

УДК 614
ББК 51.1
Г16

Данное издание представляет собой перевод с английского книги

Principles and Practice of Clinical Research авторов **John I. Gallin** и **Frederick P. Ognibene**.

Перевод данного издания был поддержан компанией Эли Лилли Восток С.А. Компания Эли Лилли Восток С.А. не принимала участия в редактировании или обработке содержимого книги — ни в оригинальном издании, опубликованном Elsevier Inc., ни в русском переводе.

Общая редакция

Геннадий Тихонович Сухих — академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития России.

Научное редактирование перевода

Наталья Витальевна Аолгушина — доктор медицинских наук, руководитель службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»

Минздравсоцразвития России.

Амитрий Александрович Воронов — кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН

Перевод с английского выполнен

ООО ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

Г16 **Таллин Джон И. Принципы и практика клинических исследований** / Под ред. Дж.И. Таллина, Ф.П. Огнибене; пер. с англ. под общ. ред. Г.Т. Сухих. — М.: Практическая медицина, 2013. — 474 е.: ил.; — Перевод изд. Principles and Practice of Clinical Research / John I. Gallin and Frederick P. Ognibene.

ISBN: 978-5-98811-234-1

Книга Principles and Practice of Clinical Research является учебным пособием в области клинических исследований в США. В книге представлены основные принципы правильного, безопасного и эффективного проведения клинических исследований. Основой издания стал курс лекций по клиническим исследованиям Клинического центра Национального института здравоохранения США, который читается уже в течение десяти лет и доказал свою эффективность в обучении молодых специалистов.

УДК 614
ББК 51.1

Предупреждение. Знания и практический опыт в области клинической медицины постоянно развиваются. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, поэтому может возникнуть необходимость в изменении методов диагностики, способов лечения и лекарственной терапии. В любом случае советуем читателям помимо этой книги обращаться к другим источникам информации. При назначении больным лекарственных средств необходимо ознакомиться с сопроводительной инструкцией, вложенной в упаковку, для уточнения рекомендованной дозы, способа и продолжительности применения, а также противопоказаний. Только профессионал, полагаясь на собственный опыт и знания о больном, отвечает за постановку диагноза, определение дозировки и наилучшей схемы лечения для каждого пациента. По закону ни издатель, ни автор не несут какой-либо ответственности за любой вред и/или ущерб, нанесенный людям или собственности в результате или в связи с любым использованием материала, содержащегося в этой книге.

Все права защищены. Не допускается воспроизведение или распространение в любой форме или любым способом (электронным или механическим, включая фотокопирование, видеозапись или любую систему хранения и поиска информации) без письменного разрешения издателя. Разрешение можно запросить непосредственно у Elsevier's Health Sciences Rights Department в Филадельфии, Пенсильвании, США: телефон: (+1) 215 239 3804, факс: (+1) 215 239 3805, e-mail: healthpermissions@elsevier.com или on-line на <http://www.elsevier.com>.

ISBN: 978-0-12-369440-9 (англ.)
ISBN: 978-5-98811-234-1 (рус.)

© 2002, 2007 Elsevier Inc.

© ООО «Рид Элсивер», практическая медицина,
перевод на русский язык, оформление, 2013.

Оглавление

Предисловие	XII
Предисловие к русскому изданию	XIII
Благодарности	XIV
Авторы	XV
Список сокращений и условных обозначений	XVIII

ГЛАВА

1

История клинических исследований.

JOHN I. GALLIN

1. ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	1
2. ГРЕЧЕСКОЕ И РИМСКОЕ ВЛИЯНИЕ	2
3. СРЕДНИЕ ВЕКА И РЕНЕССАНС	2
4. СЕМНАДЦАТЫЙ ВЕК	3
5. ВОСЕМНАДЦАТЫЙ ВЕК	5
6. ДЕВЯТНАДЦАТЫЙ ВЕК	6
7. ДВАДЦАТЫЙ ВЕК И НАШИ ДНИ	11
Благодарности	13
Литература и примечания	13

ГЛАВА

2

Этические принципы проведения клинических исследований

CHRISTINE GRADY

1. ОТЛИЧИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	15
2. ДЛЯ ЧЕГО НУЖНО ЭТИЧЕСКОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ?	15
3. ИСТОРИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ЭТИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ЗА ПРОВЕДЕНИЕМ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	16
3.1. Польза для человека	16
3.2. Польза для общества	16
3.3. Защита участников исследований	17
3.4. Исследование как благо	17
3.5. Участие общества в исследованиях	18
4. ЭТИЧЕСКИЕ КОДЕКСЫ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ДОКУМЕНТЫ	18
5. ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	19
5.1. Значимость и достоверность	19

5.2. Правильный отбор участников исследования	19
5.3. Оптимальное соотношение «риск-польза»	21
5.4. Независимая оценка	21
5.5. Информированное согласие	22
5.6. Уважительное отношение к участникам исследования	23

6. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

24

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Литература 27

ГЛАВА

3

Исследования в области биоэтики

EZEKIEL J. EMANUEL

1. ТИПЫ БИОЭТИЧЕСКИХ ВОПРОСОВ	28
2. МЕТОДИКИ ПРОВЕДЕНИЯ БИОЭТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	28
3. ПРИМЕРЫ ВАЖНЕЙШИХ БИОЭТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	29
3.1. Методика проведения исторического исследования	29
3.2. Концептуальный анализ	30
3.3. Межкультурный анализ	33
3.4. Эмпирические исследования	34
3.5. Анализ стратегий	38
4. ОСОБЫЕ РЕШЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ВОПРОСАМ БИОЭТИКИ	38
Литература	39

ГЛАВА

4

Добросовестность в исследованиях: ответственность исследователя и учреждения

JOAN P. SCHWARTZ

1. РУКОВОДСТВО ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ	41
2. ДОБРОСОВЕСТНОСТЬ И НЕДОБРОСОВЕСТНОСТЬ В НАУКЕ	42
3. ОТНОШЕНИЯ МЕЖДУ НАСТАВНИКОМ И УЧЕНИКОМ	43
4. ПОЛУЧЕНИЕ, ОБРАБОТКА, СОВМЕСТНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ И ВЛАДЕНИЕ ДАННЫМИ	44

5. ИССЛЕДОВАНИЯ С УЧАСТИЕМ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ	44
6. СОВМЕСТНАЯ НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ	45
7. ОБЯЗАТЕЛЬСТВА И КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	46
8. РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ	46
9. ПУБЛИКАЦИЯ И ОТВЕТСТВЕННОЕ АВТОРСТВО	47
Благодарность	49
Литература	49

ГЛАВА

5

Этические комитеты

ALISON WICHMAN

1. ИСТОРИЧЕСКИЕ, ЭТИЧЕСКИЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ОСНОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ТРЕБОВАНИЙ К ИССЛЕДОВАНИЯМ С УЧАСТИЕМ ЛЮДЕЙ	50
1.1. Исторические основания	50
1.2. Этические основания	52
1.3. Законодательные основания	52
2. ЭТИЧЕСКИЕ КОМИТЕТЫ	53
2.1. Определения	54
2.2. Отсутствие необходимости этической экспертизы научных исследований	54
2.3. Минимальный риск и ускоренная процедура экспертизы	54
2.4. Экспертиза исследования в этическом комитете	55
3. ИССЛЕДОВАТЕЛИ И ЭТИЧЕСКИЕ КОМИТЕТЫ	60
4. СОВРЕМЕННАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ЭТИЧЕСКИХ КОМИТЕТОВ	61
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	62
Литература и примечания	63

ГЛАВА

6

Комитет по контролю данных
и безопасности

LAWRENCE M. FRIEDMAN

1. ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМИТЕТА ПО КОНТРОЛЮ ДАННЫХ И БЕЗОПАСНОСТИ	64
2. ФУНКЦИИ КОМИТЕТА ПО КОНТРОЛЮ ДАННЫХ И БЕЗОПАСНОСТИ	66
3. ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ КОМИТЕТОМ ПО КОНТРОЛЮ ДАННЫХ И БЕЗОПАСНОСТИ	66
4. ПРИМЕРЫ	67
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	70
Литература	70

ГЛАВА

7

Работа с данными в клинических
испытаниях

ANNE TOMPKINS

1. ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА	72
1.1. Спонсор	72
1.2. Руководитель проекта	73
1.3. Соисследователи	73
1.4. Координатор исследования или медицинская сестра, участвующая в клиническом испытании	73
1.5. Администратор данных	73
1.6. Статистик	74
1.7. Другие члены команды	74
1.8. Участник исследования	74
2. ПЛАНИРОВАНИЕ ИСПЫТАНИЯ	74
3. ГДЕ ИСКАТЬ ДАННЫЕ?	74
4. КТО ОСУЩЕСТВЛЯЕТ СБОР ДАННЫХ?	75
5. ПЕРВЫЙ ВИЗИТ НА БАЗУ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	75
6. ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ	76
7. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ	76
7.1. Контрольный лист	77
8. РЕГИСТРАЦИЯ	78
9. КАКИЕ ВИДЫ ДАННЫХ СОБИРАЮТСЯ В ИССЛЕДОВАНИИ?	78
10. ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ	78
11. СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ	78
12. МОНИТОРИНГ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ	78
13. ПЛАНОВЫЙ РЕЖИМ ПРОВЕДЕНИЯ МОНИТОРИНГА	80
14. ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ ДАННЫХ	81
15. ЭЛЕКТРОННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ	81
16. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	81
Литература	81

ГЛАВА

8

Непредвиденный риск
в клиническом исследовании

STEPHEN E. STRAUS

1. ПРИЧИНЫ	84
2. ПРЕПАРАТ	84
3. ЦЕЛЬ	86
4. ИСПЫТАНИЯ	87
5. ПРОРОЧЕСТВО КАССАНДРЫ	88

6. УГЛУБЛЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	88
7. ТОКСИЧНОСТЬ FIAU	89
8. ПЕРЕОЦЕНКА ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	91
9. КОНТРОЛЬ НАД ИССЛЕДОВАНИЕМ	91
10. РАССЛЕДОВАНИЕ НАЧИНАЕТСЯ	92
11. НЕДОБРОСОВЕСТНОСТЬ В НАУКЕ	93
12. УПРАВЛЕНИЕ ПО КОНТРОЛЮ ЗА ПИЩЕВЫМИ ПРОДУКТАМИ И ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ (FDA)	94
13. НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	95
14. ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ	95
15. СРЕДСТВА МАССОВОЙ ИНФОРМАЦИИ	96
16. КОНГРЕСС	96
17. ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО	97
18. ЭПИЛОГ	98
18.1. Разработка лекарственных препаратов	98
18.2. Обучение клиническим исследованиям	100
18.3. Личная точка зрения	100
Благодарности	100
Литература	100

ГЛАВА

9

Контроль качества лекарственных препаратов и биологических продуктов в FDA

KATHRYN C. ZOON, ROBERT A. YETTER

1. ВСТУПЛЕНИЕ	103
2. АКТУАЛЬНОСТЬ	103
3. ЗАДАЧИ, СТРУКТУРА И НЕОБХОДИМЫЕ ТЕРМИНЫ	104
4. «ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ» ЛЕКАРСТВЕННЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	106
4.1. Доклинические исследования нового препарата	106
4.2. Исследование нового экспериментального лекарственного препарата	107
4.3. Разрешение на продажу / выдача лицензии	112
4.4. Постмаркетинговые исследования	115
4.5. Соответствие требованиям	115
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115

ГЛАВА

10

Юридические проблемы

PATRICIA A. KVOCHAK

1. ПРАВОВЫЕ ВОПРОСЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ИНФОРМИРОВАННОМУ СОГЛАСИЮ НА	
--	--

КЛИНИЧЕСКУЮ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ И МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ В УСЛОВИЯХ ИССЛЕДОВАНИЯ	116
2. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РАСПОРЯЖЕНИЯ / ДОВЕРЕННОСТЬ НА ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЙ	118
3. УЧАСТИЕ ДЕТЕЙ В ИССЛЕДОВАНИЯХ	120
4. ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ / ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ ЗАПИСИ	120
5. КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ	121
5.1. Федеральный закон о неприкосновенности частной жизни	121
5.2. Правило о неприкосновенности частной жизни (Закон о преемственности страхования и отчетности в области здравоохранения)	121
5.3. Сертификаты конфиденциальности	122
6. ЮРИДИЧЕСКАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ	122
7. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	123
8. АВТОРСТВО / ПРАВА НА ДАННЫЕ	124
Литература и примечания	125
Рекомендуемая литература	126

ПРИЛОЖЕНИЕ

Предварительные распоряжения об оказании медицинской помощи и участие в медицинских исследованиях Национального института здравоохранения

Инструкции	127
Полезная информация	128
Медицинские состояния, при которых может возникнуть необходимость принимать решения о продолжении жизни	128
Возможный выбор лечения	128
Виды исследований	128

ГЛАВА

11

Предотвращение конфликта интересов в исследованиях с участием людей

ROBERT B. NUSSENBLATT, MICHAEL M. GOTTESMAN

1. ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ В КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ В ПРОГРАММЕ ВНУТРЕННИХ ИССЛЕДОВАНИЙ NIN	132
2. ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ У ЧЛЕНОВ ЭТИЧЕСКИХ КОМИТЕТОВ	132
Литература	133

ПРИЛОЖЕНИЕ

**Руководство по предотвращению финансовых и
нефинансовых конфликтов интересов
в Национальном институте здравоохранения
в исследованиях с участием людей**

- I. КАКИЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ МОГУТ
ВОЗНИКАТЬ У ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ? 134
- II. ДЛЯ КОГО ПРЕДНАЗНАЧЕНО РУКОВОДСТВО? 134
- III. ПРИМЕРЫ ФИНАНСОВЫХ КОНФЛИКТОВ
ИНТЕРЕСОВ У ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ И ЧЛЕНОВ
ЭТИЧЕСКИХ КОМИТЕТОВ И DSMB 135
- IV. ПРИМЕРЫ НЕФИНАНСОВЫХ РЕАЛЬНЫХ
ИЛИ ВОЗМОЖНЫХ КОНФЛИКТОВ ИНТЕРЕСОВ
У ЧЛЕНОВ ЭТИЧЕСКИХ КОМИТЕТОВ И DSMB 135
- V. СИСТЕМА NIN ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И
ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ФИНАНСОВЫХ КОНФЛИКТОВ
ИНТЕРЕСОВ У ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ 136
- A. Новые протоколы 136
- B. Выявление конфликтов интересов
в ходе исследования 136
- B. Поправки 136
- VI. УСТРАНЕНИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ
В ЭТИЧЕСКИХ КОМИТЕТАХ И DSMB 137
- VII. ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ
И ГОНОРАРЫ ЗА ОТКРЫТИЯ В NIN 137

ГЛАВА

12

**Политика Национального института
здравоохранения в отношении
участия женщин и представителей
этнических меньшинств
в клинических исследованиях**

MIRIAM KELTY, ANGELA BATES, VIVIAN W. PINN

1. ПОЛИТИКА НАЦИОНАЛЬНОГО ИНСТИТУТА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 140
2. ВНИМАНИЕ К НАУЧНЫМ ВОПРОСАМ 142
3. ЗАДАЧИ СЛУЖБЫ ИССЛЕДОВАНИЙ
В ОБЛАСТИ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ NIN 143
4. РОЛЬ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ 143
5. ЗАДАЧИ ЭТИЧЕСКОГО КОМИТЕТА 144
6. РОЛЬ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И ИХ СООБЩЕСТВ 145
7. ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
ПРИ ОТБОРЕ УЧАСТНИКОВ 146
- 7.1. Система слежения и совокупность данных
об участниках 147
8. ЖЕНЩИНЫ ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА,
БЕРЕМЕННЫЕ И ДЕТИ 147

9. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ 149

10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 149

Благодарности 150

Литература и примечания 150

ГЛАВА

13

**Клинические исследования:
точка зрения пациента**

SUSAN LOWELL BUTLER

1. ПАРТНЕРСТВО МЕЖДУ ПАЦИЕНТОМ
И ИССЛЕДОВАТЕЛЕМ 153
- 1.1. Хорошее начало 154
2. ОТКАЗЫ: ПРИЧИНЫ, ПО КОТОРЫМ ПАЦИЕНТЫ
ОТКАЗЫВАЮТСЯ ОТ УЧАСТИЯ
В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ 155
- 2.1. Причины, по которым афроамериканцы
недостаточно представлены в клинических
испытаниях 156
- 2.2. Причины, по которым пожилые люди
недостаточно представлены в клинических
испытаниях 157
3. КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ НАЧАЛОСЬ:
ЧТО ЧУВСТВУЕТ ПАЦИЕНТ 158
- 3.1. Плохие новости 158
- 3.2. Новый мир 158
- 3.3. Эксперты, не являющиеся работниками
здравоохранения 159
4. ЧТО ЧУВСТВУЮТ ЛЮДИ,
УХАЖИВАЮЩИЕ ЗА ПАЦИЕНТОМ 159
5. РОЛЬ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ 160
6. КАК СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ
ПЛОХИЕ НОВОСТИ 160
7. ЭФФЕКТИВНОЕ ОБЩЕНИЕ С ПАЦИЕНТОМ:
ПРАВИЛА И РЕКОМЕНДАЦИИ 161
8. АКТИВНЫЙ ПАЦИЕНТ:
СОЮЗНИК В НАУЧНОМ ИССЛЕДОВАНИИ 163
9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 163
- Рекомендуемая литература 164

ГЛАВА

14

**Клинический исследователь и средства
массовой информации**

JOHN BURKLOW

1. КАК СОЗДАЮТСЯ НОВОСТИ В НАУКЕ И МЕДИЦИНЕ? 166

1.1. Научные публикации: хлеб насущный для СМИ	166
1.2. Новизна	166
1.3. Непредсказуемость	166
1.4. Популярность	167
1.5. Трагедии и разногласия	167
1.6. Влияние	167
2. ЗАЧЕМ ОБЩАТЬСЯ С ЖУРНАЛИСТАМИ?	167
3. ПОЧЕМУ ЖУРНАЛИСТЫ ХОТЯТ ОБЩАТЬСЯ?	168
4. ПОЧЕМУ СЛЕДУЕТ ОБЩАТЬСЯ С ЖУРНАЛИСТАМИ?	168
5. ПРОЦЕСС ПРИВЛЕЧЕНИЯ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СМИ	169
6. НЕМНОГО ОБ ЭЛЕКТРОННОЙ ПОЧТЕ И ИНТЕРНЕТЕ	169
7. ИНТЕРВЬЮ	170
8. ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ ВАС НЕПРАВИЛЬНО ПРОЦИТИРОВАЛИ?	171
9. ТО, ЧТО ОБЩЕСТВЕННОСТЬ НЕ ЗНАЕТ О НАУКЕ	171
10. НЕОЖИДАННЫЕ ВОПРОСЫ	172
11. ЕСЛИ НОВОСТИ НЕ ОЧЕНЬ ХОРОШИЕ	172
12. НЕМНОГО О РАССЛЕДОВАНИЯХ ЖУРНАЛИСТОВ	172
13. ЗАКОН О СВОБОДЕ ИНФОРМАЦИИ	173
14. ЭМБАРГО	173
15. ПРАВИЛО ИНГЕЛЬФИНГЕРА	173
16. КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗВЕЩЕНИЕ	174
17. КОГДА ОБРАЩАТЬСЯ В ОФИС ПО СВЯЗЯМ С ОБЩЕСТВЕННОСТЬЮ	174
18. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	174

ГЛАВА

15

**Введение в биостатистику:
рандомизация, проверка гипотез
и оценка объема выборки**

LAURA LEE JOHNSON, CRAIG B. BORKOWF,
PAUL S. ALBERT

1. ВВЕДЕНИЕ	175
1.1. Примеры исследований	176
2. ВОПРОСЫ РАНДОМИЗАЦИИ	177
2.1. Необходимость рандомизации	177
2.2. Типы рандомизированных исследований	178
2.3. Альтернативы рандомизированных исследований	179
2.4. Методы рандомизации	184
2.5. Механизм осуществления рандомизации	185
3. ОБЗОР МЕТОДОВ ПРОВЕРКИ ГИПОТЕЗ	186
3.1. Цели статистического вывода	186
3.2. Основные принципы проверки гипотез	187

3.3. Примеры формулировки статистических гипотез	189
3.4. Методы проверки гипотез в исследованиях с одной выборкой и их применение в клинических исследованиях	189
3.5. Методы проверки гипотез при сравнении данных в двух выборках и их применение в клинических исследованиях	193
3.6. Примеры проверки гипотез	195
3.7. Распространенные ошибки при проверке гипотез	197
3.8. Ошибочные утверждения и неправильные выводы	197
3.9. Дополнительные вопросы	198
4. ОБЪЕМ ВЫБОРКИ И СТАТИСТИЧЕСКАЯ МОЩНОСТЬ	200
4.1. Основные понятия	200
4.2. Расчет объема выборки для исследований с одной выборкой	200
4.3. Расчет объема выборки для исследований с двумя выборками	201
4.4. Планирование новых исследований: примеры	204
5. ОБСУЖДЕНИЕ СПЕЦИАЛЬНЫХ ВОПРОСОВ	206
5.1. Поддержание баланса при рандомизации: динамическое / адаптивное распределение или минимизация	206
5.2. Особенность оценки доверительного интервала при отсутствии исходов	207
5.3. Подходы к решению общих проблем, связанных с объемом выборки	207
5.4. Выявление зависимостей	207
5.5. Микроматрицы, фМРТ и другие методы с большим объемом данных	208
5.6. Диагностическое тестирование	209
6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	209
Литература	209

ГЛАВА

16

**Дизайн и проведение обсервационных
исследований и клинических испытаний**

JACK M. GURALNIK, TERIA. MANOLIO

1. ТИПЫ ДИЗАЙНОВ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	211
2. ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ (КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ) ИССЛЕДОВАНИЯ	213
3. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СЕРИИ СЛУЧАЕВ	213
3.1. Цели и дизайн	213

3.2. Наблюдения и анализ	214
3.3. Преимущества и недостатки	214
4. ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ИЛИ ОДНОМОМЕНТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	214
4.1. Цели и дизайн	214
4.2. Наблюдения и анализ данных	215
4.3. Преимущества и недостатки	215
5. ИССЛЕДОВАНИЯ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»	216
5.1. Цели и дизайн	216
5.2. Наблюдения и анализ данных	218
5.3. Преимущества и недостатки	219
6. ПРОСПЕКТИВНЫЕ ИЛИ ПРОДОЛЬНЫЕ КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	220
6.1. Цели и дизайн	220
6.2. Наблюдения и анализ данных	221
6.3. Преимущества и недостатки	222
7. ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ В ОБСЕРВАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ	223
8. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ	223
8.1. Цели и дизайн	224
8.2. Значение рандомизации	224
9. ПРОВЕДЕНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ	227
9.1. Значение протокола исследования	227
9.2. Описание дизайна	228
9.3. Выборка исследования: критерии включения и исключения	228
9.4. Ошибки выборки исследования	229
9.5. Определение исхода	230
9.6. Определение стратегии лечения	230
9.7. Маскирование	231
9.8. Сбор данных	231
9.9. Набор участников	232
9.10. Анализ данных	233
9.11. Изменения протокола в ходе исследования	233
9.12. Обработка данных	233
9.13. Анализ в подгруппах	234
Литература	234

ГЛАВА

17**Небольшие клинические исследования**

MITCHELL B. MAX

1. ВВЕДЕНИЕ	236
2. НА КАКОМ МЫ ЭТАПЕ В КОРОТКОЙ ИСТОРИИ КОНТРОЛИРУЕМЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ	237
3. АНАЛИТИЧЕСКИЙ И ПРАГМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОДЫ В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИЗАЙНА ИССЛЕДОВАНИЯ	237

4. ОСОБЕННОСТИ НЕБОЛЬШИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, В КОТОРЫХ ИЗУЧАЮТСЯ КАК МЕХАНИЗМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ТАК И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ	239
4.1. Параллельное использование сложных и простых методов исследования механизма заболевания	239
4.2. Максимизация эффекта лечения и минимизация дисперсии результатов	239
5. ЭФФЕКТ ПЛАЦЕБО В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ	246
5.1. При каких заболеваниях и симптомах наблюдается ответ на плацебо?	246
5.2. Эффект плацебо — друг врача и враг исследователя, изучающего механизмы возникновения заболевания	246
5.3. Эффект плацебо против «регрессии к среднему значению»	247
5.4. Можно ли выявить и исключить пациентов, реагирующих на плацебо, из клинического испытания?	248
5.5. «Демаскирование» и эффекты плацебо	249
5.6. Плацебо, положительные контроли и представление о «чувствительности анализа»	250
5.7. Использование плацебо в расширенных исследованиях	251
6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	252
Литература	252

ГЛАВА

18**Большие клинические испытания и регистры — научно-исследовательские институты**

ROBERT M. CALIFF

1. ВВЕДЕНИЕ	255
2. ИСТОРИЯ	255
3. ФАЗЫ ОЦЕНКИ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ	256
4. ОБЩИЕ ВАЖНЫЕ ПОНЯТИЯ	257
4.1. Достоверность	257
4.2. Обобщаемость	257
5. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ	257
6. ПОНЯТИЯ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ДИЗАЙНА ИСПЫТАНИЯ	260
6.1. Эффекты лечения умеренны	260
6.2. Качественные взаимодействия являются редкими	260
6.3. Количественные взаимодействия являются частыми	261

6.4. Распространены «непреднамеренные» биологические мишени	261
6.5. Взаимодействия между методами лечения не предсказуемы	261
6.6. Долгосрочные эффекты могут быть непредсказуемыми	262
7. ОБСУЖДЕНИЕ ОБЩЕГО ДИЗАЙНА	262
7.1. Прагматический принцип против аналитического	262
7.2. Критерии включения	262
7.3. Форма сбора данных	263
7.4. Дополнительные методы лечения	263
7.5. Множественная рандомизация	263
7.6. Выбор победителя	263
8. ПРАВОВЫЕ И ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ	264
8.1. Медицинское обоснование	264
8.2. Группы пациентов в сравнении с отдельными людьми	264
8.3. Маскирование	265
8.4. Определение и регистрация оцениваемых исходов	265
8.5. Интенсивность вмешательства	266
8.6. Суррогатные исходы	266
8.7. Конфликт интересов	266
8.8. Особые проблемы с испытаниями медицинских устройств	267
9. ФОРМУЛИРОВАНИЕ ГИПОТЕЗЫ	269
9.1. Первичная гипотеза	269
9.2. Вторичная и третичная гипотезы	269
9.3. Анализ среди всех пациентов, включенных в исследование (intention-to-treat)	269
10. СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ ПУБЛИКАЦИИ	269
11. СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ	270
11.1. Ошибка I рода и множественные сравнения	270
11.2. Ошибка II рода и объем выборки	270
11.3. Эквивалентность	271
11.4. Расчет объема выборки	271
12. МЕТААНАЛИЗ И СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР	272
13. ПОНЯТИЕ КОВАРИАНТ И ПОДГРУПП	273
14. ВРАЧЕБНЫЕ ПРОПИСНЫЕ ИСТИНЫ	273
15. ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	274
15.1. Руководящие функции	274
15.2. Координационные функции	276
15.3. Функции поддержки	277
16. ИНТЕГРАЦИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ	278
17. РАЗНОГЛАСИЯ И ЛИЧНЫЙ ВЗГЛЯД АВТОРА	278
17.1. Государственное регулирование	278
17.2. Составные и суррогатные исходы лечения	280
17.3. Сравнение рандомизированных испытаний с обсервационными исследованиями	280

17.4. Совместное использование информации	281
18. ПЕРСПЕКТИВЫ	281
Литература	282

ГЛАВА

19

Статистический анализ вторичных данных

D. BRADLEY FREEMAN, STIVEN BANKS,
CHARLES NATANSON

1. МЕТОДИКА МЕТААНАЛИЗА	284
1.1. Формулировка вопроса	285
1.2. Поиск исследований для проведения метаанализа	285
1.3. Определение критериев включения, исключения и отбора данных	285
1.4. Анализ данных	285
1.5. Окончательное включение исследований в метаанализ	286
2. МЕТААНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ СЕПСИСЕ	286
2.1. Актуальность: роль воспаления в развитии сепсиса	286
2.2. Формулировка вопроса	286
2.3. Поиск исследований для проведения метаанализа	287
2.4. Определение критериев включения, исключения и отбора данных	287
2.5. Анализ данных: определение однородности	287
2.6. Изучение взаимосвязей между характеристиками исследования и эффектами лечения	287
3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	289
Литература	289

ГЛАВА

20

Введение в анализ выживаемости

LAURA LEE JOHNSON, JOANNA H. SHIH

1. ОСОБЕННОСТИ ДАННЫХ ПО ВЫЖИВАЕМОСТИ	292
2. ФУНКЦИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ	294
2.1. Оценка выживаемости с применением кривых Каплана-Мейера	294
2.2. Сравнение двух функций выживаемости	296
2.3. Модель пропорциональных рисков	299
3. ОБСУЖДЕНИЕ СПЕЦИАЛЬНЫХ ВОПРОСОВ	300

- 3.1. Изменения в зависимости от времени 300
- 3.2. Зависимое или информативное цензурирование 300
- 3.3. Анализ рекуррентных событий 301
- 3.4. Объем выборки 301
- 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 302
- Литература 302

ГЛАВА

21

Методики оценки функционального состояния и качества жизни, обусловленного состоянием здоровья

LYNN H. GERBER

- 1. ВВЕДЕНИЕ В ОЦЕНКУ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ 303
- 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ 304
- 3. МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ОБУСЛОВЛЕННОГО СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ 305
 - 3.1. Использование методик оценки качества жизни 305
 - 3.2. Структура измерений качества жизни 305
 - 3.3. Критерии отбора методик оценки HRQOL 307
 - 3.4. Специфические методы оценки качества жизни 308
- 4. ДРУГИЕ МЕТОДЫ 309
- 5. ЗНАЧЕНИЕ МЕТОДИК ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 309
- Литература 310

ГЛАВА

22

Обзор технологического развития

BRUCE GOLDSTEIN

- 1. ВВЕДЕНИЕ 312
- 2. СЦЕНАРИЙ: НА ПОРОГЕ КАТАСТРОФЫ 313
- 3. ПЕРВАЯ И САМАЯ БОЛЬШАЯ ОШИБКА: ПОДПИСАНИЕ СОГЛАШЕНИЯ 314
 - 3.1. Исполнение контракта в целом 314
 - 3.2. Масштаб полномочий государственных лабораторий 316
- 4. СОГЛАШЕНИЕ О НЕРАЗГЛАШЕНИИ ИНФОРМАЦИИ: КОММЕРЧЕСКАЯ ТАЙНА И СОГЛАШЕНИЕ О РАСКРЫТИИ КОНФИДЕНЦИАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ 316
 - 4.1. Актуальность: коммерческая тайна 317

- 4.2. Коммерческая тайна и правительство 317
- 4.3. Структура Соглашения о раскрытии конфиденциальной информации 318
- 5. СОГЛАШЕНИЯ О ПЕРЕДАЧЕ МАТЕРИАЛОВ 320
 - 5.1. Основное соглашение о передаче материалов 320
 - 5.2. Единое соглашение о передаче биологических материалов 323
 - 5.3. Соглашение о клинических испытаниях 324
 - 5.4. Другие специализированные соглашения о передаче материалов 325
- 6. СОТРУДНИЧЕСТВО В ПРОЦЕССЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ: СОГЛАШЕНИЕ О СОВМЕСТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И РАЗВИТИИ 326
 - 6.1. Актуальность 326
 - 6.2. Основы CRADA 326
 - 6.3. Возможности 331
- 7. ЗАПАТЕНТОВАННЫЕ МАТЕРИАЛЫ: CRADA ПО ПРОДУКТАМ 331
- 8. ТОВАРНЫЕ ЗНАКИ И АВТОРСКИЕ ПРАВА ДЛЯ УЧЕНЫХ, РАБОТАЮЩИХ В ГОСУДАРСТВЕННЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ 332
 - 8.1. Авторское право 332
 - 8.2. Торговые марки 333
- 9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 334
- Литература и примечания 334

ГЛАВА

23

Передача технологий

JACK SPIEGEL

- 1. ЧТО ТАКОЕ ПЕРЕДАЧА ТЕХНОЛОГИЙ? 338
- 2. ПАТЕНТ КАК ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ 339
- 3. ЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПАТЕНТОВ 340
 - 3.1. Различные результаты исследований 340
 - 3.2. Продвижение продукта в частном секторе промышленности 340
 - 3.3. Взаимодействие с изобретателями 341
- 4. ИСТОРИЯ ПАТЕНТОВ 341
- 5. РАЗДЕЛ 35 КОДЕКСА США, СТАТЬЯ 101: КОНЦЕПЦИИ НОВИЗНЫ И ПОЛЕЗНОСТИ 342
 - 5.1. Доказанная полезность 343
 - 5.2. Существенная полезность 343
 - 5.3. Конкретная полезность 344
- 6. РАЗДЕЛ 35 КОДЕКСА США, СТАТЬЯ 102: КОНЦЕПЦИЯ НОВИЗНЫ 344
 - 6.1. Раздел 35 Кодекса США, подстатья 102(b) 345
 - 6.2. Раздел 35 Кодекса США, подстатья 102(c) 345

6.3. Раздел 35 Кодекса США, подстатья 102(d)	345
6.4. Раздел 35 Кодекса США, подстатья 102(f)	345
6.5. Дата изобретения / внедрения в практику	346
6.6. Раздел 35 Кодекса США, подстатья 102(a)	346
6.7. Раздел 35 Кодекса США, подстатья 102(e)	347
6.8. Подстатьи 102(a) и 102(e) имеют отношение к конфликту интересов, а не к заявкам	347
6.9. Раздел 35 Кодекса США, подстатья 102(g) и разрешение противоречий	347
7. РАЗДЕЛ 35 КОДЕКСА США, СТАТЬЯ 103: КОНЦЕПЦИЯ ОЧЕВИДНОСТИ	348
8. ТРЕБУЕТСЯ БОЛЬШЕ, ЧТОБЫ УСТАНОВИТЬ «QUI PRO QUO» («ОДНО ВМЕСТО ДРУГОГО»)	350
9. РАЗДЕЛ 35 КОДЕКСА США, СТАТЬЯ 112 И НЕОБХОДИМОСТЬ ИНФОРМИРОВАНИЯ	350
9.1. Первый параграф статьи 112	350
9.2. Второй параграф статьи 112	352
10. ПРОЦЕДУРЫ РАССМОТРЕНИЯ ПАТЕНТНОГО ЗАЯВЛЕНИЯ В ПАТЕНТНОМ ВЕДОМСТВЕ США	352
11. ПОЛУЧЕНИЕ ЗАРУБЕЖНЫХ ПАТЕНТОВ	353
11.1. Парижская конвенция	354
11.2. Договор о патентном сотрудничестве	354
11.3. Европейская патентная конвенция	354
12. ПУТЬ NIN К РЕГИСТРАЦИИ ПАТЕНТНОГО ЗАЯВЛЕНИЯ	354
13. ПРОЦЕСС ЛИЦЕНЗИРОВАНИЯ В NIN	356
13.1. Гибкость, обеспечиваемая лицензиями	356
13.2. NIN: лицензионная политика	357
14. ДРУГИЕ ФУНКЦИИ ОТТ	357
15. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	358
Благодарности	358
Литература	358

ГЛАВА

24**Написание протокола**

ROBERT B. NUSSENBLATT

1. ВИДЫ ПРОТОКОЛОВ	359
2. НАПИСАНИЕ ПРОТОКОЛА	360
3. ЧТО ПРОИЗОЙДЕТ С ВАШИМ ПРОТОКОЛОМ?	360
4. ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ПРОТОКОЛА	360
4.1. Резюме	361
4.2. Введение	361
4.3. Цели	361
4.4. Дизайн исследования и методы	361
4.5. Критерии включения и исключения	361
4.6. Женщины, дети и представители меньшинств	361
4.7. Наблюдение за участниками исследования и критерии выбывания субъектов из исследования	361

4.8. Компенсация	363
4.9. Согласие участника и его законных представителей с протоколом	363
4.10. Согласие ребенка	364
Литература	364

ГЛАВА

25**Оценка бюджета протокола**

MARGARET A. MATULA

1. ВВЕДЕНИЕ	365
2. ТРЕБУЕМЫЕ РЕСУРСЫ	365
2.1. Продолжительность	365
2.2. Участники исследования	366
2.3. Скрининг	366
2.4. Клиническое наблюдение	367
2.5. Лабораторные исследования	367
2.6. Испытываемый продукт	368
2.7. Токсичность	368
2.8. Данные	368
2.9. Мониторинг	369
2.10. Транспортные расходы	369
2.11. Персонал	369
2.12. Оборудование и расходные материалы	370
2.13. Регулирующие документы	370
2.14. Субподрядчики	370
2.15. Непрямые расходы	370
3. СОСТАВЛЕНИЕ БЮДЖЕТА ПРОТОКОЛА	370
4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	374

ГЛАВА

26**Работа с данными в клинических исследованиях: общие принципы и руководство по источникам информации**

STEPHEN J. ROSENFELD

1. ВВЕДЕНИЕ	375
2. РАЗМЕРНОСТЬ ДАННЫХ	375
2.1. Данные как суррогатное измерение	375
2.2. Данные как объективная регистрация результатов исследования	376
2.3. Данные как «моментальный снимок» результата во времени	376
3. ТИПЫ ДАННЫХ	377

- 4. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ 377
- 5. ДОКУМЕНТЫ ПО ГОСУДАРСТВЕННОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ РАБОТЫ С ДАННЫМИ 378
 - 5.1. Закон об ответственности и доступности данных о страховании здоровья граждан (HIPAA) 379
 - 5.2. Раздел 21 Свода федеральных нормативных актов, статья 11: свод правил FDA об электронных записях 381
 - 5.3. Рекомендации Международной конференции по гармонизации 382
- 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 383
 - Литература 383

ГЛАВА

27

Получение финансирования, в котором Вы нуждаетесь для поддержки своего исследования: процедура экспертной оценки Национальным институтом здравоохранения

OLIVIA T. BARTLETT, ELLIOT POSTOW

- 1. НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 386
 - 1.1. Цели и структура NIH 386
 - 1.2. Ответственность работников NIH 387
 - 1.3. Виды поддержки внешних исследований в NIH 388
- 2. ПРОЦЕДУРА ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ ГРАНТОВ В NIH 391
 - 2.1. Система двойного рецензирования NIH 392
 - 2.2. «Циклы» рассмотрения в NIH 392
 - 2.3. Распределение заявок по экспертным группам и возможным финансирующим институтам 392
 - 2.4. Каким образом отбираются члены экспертных групп? 393
 - 2.5. Как проходит рецензирование? 394
 - 2.6. Критерии экспертизы заявки для получения гранта на исследовательский проект 394
 - 2.7. Опасные материалы и методы исследования 396
 - 2.8. Совместное использование данных исследования 396
 - 2.9. Политика общего использования биологических моделей в NIH 396
 - 2.10. Экспертиза заявок для получения гранта на исследовательский проект от начинающих исследователей 396
 - 2.11. Исследование с участием людей 397
 - 2.12. Исследования с участием позвоночных животных 398

- 2.13. Упрощенные процедуры экспертизы 398
- 2.14. Оценка достоинств заявки: приоритетный балл и процентиля 399
- 2.15. Возможные действия научной экспертной группы 399
- 2.16. Итоговое заключение: как узнать, что рецензенты думают о Вашей заявке 399
- 2.17. Рассмотрение национальными консультативными советами или комитетами 400
- 2.18. На основании чего принимается решение о том, какие заявки получают грант? 400
- 2.19. Конфиденциальность и конфликт интересов 400
- 3. СОВЕТЫ ПО ПОДГОТОВКЕ ЗАЯВКИ НА ГРАНТ 401
 - 3.1. Планирование заявки 401
 - 3.2. Уделите достаточное количество времени на подготовку заявки 401
 - 3.3. Попросите о помощи в подготовке заявки 401
 - 3.4. Внимательно следуйте инструкциям 402
 - 3.5. Отправляйте полную и тщательно подготовленную заявку 402
 - 3.6. Повторная подача заявки 402
 - 3.7. Основные «да» и «нет» 402
 - 3.8. Советы и предложения по подготовке каждой части заявки 402
 - 3.9. Другие важные разделы заявки 408
 - 3.10. Пересмотр отклоненных заявок 410
- 4. ГРАНТОВЫЕ ПРОГРАММЫ NIH ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ИХ КАРЬЕРЫ 411
 - 4.1. Премии за развитие личной карьеры («K») 411
 - 4.2. Премии за развитие карьеры под контролем наставника 412
 - 4.3. Премии за карьерный рост 412
 - 4.4. Премии независимым ученым 413
 - 4.5. Премия исследователям, находящимся на середине карьеры в области исследований, ориентированных на пациента 414
 - 4.6. Заявка на грант для изучения или разработки (R21) 414
 - 4.7. Заявки на малый исследовательский грант (R03) 415
- 5. ДРУГИЕ ПРОГРАММЫ NIH ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ 415
 - 5.1. Программа погашения кредита 415
 - 5.2. Дополнительная поддержка исследования для содействия разнообразию исследований в области здравоохранения 415
 - 5.3. Дополнительная поддержка исследования, поощряющая возвращение в биомедицинские и поведенческие исследования 416
- 6. НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ИНИЦИАТИВЫ В NIH 417
 - 6.1. Перспективы по развитию биомедицинских исследований NIH 417

- 6.2. Выбор нескольких руководителей / главных исследователей проектов 418
- 6.3. Пилотные исследования по сокращению цикла рецензирования 418
- 7. КАК ОСТАВАТЬСЯ В КУРСЕ СИСТЕМЫ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ NIH 419
 - 7.1. Веб-сайт NIH 419
 - 7.2. Домашние страницы подразделений NIH 419
 - 7.3. Домашняя страница Центра научной экспертизы (CSR) 419

ГЛАВА

28

Клинические исследования: точка зрения производителей компаний

DENISE T. RESNIK

- 1. КОМПОНЕНТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ 420
 - 1.1. Традиционные фармацевтические компании 420
 - 1.2. Биотехнологические компании 422
 - 1.3. Биофармацевтические компании 424
 - 1.4. Компании, занимающиеся медицинским оборудованием 424
- 2. ПРОБЛЕМЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОМЫШЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 425
 - 2.1. Испытания на добровольцах после утверждения нового препарата 425
 - 2.2. Нормативные вопросы 428

- 2.3. Финансовое давление 429
- 3. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ КОМПАНИЙ 431
 - 3.1. Возможности сотрудничества государственных и частных организаций 432
- 4. РЕЗЮМЕ 432
 - Литература 432

ГЛАВА

29

Проект «Геном человека», геномика и клинические исследования

- 1. ВВЕДЕНИЕ 434
- 2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ 435
- 3. ВЫДЕЛЕНИЕ СЛОЖНЫХ ПРИЗНАКОВ 436
- 4. ВЗЯТИЕ ОБРАЗЦОВ И ПОЛУЧЕНИЕ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ 437
- 5. ПОДХОД К ГЕНОТИПИРОВАНИЮ 440
- 6. АНАЛИЗ СЦЕПЛЕНИЯ (ПАРАМЕТРИЧЕСКИЙ) 441
- 7. НЕПАРАМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ 443
- 8. НАРУШЕНИЕ РАВНОВЕСИЯ СВЯЗЕЙ И СЦЕПЛЕНИЯ 444
- 9. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНОВ 447
- 10. ИНТЕГРАЦИЯ ГЕНЕТИКИ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ 448
 - 10.1. Генетическое тестирование 448
 - 10.2. Лечение 449
- 11. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 450
 - Дополнительные источники литературы 450
 - Литература 451