выборка, распределяется нормально. Непараметрические критерии применимы к распределениям самых различных форм.

Последние имеют определенные преимущества по сравнению с параметрическими, благодаря меньшим требованиям к их применению, большему диапазону возможностей и, часто, большей простоте реализации. Однако нужно учитывать

более низкую точность этих критериев по сравнению с параметрическими.

Результаты статистических методов проверки часто бывают неудобны для аналитиков. Во многих случаях они делают незначимые ( $\alpha > 0,05$ ) или спорные различия, хотя на основе субъективного опыта уже установлено «истинное» различие. В подобных случаях помогают дополнительные измерения. Чем больше получено результатов, тем меньшие различия будут достоверно фиксироваться. Ни в коем случае нельзя соблазняться заменой точных данных сомнительными на основании субъективной оценки.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Что такое генеральная совокупность?
2. Что такое статистическое наблюдение?
3. Что такое выборка и ее основное свойство?
4. Что такое репрезентативность выборки и как она обеспечивается?
5. Что такое вариационный ряд и как он строится?
6. Что такое выборочная функция распределения?
7. Что такое гистограмма? Чем отличается гистограмма от полигона частот?
8. Какие виды распределения случайных величин Вы знаете?
9. Что такое статистическая гипотеза и какие ошибки при этом возникают.
10. Что такое уровень значимости?
11. Что такое статистический критерий и для чего он используется?
12. Каков принцип проверки гипотез (ее принятия или отклонения)?

## ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА, СРАВНЕНИЕ ГРУПП

### 17.1 МЕРЫ ПОЛОЖЕНИЯ

Возможные значения случайной величины могут быть сосредоточены вокруг некоторого центра. Для характеристики такой особенности распределения случайной величины служат средние, которые можно разделить на две группы: параметрические (степенные) и непараметрические.

#### Параметрические (степенные)

Общий вид параметрических средних можно выразить следующей формулой:

$$\bar{X} = \sqrt[k]{\frac{\sum X^k}{n}}.$$

В зависимости от значения параметра  $k$  выражение является:

- средней арифметической (при  $k=1$ );
- средней гармонической (при  $k=-1$ );
- средней квадратической (при  $k=2$ );
- средней кубической (при  $k=3$ ).

Средняя геометрическая имеет следующий аналитический вид:

$$\bar{x}_g = \sqrt[n]{x_1 \times x_2 \times x_3 \times \dots \times x_n}$$

### Непараметрические (порядковые)

- Медиана - это мера положения, которая является срединным (расположенным по середине) значением упорядоченных наблюдений. Этой характеристикой пользуются в основном для непрерывных случайных величин. Вероятность случайной величины  $X$  принять значение меньше медианы в точности равна вероятности принять значение больше медианы.
- Мода - называется наиболее вероятное значение случайной величины.

## 17.2 МЕРЫ РАССЕЙЕНИЯ ИЗМЕРЕНИЙ

К характеристикам вариабельности относятся:

- дисперсия;
- среднеквадратическое отклонение;
- размах;
- интерквартильный размах.

**Дисперсия** является такой характеристикой случайной величины, которая оценивает меру рассеивания значения случайной величины вокруг ее математического ожидания.

**Среднеквадратическое отклонение.** Случайная величина и ее математическое ожидание имеют одну и ту же размерность, но дисперсия имеет размерность квадрата случайной величины. Для наглядной характеристики рассеяния удобнее пользоваться величиной, размерность которой совпадает с размерностью случайной величины. Для этого из дисперсии извлекают квадратный корень. Полученная величина называется средним квадратическим отклонением случайной величины  $X$ .

**Размах** - это разность между наибольшим и наименьшим значением случайной величины.

**Интерквартильный размах** - это интервал между значениями верхнего и нижнего квартилей случайной величины. Другими словами, это интервал между 25-й и 75-й процентилю, он содержит 50% упорядоченных значений. (Процентили - это значения случайной величины, которые делят упорядоченные наблюдения на 100 равных частей, соответственно, квартили делят наблюдения на четыре равные части).

## 17.3 ТОЧЕЧНОЕ И ИНТЕРВАЛЬНОЕ ОЦЕНИВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ

Наиболее полной и исчерпывающей характеристикой для случайной величины является закон распределения. Некоторые законы распределения имеют параметры, которые однозначно их определяют. Естественно, возникает задача оценки этих параметров.

В общем случае задача оценки параметров распределения сводится к нахождению статистик, которые используются для приближенного определения значений параметров, по которым судят о виде распределения.

Существуют два метода оценки параметров распределения случайных величин: точечный и интервальный. Для точечных оценок сформулирован ряд требований. Они должны быть состоятельными, несмещенными и эффективными. Для получения точечных оценок, удовлетворяющих перечисленным условиям, используют метод максимального правдоподобия или метод наименьших квадратов.

Теория точечных оценок не дает возможности сделать заключение об их точности. В этом отношении оценки неизвестных параметров существенно дополняются результатами интервального оценивания с помощью доверительных интервалов.

Всякая статистическая оценка параметров, определенная по данным выборки с помощью выбранной статистической характеристики, может быть только приближенной. Поэтому она может иметь определенный смысл лишь в том случае, когда указываются границы возможной погрешности оценки или, иначе говоря, указывается интервал, который с известной вероятностью (надежностью) покрывает оцениваемое постоянное значение параметра.

#### **17.4 КРИТЕРИИ СОГЛАСИЯ. ПРОВЕРКА ГИПОТЕЗЫ О ВИДЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ**

При получении той или иной выборки встречаются случаи, когда закон распределения заранее неизвестен, но есть основания предположить, что он имеет определенный вид. В таких случаях применяют критерии согласия, с помощью которых проверяют, согласуются эмпирические данные с нашим гипотетическим предположением относительно теоретической функции распределения или нет. Простая гипотеза прямо указывает некий закон вероятностей, по которому возникли выборочные значения. На практике чаще встречается сложная гипотеза, которая предполагает семейство распределений.

Критерии согласия, в которых предполагается проверка распределения на нормальность, играют важную роль в теории статистики. В зависимости от того, является распределение нормальным или нет, применяются параметрические или непараметрические виды анализа соответственно.

Наиболее известными критериями согласия является критерий Пирсона и критерий Колмогорова-Смирнова.

#### **17.5 СРАВНЕНИЕ СВЯЗАННЫХ И НЕСВЯЗАННЫХ ВЫБОРОК**

Если необходимо сравнить две выборки, то сначала необходимо определить, являются ли они связанными или независимыми.

Выборки считаются связанными, если исследуется величина, измеренная у пациента в двух состояниях. Например, в перекрестном исследовании каждый пациент имеет два измерения на переменной: одно, когда получает активное лечение, и одно, когда получает плацебо.

Две различные выборки также могут быть связанными друг с другом, например, в исследовании случай-контроль пациенты одной группы могут быть подобраны по специальному критерию для каждого пациента в другой группе.

Для сравнения связанных выборок используют парный  $t$ -критерий, который учитывает разность в значениях для каждой пары. Таким образом, проверяется нулевая гипотеза о равенстве нулю среднего значения разностей.

В случае если есть две независимые выборки и нужно определить, различаются ли средние в двух группах, применяют непарный  $t$ -критерий, в нулевой

гипотезе которого предполагается равенство двух средних.

## **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ**

1. Что такое точечная оценка и какие требования к ней предъявляются?
2. Что такое интервальное оценивание и какова процедура построения интервальной оценки?
3. Какова процедура нахождения интервальной оценки математического ожидания нормального распределения при известной дисперсии?
4. Какова процедура нахождения интервальной оценки математического ожидания нормального распределения при неизвестной дисперсии?
5. Какова процедура нахождения интервальной оценки квадратичного отклонения нормального распределения?
6. Какова общая схема проверки гипотез?
7. Что такое критерий согласия? Примеры критериев согласия.
8. Как проверяется гипотеза о равенстве среднего исследуемой нормальной совокупности?
9. Как проверяется гипотеза о равенстве дисперсий двух нормально распределенных совокупностей?

## **АНАЛИЗ ДАННЫХ**

### **18.1 РЕГРЕССИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ**

Пусть у нас есть серии значений двух параметров. Подразумевается, что у одного и того же объекта измерены два параметра. Нам надо выяснить, есть ли значимая связь между этими параметрами.

Существуют две формы связи - функциональная и статистическая.

Примеров функциональной зависимости между переменными величинами много. Такие зависимости установлены, в первую очередь, для физических явлений. Например, зависимость пройденного пути от скорости и времени, зависимость скорости химической реакции от температуры и т.п.

Однако такого рода однозначные или функциональные связи встречаются далеко не всегда. Например, известно, что существует положительная связь между ростом и весом человека, однако полного соответствия между значениями этих признаков нет. В некоторых случаях более высокие люди могут иметь меньший вес и наоборот. То же наблюдается и в отношении качественных признаков: блондины, как правило, имеют голубые глаза, а брюнеты - карие. Однако, хотя и не часто, встречаются кареглазые блондины и голубоглазые брюнеты.

Причиной таких «исключений» или «отклонений» является тот факт, что каждый биологический признак представляет собой функцию многих переменных: на него влияют и генетические и внешние факторы, что и обуславливает варьирование признаков. Поэтому зависимость между биологическими признаками имеет не функциональный, а статистический характер, когда в массе однородных индивидов определенному значению одного признака (аргумент) соответствует не одно и тоже числовое значение, а целая совокупность числовых значений другого признака (зависимая переменная), распределяющихся в вариационный ряд. Такого рода зависимость между переменными величинами называется корреляционной или корреляцией (от лат. *correlatio* - взаимоотношение, взаимодействие).

Рассмотрим рост и вес человека. Каждому значению роста соответствуют различные значения веса. И эти значения имеют распределения (отличные друг от друга)



для каждого значения роста, например, нормальное распределение с разными математическими ожиданиями.

### Линейная регрессия

Пусть при обследовании  $n$  объектов (человек, животное, природное явление) измерили два параметра и получили набор из  $n$  пар ( $n > 2$ ) значений  $(x_i, y_i)$ .

Нанесем их на координатную плоскость.

Получилось облако точек. Теперь перед исследователем стоит вопрос: «Как описать это облако?». Общая задача, которую требуется решить, состоит в подгонке линии (желательно прямой) к этому набору точек.

Как нам известно, уравнение прямой линии имеет вид:  $Y = b_0 + b_1 X$ .

Но (в зависимости от параметров  $b_0$  и  $b_1$ ) эти точки можно описать различными прямыми линиями. Как из всего множества нам выбрать наилучшую? Таким образом, задача сводится к подбору наилучших коэффициентов  $b_0$  и  $b_1$ .

Решение уравнения относительно  $b_1$  дает:

$$b_1 = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2}$$

$b_1$  называют коэффициентом регрессии или угловым коэффициентом.

$b_0$  называют свободным членом уравнения регрессии и вычисляют по формуле:

$$b_0 = \bar{y} - b_1 \bar{x}$$

Полученная прямая является оценкой для теоретической линии регрессии. Имеем:

$$Y = b_0 + b_1 x = \bar{y} - b_1 \bar{x} + b_1 x = \bar{y} + b_1 (x - \bar{x})$$

Регрессия может быть прямой ( $b_1 > 0$ ) и обратной ( $b_1 < 0$ ).

Не всегда можно утверждать, что предполагаемая линейная зависимость действительно имеет место.

### Проверка гипотезы о значимости коэффициента регрессии $b_1$

В регрессионном анализе проверяют гипотезы о значимости свободного члена  $b_0$  и о значимости коэффициента регрессии  $b_1$ .

Проверка гипотезы о значимости коэффициента регрессии  $b_1$ .

- Определим гипотезы  $H_0: b_1 = 0$  и  $H_1: b_1 \neq 0$ .
- Зададим уровень значимости  $\alpha$ .
- Статистика критерия  $F$  имеет распределение Фишера с 1 и  $(n-2)$  степенями свободы.
- Критические точки и критическая область  $F > F_{\alpha, 1, n-2}$ .
- Если  $F > F_{\alpha, 1, n-2}$ , то  $H_0$  отвергается, т.е. можно сделать вывод, что линейная

зависимость значима.

Если  $F < F_{\alpha, 1, n-2}$ , то у нас нет оснований отвергать  $H_0$ , т.е. можно сделать вывод, что линейная зависимость незначима или что наши данные нельзя описать моделью линейной регрессии.

Если в результате проверки оказывается, что линейная зависимость невозможна (незначима), то пытаются преобразовать результаты в удобную форму.

Облако точек можно описать двумя линиями регрессии - регрессией X на Y и Y на X.

- $\hat{Y} = b_{0yx} + b_{1yx}x$  - регрессия Y на X.
- $\hat{X} = b_{0xy} + b_{1xy}y$  - регрессия X на Y.

Обозначим через  $b_{1xy}$  коэффициент регрессии X на Y,  $b_{1yx}$  - коэффициент регрессии Y на X. Тогда величина

$$R^2 = b_{1xy} \cdot b_{1yx}$$

является мерой определенности и называется коэффициент детерминации R-квадрат.

Чем меньше рассеяние наблюдаемых пар значений относительно прямых регрессии, чем больше точки примыкают к прямым, тем точнее эти прямые определены. Если значение  $R^2$  велико, то это означает, что точки концентрируются около прямой регрессии.

Чем меньше разброс значений остатков около линии регрессии по отношению к общему разбросу значений, тем, очевидно, лучше прогноз.

Рассеяние точек относительно прямой регрессии может служить мерой точности, с которой определена прямая. Например, если  $R^2 = 0,81$ , то это означает, что 81% общего рассеяния можно объяснить изменением линейной регрессии при изменении независимой случайной величины, а 19% остаточной изменчивости остаются необъясненными. В идеале желательно иметь объяснение если не для всей, то хотя бы для большей части исходной изменчивости. Значение R-квадрата является индикатором степени подгонки модели к данным (значение R-квадрата, близкое к 1.0, показывает, что модель объясняет почти всю изменчивость соответствующих переменных).

Основными задачами регрессионного анализа являются:

- оценить коэффициент регрессии и свободный член;
- построить доверительные интервалы для них;
- проверить гипотезу о значимости регрессии;
- оценить степень адекватности модели.

Данные могут быть описаны различными регрессионными моделями. Приведем некоторые из них:

- $y = b_0 + b_1x$  - линейная ;
- $y = b_1x^2$  - мультипликативная ;

- $y = e^{b_0 + b_1 x}$  - экспоненциальная ;
- $y = \frac{1}{b_0 + b_1 x}$  - обратная .

С помощью линии регрессии мы описываем наши значения, но не можем количественно оценить силу связи между параметрами, для этого служит коэффициент корреляции.

## 18.2 КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

Пусть у нас есть серии значений двух параметров, измеренных у одного и того же объекта. Нам надо выяснить, есть ли значимая связь между этими параметрами. Набор пар значений можно описать двумя линиями регрессии. Чем меньше угол между этими прямыми, тем сильнее зависимость между параметрами.

Характер и сила связи определяются с помощью коэффициента корреляции  $r$ .

По своему характеру корреляционная связь может быть прямой и обратной, а по силе - сильной, средней, слабой. Кроме того, связь может отсутствовать или быть полной.

Корреляционный анализ экспериментальных данных для двух случайных величин включает в себе следующие основные приемы:

- вычисление выборочных коэффициентов корреляции;
- составление корреляционной матрицы;
- проверка статистической гипотезы значимости связи.

Коэффициент корреляции обладает следующим свойством:  $-1 \leq r \leq +1$ .

### ПРОВЕРКА ГИПОТЕЗЫ О ЗНАЧИМОСТИ КОЭФФИЦИЕНТА КОРРЕЛЯЦИИ

О статистической взаимосвязи говорят, что она существует или отсутствует, имеет направление (положительна или отрицательна) и характеризуется силой (сильная, слабая). Если в результате исследования нулевая гипотеза не отвергается, то «взаимосвязи нет». В случае, когда нулевая гипотеза отклоняется, говорят о существовании связи исследуемых случайных величин.

Статистикой критерия здесь является следующее выражение:

$$t = \frac{r}{\sqrt{1-r^2}} \cdot \sqrt{n-2}$$

где  $t$  - статистика, имеющая распределение Стьюдента с  $(n-2)$  степенями свободы.

При  $|t| \geq t_{(n-2),\alpha}$  гипотеза  $H_0: r = 0$  отвергается с уровнем значимости  $\alpha$ . Это значит, что между параметрами существует значимая корреляция. При  $|t| < t_{(n-2),\alpha}$  у нас нет оснований отвергать  $H_0: r = 0$ , т.е. можно утверждать, что между параметрами нет значимой корреляции.

## РАНГОВАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ

Ранговая корреляция применяется для обработки данных непараметрическими методами, если нужно определить взаимозависимость между рядами, распределенными не по нормальному закону, а когда двумерная выборка относится к произвольному непрерывному распределению. В этом случае можно установить зависимость между параметрами с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Ранг наблюдения - это тот номер, который получит наблюдение в совокупности всех данных - после их упорядочения по определенному правилу (например, от меньших величин к большим).

Процедура перехода от совокупности наблюдений к последовательности их рангов называется ранжированием. Результат ранжирования называют ранжировкой.

Данные выстраиваются в порядке возрастания, и далее им присваивают ранги. Если отдельные показатели ряда встречаются несколько раз, то каждому из них присваивают одинаковый ранг, равный среднему рангу.

Ниже приведен пример ранжирования набора данных: 25, 21, 22, 24, 24, 22, 23, 24, 20.

Результаты ранжирования

Порядковый. номер	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Данные	20	21	22	22	23	24	24	24	25
Ранги	1	2	3,5	3,5	5	7	7	7	9

### 18.3 ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ

Дисперсионный анализ был разработан в 20-х годах XX-го столетия английским математиком и генетиком Рональдом Фишером.

То, что оказывает влияние на конечный результат, называется фактором или факторами, если их несколько. Конкретную реализацию фактора называют уровнем фактора. Значение измеряемого признака называют откликом.

Для сравнения влияния факторов на результат необходим определенный статистический материал. Обычно его получают следующим образом: каждый из  $k$  способов обработки применяют несколько раз (не обязательно одно и то же число раз) к исследуемому объекту и регистрируют результаты. Итогом подобных испытаний являются  $k$  выборок, вообще говоря, разных объемов (численностей).

Одной из главных конечных целей в задачах однофакторного анализа является оценка величины влияния конкретного способа обработки на изучаемый отклик. Эта задача также может быть сформулирована в форме сравнения влияния двух или нескольких способов обработки между собой, т.е. оценки различия действий между уровнями фактора.

Но прежде чем судить о количественном влиянии фактора на измеряемый признак, необходимо выяснить, есть ли такое влияние вообще, нельзя ли объяснить расхождения наблюдаемых в опыте значений для разных уровней одного фактора действием чистой случайности. На статистическом языке это предположение означает, что все данные в таблице принадлежат одному и тому же распределению. Это предположение обычно именуют нулевой гипотезой. Для проверки нулевой гипотезы могут быть

использованы различные критерии: как параметрические, опирающиеся на предположение о нормальности распределения данных (F-отношение), так и непараметрические, не требующие подобных допущений (ранговые критерии Краскела-Уоллиса).

Если нулевая гипотеза об отсутствии эффектов обработки отвергается, то проводится оценка действия этих эффектов или контрастов между ними.

Ниже будет рассмотрен метод двухфакторного анализа, используемый для решения задач, в которых на конечный результат влияют не один, а два фактора.

Дисперсионный анализ предназначен для исследования двух и более выборок путем сравнения выборочных дисперсий. Чтобы оценить величину различий, нужно сравнить разброс выборочных средних с разбросом значений внутри групп.

Дисперсионный анализ обычно применяют для изучения влияния факторов, характеризующихся несколькими уровнями (в рассмотренном примере - дозами используемых препаратов).

В зависимости от количества изучаемых факторов различают однофакторный и многофакторный дисперсионные анализы.

Математическая модель, на которой основано вычисление критических значений F, предполагает следующее:

- каждая выборка независима от остальных выборок;
- каждая выборка случайным образом извлечена из исследуемой совокупности;
- совокупность нормально распределена;
- дисперсии всех выборок равны.

Базовая идея дисперсионного анализа заключается:

- в разложении общей дисперсии изучаемых признаков на составляющие в соответствии с возможными источниками вариации;
- вычислении F-отношений в качестве тестовой статистики;
- проверки значимости нулевой гипотезы (об отсутствии существенного влияния данного фактора на общий разброс данных).

### **Модель однофакторного дисперсионного анализа**

Фактор - это качество или свойство, в соответствии с которым в нашей модели производится классификация.

$$x_{ij} = \mu + \xi_i + z_{ij}$$

- $x_{ij}$  измеренная величина,
- $\mu$  общее среднее,
- $\xi_i$  индивидуальный вклад i-го уровня фактора (случайная величина),
- $z_{ij}$  индивидуальный вклад остаточного эффекта (т.е. вклад факторов, которые мы не в состоянии описать с помощью известных в данный момент качественных или количественных параметров системы). Тогда гипотеза примет следующий вид:

H0:  $\xi_1 = \xi_2 = \dots \xi_k = 0$  (т.е. уровни фактора не вносят свой вклад),

H1: хотя бы один уровень фактора вносит вклад.

Далее используется F-критерий.

### Двухфакторный дисперсионный анализ. Иерархическая модель

В иерархической модели подразумевается, что один фактор - основной, а внутри основного фактора каждый уровень может быть разделен на подуровни главного фактора.

Пусть главный фактор имеет  $k$  уровней, а подчиненный фактор -  $m_i$  уровней в  $i$ -м уровне главного фактора,  $n_{ij}$  - количество измерений в  $j$ -м уровне подчиненного фактора  $i$ -го уровня главного фактора, тогда

$$X_{ijt} = \mu + \xi_i + \delta_{ij} + z_{ijt}$$

где  $1 \leq i \leq k$ ;  $1 \leq j \leq m_i$ ;  $1 \leq t \leq n_{ij}$ ,

- $X_{ijt}$  значение изучаемой величины,
- $\mu$  общее среднее,
- $\xi_i$  случайная величина, характеризующая влияние  $i$ -го уровня главного фактора,
- $\delta_{ij}$  случайная величина, характеризующая влияние  $j$ -го подуровня  $i$ -го уровня главного фактора,
- $z_{ijt}$  индивидуальный вклад остаточного эффекта (т.е. фактора, который мы не в состоянии описать с помощью известных в данный момент качественных или количественных параметров системы), т.е. случайные причины.

### Двухфакторный дисперсионный анализ. Перекрестная модель

Математическая модель.

Пусть I фактор имеет  $r$ -уровней, а II фактор -  $c$ -уровней.  $n_{ij}=n$  - количество измерений в  $i$ -м уровне I фактора и  $j$ -м уровне II фактора (пусть для простоты будет одинаковое количество),

$$x_{ijt} = \mu + \xi_i + \eta_j + (\xi\eta)_{ij} + z_{ijt}$$

где  $1 \leq i \leq r$ ;  $1 \leq j \leq c$ ;  $1 \leq t \leq n_{ij}$ ,

- $x_{ijt}$  результат измерения,
- $\mu$  общее среднее,
- $\xi_i$  случайная величина, характеризующая вклад I фактора,
- $\eta_j$  случайная величина, характеризующая вклад II фактора,
- $(\xi\eta)_{ij}$  случайная величина, характеризующая вклад межфакторного

взаимодействия,

- $\varepsilon_{ij}$  случайная величина, характеризующая вклад неучтенных факторов.

#### 18.4 АНАЛИЗ КАЧЕСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ

Существует множество признаков, различных явлений и вещей, измерение которых затруднено или вовсе невозможно. Например, «профессия» или «вид патологии».

Предположим, что у нас есть два качественных признака А и В и нужно определить, существует ли связь между ними или они ведут себя независимо друг от друга.

В анализе проверяется гипотеза, предполагающая независимость признаков. Признаки А и В называют независимыми, если оказываются независимыми события: «признак А принимает значение  $A_i$ » и «признак В принимает значение  $B_j$ », притом для всех пар  $i, j$ .

При выполнении гипотезы ожидаемые частоты не должны сильно отличаться от наблюдаемых частот  $n_{ij}$ .

Если видимые различия между наблюдаемыми частотами и частотами, рассчитанными на основании гипотезы о независимости признаков, можно объяснить случайными колебаниями, то отвергать гипотезу независимости нет оснований.

Наиболее распространенным методом сопоставления частот является метод Пирсона-Фишера. В качестве меры близости наблюдаемых и ожидаемых частот рассмотрим статистику:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s \frac{(n_{ij} - \bar{n}_{ij})^2}{\bar{n}_{ij}}$$

где  $n_{ij}$  - наблюдаемые частоты,  $\bar{n}_{ij}$  - ожидаемые, теоретические частоты. Сумма берется по всем ячейкам таблицы сопряженности.

Если статистическая модель правильно описывает наблюдения, то наблюдаемые и ожидаемые частоты должны быть близкими друг к другу, а сумма квадратов отклонений  $(n_{ij} - \bar{n}_{ij})^2$  не должна быть большой.

Если верна модель, по которой рассчитаны теоретические частоты, то при неограниченном росте числа наблюдений распределение случайной величины  $\chi^2$  стремится к распределению хи-квадрат с  $(r-1)(s-1)$  степенями свободы. Для зависимых статистика  $\chi^2$  неограниченно возрастает при увеличении  $n$ . Поэтому большие значения указывают на взаимную зависимость, большими считаются те значения, которые превосходят критические значения хи-квадрат, соответствующие выбранному уровню значимости.

Применение критерия  $\chi^2$  правомерно, если ожидаемое число в любой из клеток больше или равно 5.

#### 18.5 ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ

Факторный анализ - раздел статистического анализа, объединяющий методы оценки размерности множества наблюдаемых переменных посредством исследования структуры ковариационных или корреляционных матриц. Факторный анализ возник и первоначально разрабатывался в задачах психологии (1904).

Основное предположение факторного анализа заключается в том, что корреляционные связи между большим числом наблюдаемых переменных определяются существованием меньшего числа гипотетических ненаблюдаемых переменных или факторов.

Процедура оценивания в факторном анализе состоит из двух этапов: оценки факторной структуры - числа факторов, необходимого для объяснения корреляционной связи между величинами  $X_i$ , и факторной нагрузки, а затем оценки самих факторов по результатам наблюдения. Принципиальные трудности при интерпретации набора факторов состоят в том, что при  $k > 1$  ни факторные нагрузки, ни сами факторы не определяются однозначно. В целях преобразования факторов используется ортогональное преобразование, которое выбирается так, чтобы наблюдаемые величины имели максимально возможные нагрузки на один фактор и минимальные нагрузки на остальные факторы. Существуют различные практические способы оценки факторных нагрузок, Выделяется метод максимального правдоподобия, который приводит к единственным оценкам.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ**

1. Какие бывают формы связи между величинами? Чем они отличаются?
2. Что такое линейная регрессия?
3. Что такое метод наименьших квадратов и для чего он применяется?
4. Какие гипотезы проверяются при применении регрессионного анализа?
5. Какие задачи решаются при проведении регрессионного анализа?
6. Что такое корреляция и как определяется сила и характер связи между параметрами?
7. Как проверяется значимость коэффициента корреляции?
8. Как вычисляется выборочные коэффициенты корреляции?
9. Что такое ранговая корреляция и как производят ранжирование?
10. Как вычисляется ранговый коэффициент корреляции?
11. Как определить наличие связи между изучаемыми признаками?
12. Каковы условия независимости признаков?
13. Какие статистические методы применяются для измерения различий между признаками?
14. Какие статистики применяются в качестве меры близости наблюдаемых и ожидаемых частот и каковы поправки при этом применяются?
15. Что такое дисперсионный анализ и когда он применяется?
16. Как описывают модель однофакторного дисперсионного анализа и схема вычислений?
17. Назовите виды двухфакторного дисперсионного анализа.
18. Какова математическая модель иерархического дисперсионного анализа? Какие гипотезы проверяются?
19. Какова математическая модель перекрестного дисперсионного анализа? Какие гипотезы проверяются?

### **19.1 ТИПЫ ЦЕНЗУРИРОВАННЫХ ДАННЫХ**

Особенность методов анализа выживаемости состоит в том, что они применяются к неполным данным, а в качестве функции распределения используется функция выживания, представляющая собой вероятность того, что объект проживет время больше  $t$ . Применение такого типа анализа обусловлено тем, что исследователи должны анализировать данные, не дожидаясь, пока у всех обследуемых наступит изучаемое событие, а пациенты входят в исследование не одновременно, а на всем протяжении



исследования.

Для корректного применения данного вида анализа необходимо выполнение следующих требований: выбор наблюдаемых произведен случайно, для всех исследуемых известно время начала и окончания наблюдения, а также - наступило событие или исследуемый выбыл.

Цензурированные данные возникают в следующих ситуациях.

- 1) Эксперимент начинают одновременно с фиксированным числом объектов и ограничивают продолжительность по времени. Тогда для объектов, у которых событие не наступило до окончания эксперимента, значение времени является цензурированным и равно времени продолжительности эксперимента.
- 2) Другой случай - это когда дожидаются появления события у определенного числа объектов и останавливают эксперимент. В таких случаях (если нет внезапно выбывших) значение времени цензурированных наблюдений равно наибольшему из времен нецензурированных наблюдений.
- 3) В клинических исследованиях период проведения исследования фиксирован, а пациенты входят в него в разное время.

Типы 1) и 2) - однократно цензурированные данные, тип 3) - последовательно цензурированные данные или случайно цензурированные. Все эти типы называются цензурированными справа. Когда нет цензурированных данных, исследование называется полным.

## 19.2 СОСТАВЛЕНИЕ ТАБЛИЦ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Есть несколько способов составления таблицы времени жизни.

Рассмотрим два способа, первый более применим для больших наборов данных, второй - для малого числа обследуемых.

Таблица времени жизни. Способ Катлера-Эдерепа (Cutler-Ederer).

Интервалы времени	Количество наблюдаемых объектов к началу интервала	Количество событий, произошедших в данном интервале времени	Количество выбываний, произошедших в данном интервале времени	Доля наступления события в интервале	Доля выживших в интервале	Кумулятивная доля выживших
$i$	$n_i$	$d_i$	$w_i$	$q_i$	$p_i=1-q_i$	$S_i=p_i p_{i-1} \dots p_1$

Количество изучаемых объектов - это число объектов, которые были «живы» в начале рассматриваемого временного интервала.

Доля исследуемых, для которых событие наступило в  $i$ -м интервале, - это отношение числа объектов, для которых событие наступило в  $i$ -м интервале, к числу объектов, изучаемых на этом интервале

$$q_i = \frac{d_i}{n_i - \frac{1}{2}w_i}$$

где  $w_i$  - количество выбываний, произошедших в данном интервале.

Доля выживших, т.е. тех, для которых событие не наступило в  $i$ -м интервале, равна единице минус доля исследуемых, для которых событие наступило в  $i$ -м интервале

$$p_i = 1 - q_i$$

Кумулятивная доля выживших - это кумулятивная доля выживших к началу соответствующего временного интервала. Полученная доля, как функция от времени, называется также выживаемостью или функцией выживания, точнее, это оценка функции выживания

$$\bar{S}_i = p_1 \cdot p_2 \cdot \dots \cdot p_{i-1} \cdot p_i$$

Таблица времени жизни. Способ Каплана-Мейера (Kaplan-Meier).

Момент времени	Количество наблюдаемых объектов к моменту времени	Количество событий, произошедших в данный момент времени	Количество выбываний, произошедших в данный момент времени	Доля наступления события	Доля выживших	Кумулятивная доля выживших
$i$	$n_i$	$d_i$	$w_i$	$q_i$	$p_i = 1 - q_i$	$S_i = p_i p_{i-1} \dots p_1$

Во втором способе первый столбец не разбивается на интервалы, а в нем записываются моменты, в которые произошло хотя бы одно событие.

$$q_i = \frac{d_i}{n_i}$$

$$\bar{S}(t) = \prod \left( 1 - \frac{d_i}{n_i} \right)$$

где  $d_i$  - число событий, произошедших в момент времени  $i$ ,  $n_i$  - число наблюдавшихся к моменту  $i$ .

Полученные результаты расчетов представляются в виде таблицы, строки которой соответствуют моментам времени, в которые произошло хотя бы одно событие.

По таблицам выживаемости более точно, чем при использовании общепринятого расчета среднего значения, может быть определен и показатель, называемый средней продолжительностью жизни.

### 19.3 ПОСТРОЕНИЕ КРИВЫХ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Результаты, полученные в таблице, представляют в виде графика (кривой выживаемости). Выживаемость  $S(t)$  - это вероятность прожить время, большее  $t$ , с момента начала наблюдения

$$S(t) = P(T > t).$$

Как правило, вместо этой формулы используют

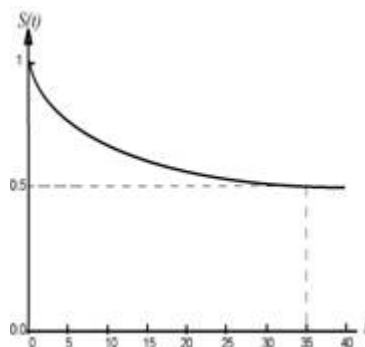
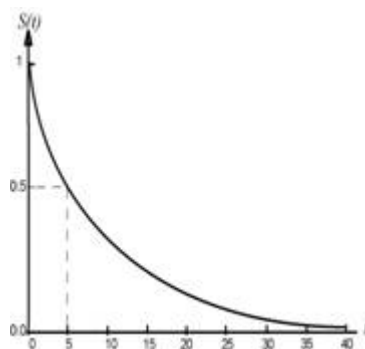
$$S(t) = 1 - P(T < t),$$

где  $P(T < t)$  - это вероятность наступления события до времени  $t$ .

Свойства функции  $S(t)$ :

- $S(t) = 1$   $t \rightarrow 0$ ;
- $S(t) = 0$   $t \rightarrow +\infty$ .

График функции  $S(t)$  называется кривой выживаемости.



Крутой график свидетельствует о низкой выживаемости, пологий - о высокой. Кривая выживаемости используется для нахождения медианы выживаемости и других процентилей времени жизни и для сравнения распределений двух и нескольких групп.

#### 19.4 СРАВНЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ГРУППАХ

В клинических исследованиях возникает необходимость сравнить выживаемость двух групп больных. Нулевая гипотеза состоит в том, что в обеих группах выживаемость одинакова, для ее проверки используют, например, логранговый тест или критерий Гехана.

### Логранговый тест. (Log-rank)

Для применения логрангового теста составляют общую таблицу выживаемости для обеих групп, находят ожидаемое число умерших для одной из групп

$$E_{it} = \frac{n_{it} d_{общt}}{n_{общt}}$$

где  $E_{it}$  - ожидаемое число умерших в группе  $i$  в момент времени  $t$ ,

$n_{it}$  - число наблюдавшихся в группе  $k$  к этому моменту,

$d_{общt}$  - общее число смертей в этот момент в обеих группах,

$n_{общt}$  - общее число наблюдавшихся к этому моменту.

Выбывшие учитываются косвенно, влияя на число наблюдавшихся.

Далее суммируют разности наблюдаемого и ожидаемого числа умерших.

$$U_L = \sum (d_{it} - E_{it})$$

Сумма берется по всем моментам  $t$ , когда хотя бы одна смерть наступила в любой из двух групп.

$U_L$  приближенно подчиняется нормальному распределению со стандартным отклонением

$$S_{U_L} = \sqrt{\sum \frac{n_{1t} n_{2t} d_{общt} (n_{общt} - d_{общt})}{n_{общt}^3 (n_{общt} - 1)}}$$

где, как и раньше, сумма берется по всем моментам  $t$ , когда наблюдалась хотя бы одна смерть.

Статистика критерия

$$z = \frac{U_L}{S_{U_L}}$$

распределена по стандартному нормальному закону распределения.

Неважно, для какой из групп вычисляется  $U_L$ , для другой группы она равна по абсолютной величине, но имеет противоположный знак.

### Критерий Гехана

Критерий Гехана вычисляют так: каждого пациента из первой группы сравнивают с каждым пациентом из второй группы. Результат сравнения оценивают как +1, если больной из первой группы наверняка прожил дольше; -1, если он наверняка прожил меньше; 0, если невозможно наверняка сказать, кто из них прожил дольше. Последнее возможно в трех случаях: если оба выбыли, если один выбыл до того, как

второй умер, и если время наблюдения одинаково. Аналитически это можно выразить формулой:

$$U_{ij} = \begin{cases} +1 \cdot \text{if } x_i > y_j \cdot \text{or } x_i^+ \geq y_j \\ 0 \cdot \text{if } x_i = y_j \cdot \text{or } x_i^+ < y_j \cdot \text{or } y_j^+ < x_i \cdot \text{or } (x_i^+, y_j^+) \\ -1 \cdot \text{if } x_i < y_j \cdot \text{or } x_i \leq y_j^+ \end{cases}$$

Результаты сравнения для каждого больного суммируют; эту сумму обозначим  $U_i$ .

$$U_i = \sum_{j=1}^{n_2} U_{ij}$$

В свою очередь, сумма всех  $U_i$  дает величину  $W_U$ ,

$$W_U = \sum_{i=1}^{n_1} U_i = \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_2} U_{ij}$$

стандартная ошибка которой определяется по формуле:

$$S_{W_U} = \sqrt{\frac{n_1 n_2 \sum_{i=1}^{n_1} U_i^2}{(n_1 + n_2)(n_1 + n_2 - 1)}}$$

И, наконец, вычисляют  $z$ :

$$z = \frac{W_U}{S_{W_U}}$$

которое распределено по стандартному нормальному закону.

Поправка Йейтса применяется к критерию Гехана точно так же, как и к логранговому критерию.

$$z = \frac{|W_U| - \frac{1}{2}}{S_{U_L}}$$

## АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ, РИСКИ

Регрессионная модель Кокса пропорционального риска. Регрессионная модель пропорционального риска (Кокса) используется в анализе выживаемости для изучения влияния факторов на выживаемость.

## ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медико-биологический эксперимент можно разделить на следующие этапы: планирование и проведение эксперимента, анализ полученных данных, в том числе, статистический анализ данных, описание результатов и выводы.

Под планированием подразумевается определение цели исследования, описание генеральной совокупности, определение выборки: ее объем, случайность отбора, представительность. Проведение включает в себя производство выборок в соответствии с планом, создание файла или таблицы с результатами измерений. В анализ входит проверка корректности собранных данных и статистический анализ. Последний предполагает визуализацию данных (построение гистограмм), проверку гипотез о виде выборочного распределения, оценку параметров распределения (точечное и интервальное оценивание), выявление связей и зависимостей. В выводах подробно описываются результаты эксперимента и статистического анализа.

Рассмотрим эти этапы более подробно.

В ходе планирования необходимо определить цели исследования, сформулировать гипотезы, определить уровни значимости для них, а также чувствительность (мощность) критерия, по которому гипотезы будут проверяться. Напомним, что мощность критерия – это единица минус вероятность ошибки II рода т.е. это вероятность принять альтернативную гипотезу, когда она верна.

На чувствительность критерия влияют:

Уровень значимости – чем меньше уровень значимости, тем ниже чувствительность. Однако будьте осторожны, увеличение уровня значимости может привести к увеличению риска отвергнуть верную нулевую гипотезу, т.е. найти различия там, где их нет.

Величина эффекта, например разность между оценками средних значений двух выборок. Чем больше величина эффекта, тем больше чувствительность критерия. Влиять на величину эффекта невозможно.

Объем выборки – чем больше объем выборки, тем больше чувствительность.

Нетрудно рассчитать чувствительность критерия задним числом, когда уже известна величина эффекта. К сожалению, мы не знаем этого параметра во время планирования исследования. Величину эффекта узнать невозможно (обычно ее оценка и является целью исследования), поэтому при расчете чувствительности нужно указать минимальную величину эффекта, которую мы хотим выявить. Чувствительность редко рассчитывают заранее, между тем делать это необходимо: иначе мы рискуем проводить исследования, заведомо обреченные на неуспех.

Если после проведения исследования эффект обнаружен, то чувствительность уже не важна. В противном случае – если эффекта не выявлено – она приобретает первостепенное значение. В самом деле, если мы не обнаружили статистически значимых различий при чувствительности 80%, то с высокой вероятностью можно утверждать, что различий действительно нет. Иными словами, мы получили отрицательный результат. Если же чувствительность составляла 25%, то мы просто не получили никакого результата.

Чаще всего исследования проводят в крупных клиниках, куда попадают далеко не все больные. Поэтому при всем желании больных в клиниках трудно назвать представительной выборкой. Это несоответствие обязательно нужно иметь в виду, решая, на какую совокупность больных могут быть (и в какой мере) распространены полученные в исследовании результаты.

Любой статистический метод исходит из предположения, что выборка извлечена из совокупности случайно (это обеспечивает представительность выборки). Если

это условие не выполняется, т.е. если выборка непредставительна, то статистические методы не дают правильного результата. Если же выборка представительна, то надо учитывать какую совокупность она представляет.

«Извлечены случайно» означает, что вероятность оказаться выбранным одинакова для всех членов совокупности. Например, если групп две (экспериментальная и контрольная) и их размеры равны, то любой член совокупности может равновероятно попасть в любую из групп.

Обеспечить равную вероятность попадания в любую из групп непросто. Прежде всего надо исключить всякое влияние человека. Предназначенные для этого методы называются рандомизацией. Задача рандомизации – обеспечить такой подбор больных, чтобы контрольная группа ни в чем не отличалась от экспериментальной, кроме метода лечения. На этапе оценки результатов необходимо исключить влияние исследователя и исследуемого. Для этого предназначен слепой метод. В идеале нужно проводить двойной слепой метод: ни больной, ни врач не знают, какой из способов лечения был применен. Двойной слепой метод не всегда осуществим, поэтому используют также простой слепой метод (информация есть у врача, но нет у пациента, или наоборот) и частично слепой (и врач, и больной располагают частью информации). В любом случае, информацию, которой располагают участники исследования, следует свести к минимуму. Надо учитывать тот факт, что если у кого-либо из участников исследования есть возможность влиять на построение групп, эта возможность будет использована.

Для рандомизации не достаточно, чтобы выбор не зависел от исследователя. Он должен быть независимым и от самих испытуемых. Приведем пример из области лабораторных исследований. Двадцать крыс, сидящих в клетке, нужно разделить на две группы. Выпустим из клетки 10 крыс и назовем их контрольной группой. Представительна ли она? Скорее всего, нет. Вероятно, из клетки первыми выйдут самые сильные и агрессивные особи.

Для того, чтобы получить случайную выборку, надо воспользоваться генератором или таблицей случайных чисел.

Чем лучше проведено исследование, тем менее вероятно, что его результат смещен в пользу исследуемого метода.

Чтобы правильно выбрать статистический метод обработки данных, необходимо учитывать характер интересующего нас признака (количественный, порядковый или качественный) и тип распределения (нормальное или нет). Выше были разобраны основные статистические методы внутри каждого типа, рассмотрены простейшие модели.

Выбор статистического критерия в случае числовых признаков требует пояснения. Если известно, что распределение признака в совокупности нормально, можно использовать параметрический метод. Если распределение далеко от нормального, следует воспользоваться непараметрическими аналогами этих методов.

Обнаружив, что нулевая гипотеза об отсутствии эффекта не может быть отвергнута, нужно выяснить почему так происходит. Для этого надо определить чувствительность критерия, если она мала, причиной может быть малый объем выборки. Но если чувствительность велика, то эффект действительно отсутствует. Попробуйте понять, в самом ли деле процедура получения данных обеспечивает их представительность, в противном случае все последующие выкладки потеряют смысл. Проверьте корректность применения методов обработки экспериментальных данных

**Анаксагор** (500 - 428 гг. до н.э.)- греческий философ, основоположник аттической философской традиции, согласующей мыслительный опыт милетской и элейской школ.

**Августин Аврелий** (354 - 430 гг. до н.э.) - христианский богослов, в мировоззрении которого согласуется философское наследие античности (платонизм) и христианская вера.

**Аристотель** (384 - 322 гг. до н.э.) - греческий философ и ученый - энциклопедист, основатель перипатетической школы.

**Бердяев Н.А.** (1874 - 1948 гг.) - русский философ и публицист, представитель русской версии экзистенциальной и персоналистической философии.

**Болотов В.В.** (1853 - 1900 гг.) - русский православный историк раннего христианства, рассматривающий феномен гностицизма как "опыт примирения язычества и христианства".

**Бьюкенен Патрик** – современный американский политик и социолог, теоретик концепции заката и "смерти Запада".

**Будда** (VI - V вв. до н.э.) - основатель мировой религии буддизма, альтернативной традиционной ведийской религии и идеологии.

**Булгаков С.Н.** (1871 - 1944) - русский философ и богослов, создатель софиологического учения в контексте христианской теологии божественного тринитизма.

**Васубадху** (410 - 490 гг. до н.э.) - индийский мыслитель, теоретик буддизма хинаяны и махаяны, систематизировавший буддийскую доктрину в её умозрительном и морально - практическом измерениях.

**Валлерстайн Иммануэль** - современный американский социолог и публицист, выступающий в роли теоретика и "пророка" заката и конца современного мира.

**Вебер Альфред** (1868 - 1958 гг.) - немецкий историк и социолог, предвосхитивший (под влиянием О.Шпенглера) современную концепцию "конца истории Ф.Фукуямы".

**Гарнак Адольф** (1851 - 1930 гг.) - немецкий либеральный теолог, истолковавший происхождение гностицизма как продукт заражения христианства греческим рационализмом.

**Гераклит** (540 - 480 гг. до н.э.) - древнегреческий философ, толкователь архетипического понятия "единства противоположностей", в котором тождество и различия - есть параллельные измерения одного и того же.

**Гегель** (1770 - 1831 гг.) - немецкий философ, создатель системы абсолютного идеализма, основанной на принципах логицизма, историзма и диалектики.

**Григорий Нисский** (IV в.) - христианский богослов, в учении которого о Боге явственно прослеживаются апофатические признаки и интонации платонизма и неоплатонизма.

**Дионисий Ареопагит** – псевдоним раннехристианского богослова (V - VI вв.), ставившего своей целью переосмыслить неоплатонический мистицизм в духе христианского апофатического богословия.

**Декарт** (1596 - 1650 гг.) - французский философ и математик, превративший скепсис (сомнение) в универсальную методологическую отправную точку рационально положительного, системного философствования.

**Ильин И.А.** (1883 - 1954 гг.) - русский религиозный философ и публицист, исследовавший сущность и своеобразие русской духовности в контексте мирового культорогенеза.

**Кант И.** (1724 - 1804 гг.) - немецкий философ, создатель трансцендентального идеализма, альтернативного традиционной метафизике.

**Конфуций** (551 - 479 гг. до н.э.) - первый китайский философ, создатель конфуцианства - этико - религиозного учения, доминирующий признак которого - осознанная социально - нормативная направленность и стремление к взаимодействию с государственной властью.



**Кьеркегор С.** (1813 - 1855 гг.) - датский философ, выступивший против логизированной системы метафизики Гегеля и предвосхитивший философию европейского экзистенциализма.

**Климент Александрийский** (150 - 211 гг.) - христианский философ и богослов, христианизировавший понятие "гнозис" в качестве "истинного знания" в противоположность ложным еретическим версиям гностицизма.

**Лосев А.Ф.** (1893 - 1988 гг.) - русский философ, антиковед, в своих исследованиях давший масштабную и убедительную картину синкретизации религиозно - философской мысли эпохи эллинизма.

**Лао - Цзы** (VI в. до н.э.) - древнекитайский философ, основоположник даосизма - главного течения китайской умозрительной мысли, оппозиционного конфуцианству.

**Мэн - Цзы** (IV в. до н.э.) - китайский мыслитель и педагог, идеолог конфуцианства, внесший в учение Конфуция экономические компоненты и воспитательно - поведенческие нормативы.

**Николай Кузанский** (1401 - 1464 гг.) - философ и богослов эпохи Возрождения, синтезирующий в своём мировоззрении традиционную патристическую тематику с позднеантичным неоплатонизмом.

**Ницше** (1844 - 1900 гг.) - немецкий философ, предтеча "философии жизни", инициатор переоценки и преодоления всех ценностей европейской культуры, сформировавшихся на основе отреченных идеалов платонизма и христианства.

**Ориген** (185 - 254 гг.) - христианский богослов, в учении которого троичность христианского Бога истолковывается в духе субординационизма, онтологически родственного концепции божественной эманации (нисхождение) в религиозной философии эллинизма.

**Парменид** (VI - V вв. до н.э.) - древнегреческий философ, основатель элейской школы, родоначальник европейской традиции метафизического монизма, в системе которого Бытие (Единое) так же отличается от мира становления, как мысль отличается от предмета мысли.

**Пифагор** (VI в. до н.э.) - античный философ, выступивший против философии ионийского натуралистического монизма и противопоставивший ей умозрительную религиозно - нравственную модель антиномизма мирообразующих начал ("предела" и "беспредельного").

**Платон** (427 - 347 гг. до н.э.) - греческий философ, в учении которого опыт пифагорейского, элейского и гераклитовского философствования модернизируется с помощью негативной диалектики и трансформируется в концептуально выраженную систему сосуществования и взаимодействия умопостигаемого и чувственновоспринимаемого миров.

**Радхакришнан** (1888 - 1975 гг.) - индийский философ и культуролог, создатель концептуально развернутой системы "вечной религии", претендующей на статус надэтнического (универсального) мировоззрения.

**Рерих Н.К.** (1874 - 1947 гг.) - русский религиозный философ, автор и проповедник учения "живой этики", целью которой является универсальный синтез западной и восточной культуры, науки и мировоззрения.

**Сократ** (469 - 399 гг. до н.э.) - древнегреческий философ, антинатуралистического и нравоучительного (антропологического) направления, переосмысливший досократовский анто - эпистемологический императив "познай самого себя" в духе нормативно - поведенческой, духовно - нравственной ориентации человека.

**Сартр Ж.П.** (1905 - 1980 гг.) - французский философ и публицист, основатель атеистического экзистенциализма, в учении которого упраздняется Бытие в его метафизической или вещественной значимости и постулируется Бытие, конститутивным измерением которого является экзистенция, свобода индивидуального самополагания и самовыражения.

**Филон Александрийский** (1 в. до н.э. - 1 в. н.э.) - иудейский философ эпохи эллинизма, который, используя опыт стоической экзегезы мифопоэтики Гомера, истолковал иудейскую Гору как закодированный источник и прообраз эллинского философствования.

**Флоренский П.А.** (1882 - 1937 гг.) - русский философ и культуролог, рассматривающий европейский культурогенез как ритмическую смену противоположных типов культуры: органически целостной (средневековье) и хаотически - энтропийной (от Ренессанса до 20в.); следующая стадия культурогенеза - возврат к утраченной духовной целостности, к "новому средневековью".

**Ху Ши** (1891 - 1962 гг.) - китайский философ антитрадиционалист, сторонник американского прагматизма, лидер "движения за новую культуру", ориентированного на преобразование традиционной китайской духовности по образцам и моделям западно - европейской рациональности.

**Хабермас Юрген** - современный немецкий философ и культуролог, создатель теории коммуникативного действия, способствующего как сохранению культурной традиции, так и обновлению и совершенствованию культурного потенциала в "жизненном мире" мирового цивилизационного процесса.

**Хайдеггер Мартин** (1889 - 1976 гг.) - немецкий философ - экзистенциалист, в трактовке Бытия отрицающий концептуальные варианты традиционной (догматической) метафизики и истолковывающий его в качестве рационально - невыразимой ("потаённой") энергийной возможности ("силы"), открытой для экзистирующего вопрошания и прозрения.

**Эмпедокл** (490 - 430 гг. до н.э.) - древнегреческий философ пророческого типа, синтезировавший натуралистический, поэтико - метафизический и рационально - логический (математический) опыт предшествующего философствования, предопределив последующие интенции философского сознания (в особенности эллинистического) к универсальному мировоззренческому синтезу.

**Юнг К.Г.** (1875 - 1961 гг.) - швейцарский психоаналитик, теоретик концепции коллективного бессознательного, в своём исследовании синкретизировавший религиозно - философские (включая эзотерические) традиции Востока и Запада в качестве духовной альтернативы современной технической цивилизации.

**Ясперс Карл** (1883 - 1969 гг.) - немецкий философ, историософ экзистенциального направления, инициатор идеологии "осевого времени" (1 тыс. до н.э.) как отправной точки "всемирной истории философии", диалогически связывающей духовные традиции Востока и Запада.

**ASCII** - американский стандартный код для обмена информацией; ASCII представляет собой 8-битную кодировку для представления десятичных цифр, латинского и национального алфавитов, знаков препинания и управляющих символов

**CFR** - Code of Federal regulations

**Clinical Research Assistant** - Ассистент по клиническим исследованиям сотрудник помогающий монитору при проведении клинического исследования.

**Clinical Research Associate** - (CRA) – Специалист по клиническим исследованиям, монитор – сотрудник компании-спонсора, КИО, или независимый специалист, который является основным связующим звеном между спонсором клинического исследования и исследователем. Отвечает за выбор исследователей, подготовку центров к началу исследований, мониторинг проекта и закрытие исследования в исследовательских центрах после его окончания.

**Clinical Research Coordinator** - Координатор по клиническим исследованиям – сотрудник исследовательского центра, отвечающий за координацию исследования в месте его проведения и правильное заполнение ИРК.

**Clinical Research Director** - (Директор по клиническим исследованиям) – Руководитель отдела по клиническим исследованиям.

**Clinical Research Manager** - (CRM) – Менеджер по клиническим исследованиям лицо, которое руководит деятельностью определенного числа сотрудников, занимающихся клиническими исследованиями.

**Coinvestigator** - Соисследователь – врач, являющийся членом исследовательского коллектива и участвующий в наборе пациентов в исследование, их лечении и оценке их состояния.

**Coordinating Investigator** - Исследователь-координатор – исследователь, координирующий работу исследовательских центров в многоцентровом клиническом испытании.

**DOC** - расширение имени файла, используемое для файлов, представляющих текст, с разметкой или без

**GCDMP** - Надлежащая практика управления клиническими данными (Good Clinical Data Management Practice GCDMP.pdf

**GLP** - («Good Laboratory Practice», Надлежащая лабораторная практика) — система норм, правил и указаний, направленных на обеспечение согласованности и достоверности результатов лабораторных исследований.

**GMP** - («Good Manufacturing Practice», Надлежащая производственная практика) — система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок и активных ингредиентов. В отличие от процедуры контроля качества путем исследования выборочных образцов таких продуктов, которая обеспечивает пригодность к использованию лишь самих этих образцов (и, возможно, партий, изготовленных в ближайшее к данной партии время), стандарт GMP отражает целостный подход и регулирует и оценивает собственно параметры производства и лабораторной проверки.

**Good Clinical Practice** - - стандарт клинических исследований, охватывающий планирование, проведение, завершение, проверку, анализ результатов, составление отчетов и ведение документации, который обеспечивает научную значимость исследований, их этическую приемлемость и полную документированность клинических характеристик изучаемого лекарственного препарата.

**HTML** - язык разметки исходного текста веб-документа, включающий специальные символы (теги), которые позволяют веб-браузеру сконструировать из текста дизайн

**ICH GCP** - ICH Harmonized Tripartite Guideline for GCP, Международные гармонизированные трёхсторонние правила GCP. Качественная клиническая практика (Good Clinical Practice -GCP);

**Investigator** - исследователь – лицо, несущее ответственность за проведение клинического испытания в исследовательском центре.

**Local study coordinator** - Местный координатор исследования – помощник исследователя.

**Medical Adviser** - Медицинский советник – лицо, отвечающее за клиническую часть исследовательских программ и обеспечивающее их медицинскую экспертизу, например, оценку нежелательных явлений.

**Monitor** - монитор – лицо, назначаемое спонсором или КИО, которое несет ответственность за мониторинг и отчеты о ходе исследования, а также за проверку данных.

**ODBC** - это программный интерфейс доступа к базам данных. Позволяет единообразно оперировать с разными источниками данных, отвлекаясь от особенностей взаимодействия в каждом конкретном случае.

**OLE DB** - набор интерфейсов, которые позволяют приложениям обращаться к данным, хранимым в разных источниках информации или хранилищах данных с помощью унифицированного доступа.

**Opinion Leader** - Авторитетный ученый – ведущий международный, национальный или местный авторитет в какой-либо области, эксперт.

**Pharmacist** - Фармацевт – лицо, имеющее квалификацию, необходимую для подготовки и распределения исследуемых препаратов.

**Principal Investigator** - отвечает за проведения исследования в целом, чтобы оно было проведено в соответствии с CFR – Code of Federal Regulations – свод федеральных постановлений США и правилами ICH/GCP.

**Research Nurse** - Медицинская сестра клинического исследования – медицинская сестра, работающая с исследователем и выполняющая функции координатора исследования. Отвечает за административную часть исследования и правильное заполнение и хранение документов, в частности, за заполнение ИРК

**RTF** - свободный межплатформенный формат хранения размеченных текстовых документов, предложенный Microsoft.

**SCDM** - Society for Clinical Data Management

**SQL** - структурированный язык запросов - основанный на реляционной алгебре язык манипулирования данными, позволяющий описывать условия поиска информации, не задавая для этого последовательность действий, нужных для получения ответа. SQL является стандартным средством доступа к серверу баз данных. Стандарт SQL содержит компоненты для определения, изменения, проверки и защиты данных.

**Sub-investigator** - Соисследователь – член исследовательского коллектива (например, интерн, ординатор, научный сотрудник), находящийся в подчинении у основного исследователя и уполномоченный им выполнять процедуры клинического испытания.

**XML** - расширяемый язык гипертекстовой разметки, используемый для создания и размещения документов в среде WWW.

**Абсорбция** - всасывание

**Агонисты** - вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью

**Агонисты – антагонисты** - вещества, которые по-разному действуют на подтипы одних и тех же рецепторов: одни подтипы рецепторов они стимулируют, а другие – блокируют.

**Активный транспорт** - это транспорт лекарственных веществ через мембраны с помощью функционально активных белков молекул, встроенных в цитоплазматическую мембрану.

**Альтернативная гипотеза** - противоречащая нулевой.

**Архивирование** - сжатие данных.

**Атрибут** - поименованная характеристика сущности. Его наименование должно быть уникальным для конкретного типа сущности, но может быть одинаковым для различного типа сущностей

**Аудит** - (audit): комплексная и независимая проверка относящихся к исследованию деятельности и документации, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, а также процедур сбора, анализа и представления данных протоколу, стандартным операционным процедурам спонсора, надлежащей клинической практике (GCP) и нормативным требованиям

**База данных** - (БД) совокупность данных, организованных по определенным правилам, предусматривающим общие принципы описания, хранения, накопления и обработки, независимо от прикладных программ.

**Безопасность** - отсутствие опасности "для жизни, здоровья, имущества потребителя и окружающей среды при обычных условиях его использования, хранения, транспортировки и утилизации

**Брошюра исследователя** - (investigator's brochure): сводное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого продукта, значимых для его исследования на.

**Валидация** - проверка данных на валидность.

**Валидизация** - проверка на валидность

**Валидность** - мера соответствия того, насколько методика и результаты исследования соответствуют поставленным задачам.

**Валидность** - пригодность теста для измерения уровня знаний, умений и навыков (а также способностей и/или компетенций) в заданной содержательной области.

**Валидность** - пригодность теста для измерения уровня знаний, умений и навыков (а также способностей и/или компетенций) в заданной содержательной области.

**Ввод данных** - введение входной информации в компьютер

**Вспомогательные вещества** - это вещества органической или неорганической природы, которые используют в процессе производства готовых лекарственных форм для придания им необходимых свойств. Перечень вспомогательных веществ обширен; в зависимости от вида лекарственной формы это могут быть вещества, увеличивающие вязкость, поверхностно-активные и буферные, корригенты, консерванты, стабилизаторы, наполнители, разрыхлители, скользящие и др.;

**Выборочной функцией распределения** - функция

**Генеральная совокупность** - множество качественных однородных объектов

**Двойной ввод** - ввод данных клинического исследования в базу данных одновременно двумя операторами. Если компьютер находит расхождения между двумя вводами, координатор баз данных проверяет их и определяет правильный вариант ввода. Этот метод значительно снижает количество ошибок при вводе данных.

**Дискретный вариационный ряд** - ранжированная совокупность вариантов  $x_i$  с соответствующими им частотами  $m_i$  и долями

**Дискретный признак** - признак, который может принимать определенные значения из конечного набора таких значений, выражаемых, как правило, целыми числами

**Дисперсия** - математическое ожидание квадрата отклонения случайной величины  $X$  от ее математического ожидания  $M[X]$  называют дисперсией случайной величины  $X$  и обозначают  $D[X]$ , т.е.  $D[X] = M[(X - M[X])^2]$ .

**Добровольное информированное согласие** - добровольное согласие пациента или его законного представителя на медицинское вмешательство, данное ими на основе полученной от лечащего врача полной и всесторонней информации в доступной для пациента форме изложения о цели, характере, способах данного вмешательства, связанном с ним вероятном риске и возможных медико-социальных, психологических, экономических и других последствиях, а также возможных альтернативных видах медицинской помощи и связанных с ними последствиями и риске.

**Договор** - (contract): датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, которое устанавливает договоренности, касающиеся распределения объема работ и обязанностей при проведении клинического исследования, а также, если уместно, финансовых вопросов. Основой договора может служить протокол исследования.

**Доклинические исследования** - (nonclinical study): биомедицинские исследования, проводимые без участия человека в качестве субъекта.

**Документальное интервью** - изучение событий прошлого, уточнение фактов

**Документальное интервью** - изучение событий прошлого, уточнение фактов

**Документальный след** - (audit trail): документация, позволяющая восстановить ход событий.

**Документация** - (documentation): все записи в любой форме (включая записи на бумажных, электронных, магнитных или оптических носителях, сканограммы, рентгеновские снимки, электрокардиограммы и т.п.), которые описывают либо регистрируют методы, организацию и/или результаты клинического исследования, а также влияющие на исследование факторы и принятые меры.

**Журнал** - это часть БД, в которую поступают записи обо всех изменениях основной части БД.

**Запрос** - это формулирование своей информационной необходимости пользователем некоторой системы. Для составления запроса используется язык запросов.

**Измерение физической величины** - нахождение значения физической величины опытным путем с помощью специальных технических средств (средств измерений).

**Индивидуальная регистрационная карта** - ИРК (Case Report Form; CRF): документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту исследования.

**Интервальная оценка** - определяется двумя числами (концами интервала).

**Интервью** - проводимая по определенному плану беседа, предполагающая прямой контакт интервьюера с опрашиваемым.

**Интервью** - проводимая по определенному плану беседа, предполагающая прямой контакт интервьюера с опрашиваемым.

**Интервью мнений** - выявление оценок, взглядов, суждений

**Интервью мнений** - выявление оценок, взглядов, суждений

**Информированное согласие** - (informed consent): процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия.

**ИРК** - (Индивидуальная регистрационная карта) - средство сбора данных исследования на бумажных носителях, проводимого в исследовательском центре. В некоторых исследованиях для этих целей используются также электронные средства.

**Исследователь** - гражданин, обладающий необходимой квалификацией и профессионально занимающийся научной и (или) научно-технической деятельностью

**Исследователь** - (investigator): физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования в исследовательском центре. В случае проведения исследования в исследовательском центре группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы. См. также термин "соисследователь"

**Исследователь-координатор** - (coordinating investigator): исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей всех исследовательских центров, участвующих в многоцентровом клиническом исследовании.

**Исследовательский центр** - (trial site): фактическое место проведения клинического исследования.

**Исследуемый продукт** - (investigational product): лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный лекарственный продукт в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.

**Квантилем, отвечающим заданному уровню вероятности  $p$**  - называется такое значение  $x_p$  случайной величины  $X$ , при котором функция распределения принимает значение равное  $p$ ,

**Клиническая фармакология** - это предмет, научная специальность, который позволяет и помогает рационально выбрать лекарственные средства для терапии определенного больного, с определенным нозологическим заболеванием, а также определяет совокупность методов оценки эффективности и безопасности проводимой лекарственной терапии.

**Клинические исследования** - системное изучение лекарственного препарата посредством применения его у человека (пациента или здорового добровольца) с целью оценки его безопасности и/или эффективности, а также выявления и/или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, оценки всасывания, распределения, метаболизма, выведения и/или взаимодействия с другими лекарственными средствами.

**Клиническое испытание (исследование)** - (clinical trial/study): любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины "клиническое испытание" и "клиническое исследование" являются синонимами.

**Ключ** - минимальный набор атрибутов, по значениям которых можно однозначно найти требуемый экземпляр сущности. Минимальность означает, что исключение из набора любого атрибута не позволяет идентифицировать сущность по оставшимся.

**Ключевое поле** - это одно или несколько полей, комбинация значений которых однозначно определяет каждую запись в таблице.

**Ключевые переменные** - это данные, которые однозначно описывают каждую запись

**Кодирование** - В информационных системах: процесс преобразования текстовых и других материалов из одной системы символов в другую.

**Команда** - управляющий сигнал, инициирующий выполнение процессором конкретной операции

**Компьютерная сеть** - система связи между двумя или более компьютерами

**Контрактная исследовательская организация** - (contract research organization; CRO): физическое лицо или организация (коммерческая, научно-исследовательская или иная), которая в рамках договора со спонсором выполняет одну или более из его обязанностей и функций, связанных с проведением клинического исследования.

**Контроль качества** - (quality control; QC): методы и меры, являющиеся частью системы обеспечения качества и используемые для проверки соответствия выполняемых при проведении исследования процедур предъявляемым требованиям к их качеству.

**Конфиденциальность** - (confidentiality): сохранение в тайне от неуполномоченных лиц информации, принадлежащей спонсору, или информации, позволяющей идентифицировать субъекта исследования.

**Координационный комитет** - (coordinating committee): комитет, который может быть организован спонсором для координации проведения многоцентрового клинического исследования.

**Критерий согласия** - это критерий проверки гипотезы о предполагаемом законе неизвестного распределения.

**Критическая область** - совокупность значений критерия, при которых нулевую гипотезу отвергают.

**Критические значения критерия (критическая точка)** - это точки, отделяющие критическую область от области принятия гипотезы.

**Лекарственная форма** - придаваемое лекарственному средству или лекарственному растительному сырью удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект. Определения лекарственных форм, которые могут быть использованы при подготовке государственных стандартов качества лекарственных средств, приведены в приложении 1 к Отраслевому стандарту ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»

**Лекарственное средство** - вещество, применяемое для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся также вещества растительного, животного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью и предназначенные для производства и изготовления лекарственных средств (фармацевтические субстанции)

**ЛЭК** - (Локальные этические комитеты – ЛЭК) создаются и функционируют при лечебных, научно-исследовательских и учебных медицинских учреждениях и призваны обеспечить соблюдение этических норм и интересов участников клинических исследований лекарственных средств (далее клинические исследования ЛС), проводимых на базе подведомственного лечебного учреждения.

**Медиана** - это срединная варианта, делящая вариационный ряд пополам, на две равные части.

**Межквартильный (интерквартильный) размах** - разница между нижним и верхним квартилем

**Метрика** - математический термин, обозначающий правило определения того или иного расстояния между любыми двумя точками (элементами) данного множества А.

**Многоцентровое клиническое исследование** - (multicentre trial): клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре и, значит, более чем одним исследователем.

**Мода** - наиболее часто встречаемая величина в вариационном ряду

**Монитор исследования** - лицо, назначенное спонсором исследования и отвечающее за мониторинг исследования

**Мониторинг** - (Monitoring): деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического исследования, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами, надлежащей клинической практикой (GCP) и нормативными требованиями.

**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.

**Надежность** - стабильность результатов тестовых испытаний, устойчивость теста по отношению к разнообразным источникам помех (шумовых, случайных факторов обследования).

**Надежность** - стабильность результатов тестовых испытаний, устойчивость теста по отношению к разнообразным источникам помех (шумовых, случайных факторов обследования).

**Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice; GCP):** - стандарт планирования, организации, проведения, мониторинга, аудита, документирования клинических исследований, а также анализа и представления их результатов, служащий гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, а также обеспечивающий защиту прав, здоровья и конфиденциальности субъектов исследования.

**Нежелательная реакция** - НР (adverse drug reaction; ADR): относительно предрегистрационного клинического применения нового лекарственного продукта или его применения по новым показаниям, особенно если терапевтические дозы точно не установлены, - все негативные реакции, связанные с применением любой дозы лекарственного продукта. Термин "связанные с применением лекарственного продукта" означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между лекарственным продуктом и нежелательным явлением, т.е. взаимосвязь не исключена.

**Нежелательное явление** - НЯ (adverse event; AE): любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, нежелательное явление (НЯ) может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи (см.



руководство ICH "Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности").

**Нежелательное явление** - любое неблагоприятное медицинское явление, наблюдаемое у принявшего лекарственный препарат пациента или субъекта клинического исследования, которое может и не иметь причинно-следственной связи с данным видом лечения.

**Независимый комитет по мониторингу данных** - НКМД (Independent Data-Monitoring Committee; IDMC (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)): независимый комитет, который может быть образован по инициативе спонсора для периодического рассмотрения хода клинического исследования, данных по безопасности и/или основных параметров эффективности, а также для выработки рекомендаций спонсору о целесообразности продолжения, прекращения исследования или внесения в него изменений.

**Независимый этический комитет** - НЭК (Independent Ethics Committee; IEC): независимый орган (экспертный совет или комитет, действующий на уровне организации, региональном, национальном или международном уровне), состоящий из медицинских работников, а также лиц, не имеющих отношения к медицине, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и выступает для общества гарантом такой защиты, в частности путем рассмотрения, утверждения/одобрения протокола исследования, кандидатур исследователей, исследовательских центров, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования. Правовой статус, состав, функции, деятельность независимых этических комитетов, а также относящиеся к ним нормативные требования могут различаться в разных странах, тем не менее, НЭК должны функционировать в соответствии с GCP.

**Незаинтересованный свидетель** - (impartial witness): физическое лицо, непричастное к проведению клинического исследования, на которое не могут оказать давление участники клинического исследования и которое в случае, если субъект исследования или его законный представитель не умеет или не может читать, присутствует во время получения информированного согласия, а также зачитывает текст информированного согласия и любые другие предоставляемые субъекту исследования письменные материалы.

**Непредвиденная нежелательная реакция** - (unexpected adverse drug reaction): нежелательная реакция, сущность или тяжесть которой не согласуется с известной информацией о продукте (например, с брошюрой исследователя для незарегистрированного исследуемого продукта или с листком-вкладышем/сводной характеристикой лекарственного продукта в случае зарегистрированного продукта) (см. руководство ICH "Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности").

**Непредвиденная побочная реакция** - побочная реакция, характер или тяжесть которой не согласуются с имеющейся информацией о препарате.

**Непрерывный вариационный ряд** - упорядоченная совокупность интервалов варьирования значений случайной величины с соответствующими частотами (или долями) попаданий в каждый из них значений величины.

**Непрерывный признак** - признак может принимать любые промежуточные значения.

**Несмещенность** - – это отсутствие систематической погрешности. Математическое ожидание несмещенной оценки должно быть равно оцениваемому параметру:

**Нормальная форма** - требование, предъявляемое к структуре таблиц в теории реляционных баз данных для устранения из базы избыточных функциональных зависимостей между полями таблиц.

**Нормативные требования** - (applicable regulatory requirement): все законы и подзаконные акты, регулирующие проведение клинических исследований исследуемых продуктов.

**Нулевая гипотеза** - выдвинутая гипотеза

**Нюрнбергский трибунал** - Нюрнбергский трибунал международный судебный процесс над бывшими руководителями гитлеровской Германии. Проходил с 20 ноября 1945 по 1 октября 1946 года в Международном военном трибунале в Нюрнберге (Германия).

**Область принятия гипотезы** - совокупность значений критерия, при которых нулевую гипотезу принимают.

**Облегченная диффузия** - гидрофильные молекулы переносятся через мембрану по градиенту концентрации, но с помощью специальных мембранных белков - переносчиков.

**Обратная регрессия** - означает, что при росте одного параметра, значения другого параметра уменьшаются.

**Оператор** - наименьшая автономная часть языка программирования; команда. Программа обычно представляет собой последовательность инструкций.

**Опросный метод** - незаменимый прием получения информации о субъективном мире людей, их склонностях, мотивах деятельности, мнениях

**Опросный метод** - незаменимый прием получения информации о субъективном мире людей, их склонностях, мотивах деятельности, мнениях

**Оригинальные медицинские записи** - (original medical record): см. термин "первичная документация"

**Основные документы** - (essential documents): документы, которые в совокупности или по отдельности позволяют оценить ход клинического исследования и качество полученных данных (см. раздел 8 настоящего стандарта).

**Отчет монитора** - (monitoring report): письменный отчет монитора спонсору после каждого визита в исследовательский центр и/или контакта с исследователями в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП) спонсора.

**Отчет о клиническом испытании** - (исследовании) (clinical trial/study report): отчет в письменной форме, представляющий собой описание клинического испытания/исследования какого-либо терапевтического, профилактического или диагностического средства с участием человека в качестве субъекта, объединяющий клиническое и статистическое описание, представление данных и их анализ (см. руководство ICH "Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании").

**Отчет об аудите** - (audit report): письменное заключение аудитора спонсора о результатах аудита.

**Ошибка I рода** - состоит в том, что будет отвергнута правильная гипотеза (т.е. будет отвергнута нулевая гипотеза, в то время, когда она верна)

**Ошибка II рода** - состоит в том, что будет принята неправильная гипотеза (т.е. будет принята нулевая гипотеза, в то время, когда она не верна)

**Параметр** - величина, значения которого служат для различения элементов некоего множества между собой

**Пассивная диффузия** - проникновение веществ через мембрану в любом ее месте по градиенту концентрации

**Первичная документация** - (source documents): исходные документы, данные и записи (например, истории болезни, амбулаторные карты, лабораторные записи, заметки, дневники субъектов исследования, вопросники, журналы выдачи медикаментов, записи автоматических устройств, верифицированные и заверенные копии или выписки, микрофиши, фото негативы, микроплёнки или магнитные носители, рентгеновские снимки, любые записи, относящиеся к пациенту, в том числе хранящиеся в аптеке, лабораториях и отделениях инструментальной диагностики, используемых в клиническом исследовании).

**Первичные данные** - (source data): вся информация, содержащаяся в оригинальных медицинских записях и их заверенных копиях, описывающая результаты клинических наблюдений, обследований и другой деятельности, позволяющая воссоздать ход клинического исследования и оценить его. Первичные данные содержатся в первичной документации (подлинниках или их заверенных копиях).

**Первичный ключ** - понятие теории реляционных баз данных, минимальное множество атрибутов, являющееся подмножеством заголовка данного отношения, составное значение которых уникально определяет кортеж отношения. На практике термин первичный ключ обозначает поле (столбец) или группу полей таблицы базы данных, значение которого (или комбинация значений которых) используется в качестве уникального идентификатора записи (строки) этой таблицы.

**Пиноцитоз** - (от греч. *pino* — пью, впитываю и *kytos* — вместилище, здесь — клетка), захват клеточной поверхностью жидкости с содержащимися в ней веществами.

**Побочная реакция** - в отношении незарегистрированного лекарственного средства или при его изучении по новым показаниям, особенно если терапевтические дозы препарата точно не установлены к побочным реакциям относят все отрицательные или непредвиденные реакции, связанные с введением любой дозы препарата.

**Побочное явление** - любое неблагоприятное клиническое проявление, обнаруженное у больного, которому был введен лекарственный препарат, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением. Побочным явлением может быть любой нежелательный или непредвиденный симптом жалобы или заболевание, которое совпадает по времени с применением данного лекарственного препарата, независимо от наличия причинной связи с его применением.

**Поправка к протоколу** - (protocol amendment): оформленное в письменном виде описание изменений или официальное разъяснение протокола.

**Промежуточный отчет о клиническом испытании** - (исследовании) (interim clinical trial/study report): отчет о промежуточных результатах и их оценке, основанный на проведенном в ходе клинического исследования анализе данных.

**Простая статистическая гипотеза** - гипотеза, содержащая только одно предположение

**Протокол** - совокупность правил, регламентирующих формат и процедуры обмена информацией между двумя или несколькими независимыми устройствами или процессами

**Протокол** - (protocol): документ, который описывает цели, дизайн, методологию, статистические аспекты и организацию исследования. Помимо этого протокол обычно содержит полученные ранее данные и обоснование исследования, однако эта информация может быть представлена и в других документах, на которые ссылается протокол исследования. Применительно к настоящему стандарту термин "протокол" подразумевает как сам протокол исследования, так и поправки к нему.

**Протокол исследования** - документ, в котором содержатся инструкции для всех, кто принимает участие в клиническом исследовании, с конкретными задачами каждого участника и указаниями по выполнению этих задач. Протокол обеспечивает квалифицированное проведение исследований, а также сбор и анализ данных, которые затем поступают на рецензию в органы контрольно-разрешительной системы.

**Прямая регрессия** - означает, что при росте одного параметра, значения другого параметра тоже увеличиваются.

**Ранжирование данных** - операция, заключающаяся в том, что результаты наблюдений над случайной величиной, т.е. наблюдаемые значения, располагают в порядке неубывания

**Реляционная база данных** - база данных, построенная на основе реляционной модели. В реляционной базе каждый объект задается записью (строкой) в таблице.

**Репрезентативность** - все пропорции генеральной совокупности должны быть представлены в выборке

**Руководство по заполнению ИРК** - инструмент, содержащий инструкции по тому, как спонсор предполагает заполнение ИРК.

**Свойства данных** - составляющая часть объекта, доступ к которой осуществляется программистом, как и к переменным объекта. Однако свойства могут быть доступны только для чтения или записи.

**Связь** - ассоциирование двух или более сущностей. Тип данных - характеристика набора данных, которая определяет: диапазон возможных значений; допустимые операции, выполняемые над этими значениями; способ хранения значений в памяти.

**Сертификат аудита** - (audit certificate): документ, составленный аудитором в подтверждение факта проведения аудита

**Серьезное побочное явление** - или серьезная реакция на исследуемый препарат - любые неблагоприятные клинические проявления, которые независимо от дозы приводят к смерти, представляют угрозу для жизни, требуют госпитализации или продления срока госпитализации, приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности (инвалидности), являются врожденной аномалией ( пороком развития).

**Система управление базами данных** - (СУБД) комплекс прикладных программ и языковых средств, предназначенный для создания, ведения, использования и обслуживания БД, а также обеспечения многопользовательского доступа к данным и их обработки.

**Сложная статистическая гипотеза** - гипотеза, которая состоит из конечного или бесконечного числа простых гипотез

**Случайность отбора** - любой объект выборки отобран случайно, при этом все объекты имеют одинаковую вероятность попасть в выборку.

**Состоятельность** - – это сходимость по вероятности оценки к оцениваемому параметру при неограниченном возрастании объема наблюдения

**Спонсор** - изическое или юридическое лицо, финансирующее деятельность общественной организации (напр., благотворительной, творческой, экологической и др.), проведение какого-либо мероприятия, сооружения объекта и т.п.

**Средняя арифметическая или математическое ожидание** - называется сумма произведений всех возможных значений случайной величины на соответствующие вероятности значений

**Статистика** - это наука, изучающая методы обработки результатов наблюдений массовых случайных явлений, обладающих закономерностью, с целью выявления этой закономерности.

**Статистика критерия** - специально выработанная случайная величина, функция распределения которой известна.

**Статистики** - это функции от выборочных значений.

**Статистическая гипотеза** - это предположение о виде распределения или о величинах неизвестных параметров генеральной совокупности, которая может быть проверена на основании выборочных показателей.

**Статистическая зависимость** - одной из величин влечет изменение распределения другой. В частности, статистическая зависимость проявляется в том, что при изменении одной из величин изменяется среднее значение другой.

**Сущность** - любой различимый объект (объект, который мы можем отличить от другого), информацию о котором необходимо хранить в базе данных.

**Тип данных** - характеристика набора данных, которая определяет:

- диапазон возможных значений данных из набора;
- допустимые операции, которые можно выполнять над этими значениями;
- способ хранения этих значений в памяти.

**Точечные оценки** - оценки, которые определяются одним числом.

**Транзакция** - последовательность действий над данными, переводящих БД из одного состояния в другое.

**Уровень значимости  $\alpha$**  - это вероятность совершить ошибку I рода.

**Фармакодинамика** - это изучение механизма действия, клинических эффектов

**фармакокинетика** - это наука, изучающая: пути введения лекарственных препаратов, всасывание, биодоступность и биоусвояемость, биоэквивалентность лекарственного средства, распределение препарата в организме, связь препарата с другими веществами (белками и др.), элиминация (биотрансформация, выведение).

**Фильтрация..** - в клеточной мембране имеются водные поры, через которые проходит вода, и могут проходить растворенные в воде гидрофильные полярные вещества.

**Формат** - структура информационного объекта. Формат определяет способ расположения и представления данных в таблицах, базах данных, принтерах, блоках данных и других информационных объектах.

**Функциональная зависимость** - каждому конкретному значению одной величины будет соответствовать определенное значение другой величины.

**ЭВМ** - электронная вычислительная машина, данные в которой представляются в виде кодов двоичных эквивалентов.

**Эффективной называется** - оценка, которая имеет минимальную дисперсию в классе несмещенных оценок.

**Эффективность** - относительный эффект, результативность процесса, операции, проекта, определяемые как отношение эффекта, результата к затратам, расходам, обусловившим, обеспечившим его получение

## **Методические указания для преподавателя**

Текст, представленный в данном учебно-методическом комплексе является кратким конспектом лекционного материала. Для подготовки аудиторных занятий необходимо воспользоваться литературой, рекомендуемой для каждого раздела.

- Дайте краткий исторический экскурс и подробно разобрать текущее состояние фармацевтической промышленности;
- Необходимо учитывать, что представленные в пособии списки ведущих организации фармацевтической отрасли могут измениться на момент проведения курса;
- Подробно разберите основные принципы проведения биомедицинских исследований на людях;
- Следует обратить особое внимание на состав и основные функции отдела по работе с данными;
- Уделите внимание целям и задачам различных фаз исследования, уровням доказательности;
- Следует обратить внимание обучающихся на необходимость изучения законодательства в области конфиденциальности данных;
- Уделите внимание требованиям, предъявляемым к данным исследования, средствам обеспечения и измерения качества данных;
- Обратите внимание на способы валидации данных, требования к хранению данных;
- Акцентируйте внимание на процедуре регистрации нежелательных явлений и процедуре закрытия базы данных;

- Уделите внимание типам данных, их характеристике, структуре баз данных, их основным функциям, компонентам;
- Учащиеся особое внимание уделяют изучению типов ввода данных, факторам, влияющие на выбор типа ввода данных, этапам чистки данных и назначению каждого этапа, основным правилам работы с внешними данными, этапам кодирования данных;
- На семинарах необходимо разобрать пример протокола клинического исследования, обратить внимание на часть протокола, относящуюся к управлению данными и статистическому анализу.

В данном курсе рекомендуется использовать следующие виды и формы организации учебной деятельности:

- Очные лекции;
- Самостоятельная работа над текстом (дополнительной литературой, нормативными документами и др. В том числе ресурсы Интернета);
- Практические занятия, работа над индивидуальными заданиями;
- Очные и электронные консультации (с использованием электронной почтой, форумы и пр.);
- Очный семинар (или электронный форум при заочной форме обучения);
- Анкетирование;
- Итоговое занятие и аттестация (промежуточная аттестация);

Так как по своему содержанию и целевому назначению курс носит в основном практический характер, то и в качестве выходной (итоговой) работы предполагается защита слушателями завершающего отчета по проведенному учебному исследованию.

Консультации осуществляйте как очно, так и спомощью электронной почты в ходе самостоятельного изучения слушателями материала, а также при выполнении индивидуальных заданий, в том числе по другим возникающим вопросам в ходе учебного процесса.

В конце последнего занятия для оценки качества обучения по данному курсу предложите каждому слушателю заполнить специально разработанную анкету, а также пройти итоговое тестирование.

Полный курс обучения составляет 144 часа (рекомендуемый 72 часа). Поскольку программа имеет модульную структуру, то слушатель может выбрать набор изучаемых тем в зависимости от специальности приобретенной ранее. Так для слушателей с техническим образованием могут быть не обязательными модули посвященные базам данных, а для специалистов медицинских специальностей – темы посвященные фармакологии. Таким образом, в зависимости от выбранных слушателем модулей (разделов) продолжительность программы обучения может быть: 36, 72 или 144 часа.

### **Структура полного курса (144 часа)**

№п/п	Виды учебной работы	Всего часов
1.	Общая трудоемкость дисциплины	144
2.	Лекции	36
3.	Семинары	26
4.	Лабораторные занятия	36

5.	Самостоятельные занятия	46
6.	Вид итогового контроля	Экзамен

## **Методические указания для слушателей**

Текст, представленный в данном учебно-методическом комплексе является кратким конспектом лекционного материала. Для успешного освоения курса необходимо воспользоваться литературой, рекомендуемой для каждого раздела.

Для успешного освоения материала по предлагаемому курсу, необходима систематическая самостоятельная работа слушателя над учебным материалом, которая состоит из следующих элементов: чтение учебников, решение задач, выполнение контрольных заданий, слушание лекций и участие в семинарах и лабораторных занятиях, сдача зачетов или экзаменов. При дистанционной или заочной форме обучения основной формой обучения является самостоятельная работа над учебным материалом.

Самостоятельная работа слушателя приоритетна и предполагает внимательное изучение дополнительного теоретического материала в том числе ресурсы Интернета к каждой теме, осуществление самопроверки с помощью вопросов, приведенных в конце темы, а также обязательное выполнение практических индивидуальных заданий.

Читая учебники, следует переходить к новому материалу лишь после усвоения предыдущего. Выкладки и вычисления необходимо проделывать на бумаге. Особое внимание следует обращать на определения основных понятий курса.

Чтение учебников полезно сопровождать составлением конспекта. На полях конспекта следует отмечать вопросы, выделенные для консультации с преподавателем.

Решение задач по изучаемому разделу надо начинать с разбора задач, решенных в учебнике, а затем переходить к самостоятельному решению рекомендованных задач.

Все задачи следует подробно решать в специальной тетради. Вычисления должны быть расположены в строгом порядке (рекомендуется отделять вспомогательные вычисления от основных).

По возможности, решение каждой задачи должно проводиться в общем виде на буквах, а затем в полученную формулу подставляют числовые значения.

Если при чтении учебника возникают неясности, которые не удастся разрешить самостоятельно, то следует обратиться к преподавателю для получения письменной или устной консультации. Необходимо точно указать, в чем состоит затруднение (учебник, год издания, страница и суть вопроса).

Если затруднения возникнут при решении задач, то следует указать, в чем они состоят, и привести предполагаемый план решения.

После изучения теории и решения задач следует ответить на вопросы для самопроверки, приведенные после каждой темы. Возникающие сомнения можно решить путем консультаций с преподавателем.

Во время экзаменационно-лабораторной сессии для студентов-заочников организуются лекции и практические занятия. Они носят обзорный характер, их цель – расширить кругозор студента и закрепить знания, приобретенные самостоятельно.

Курс завершается выполнением итогового задания, защитой своей работы и подведением итогов. Слушатель считается успешно закончившим обучение, если он подготовит запланированные индивидуальные задания по каждому разделу, а также разработает документацию или программные модули учебного исследования.

## АВТОРЫ

### Лукьянова Елена Анатольевна



Кандидат биологических наук, доцент. В 1997 г. окончила факультет вычислительной математики и кибернетики МГУ им. Ломоносова по специальности «Прикладная математика», защитив дипломную работу «Информационно статистический подход к самоидентификации состояний организма». В 2005 г. защитила кандидатскую диссертацию «Инструменты сбора и управления данными в многоцентровом исследовании радиологических последствий аварии на Чернобыльской АЭС» по специальности «Системный анализ, управление и обработка информации (в медицине)». Имеет 10-ти летний опыт работы в области управления данными в научных исследованиях, в том числе многоцентровых международных эпидемиологических и клинических исследованиях. Член Society for Clinical Data Management (SCDM) – Общество по управлению клиническими данными. С 1997 года сотрудник кафедры «Медицинской информатики» Медицинского факультета Университета дружбы народов. Преподает студентам специальности «Лечебное дело», «Фармация», «Стоматология» медицинскую информатику и статистику.

### Ляпунова Татьяна Владимировна



кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры медицинской информатики, Медицинского факультета РУДН Выпускница медицинского факультета РУДН 2001 года. В 2005 г окончила аспирантуру по специальности общественное здоровье и здравоохранение, в диссертационной работе исследовала социально-гигиеническую характеристику родильниц и их семей", научный руководитель - профессор д.м.н. Кича Д.И Автор 23 научных работ, в частности учебного пособия для студентов IV-VI курсов, ординаторов и аспирантов Преподает студентам специальности «Лечебное дело» следующие предметы: медицинскую информатику и статистику Студентам специальности «Фармация» очной и заочной формы обучения - фармацевтическую информатику Студентам специальности «Стоматология» - медицинскую информатику

### Ольшанская Екатерина Вячеславовна



кандидат медицинских наук, в 2002 году закончила медицинский факультет Российского университета дружбы народов. В 2004 окончила клиническую ординатуру, а в 2007 году защитила кандидатскую диссертацию на тему: доплерографическая и радиотермометрическая оценка почечного кровотока у больных с МКБ. С 2004 года



работает ассистентом кафедры медицинской информатики медицинского факультета РУДН. Преподает студентам специальности «Лечебное дело» следующие предметы: медицинскую информатику и статистику Студентам специальности «Фармация» очной и заочной формы обучения - фармацевтическую информатику Студентам специальности «Стоматология» - медицинскую информатику