

**УДК 614.253:001.5:61**

## **ЭТИЧЕСКИЕ ГАРАНТИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ**

**Седова Н.Н.**

Клинические испытания лекарственных средств – тема хорошо известная и широко обсуждаемая. При этом сложилась странная практика – фармакологические и терапевтические проблемы таких испытаний составляют отдельный комплекс вопросов, а этико-правовые – отдельный. Имеющиеся многочисленные публикации четко разделяются поэтому на две группы – о содержании испытаний и эффективности испытанных препаратов, и о форме проведения исследования, конфликтах интересов, правах пациентов и исследователей. Мы полагаем, что именно такая дифференциация до сих пор не позволила однозначно решить целый ряд принципиальных проблем проведения КИ, и намерены показать, что этико-правовые параметры проведения КИ непосредственно связаны с их доказательностью и достоверностью. Истина и норма здесь коррелируют друг с другом, вопреки старому философскому убеждению об их принципиально различной природе. Видимо, подобные идеологические стереотипы мешают правильно интерпретировать роль норм и законов в достижении истины в научных медицинских исследованиях. По разным оценкам, в 2006 году рынок клинических испытаний в России составил 150 млн. долларов. И хотя это пока только 1,5% от мирового объема (10 млрд долларов), охват исследовательской работы велик: в испытания вовлечено 799 лечебно-профилактических учреждений в 80 субъектах федерации. В 2006 году Россия приняла участие в 324 международных испытаниях лекарств, «довела до клиники» 108 препаратов местного происхождения и проверила на биоэквивалентность (соответствие оригинальному препарату) еще 76. В испытаниях приняли участие более 50 тысяч российских граждан. Однако при этом российский рынок отличается

неразвитостью и хаотичностью. У нас пока не сложилась отечественная школа клинических исследователей, а нормы и правила, которыми отечественные ученые руководствуются при проведении клинических испытаний, практически, целиком заимствованы. С одной стороны это хорошо – мы в русле международных требований. С другой стороны – надо бы и отечественную специфику учитывать.

Какие же проблемы этико-правового характера могут поставить под сомнение истинность полученных в ходе КИ данных?

Прежде всего, обозначим круг социальных субъектов, заинтересованных в проведении КИ или задействованных в них. Это

1. Иностраные, а теперь и отечественные фирмы и компании, работающие на российском рынке лекарств и медицинской техники.
2. Исследовательские организации и отдельные исследователи, которые сотрудничают с этими компаниями
3. Общественность, представленная этическими комитетами и комитетами защиты прав потребителей.
4. Законодательная и исполнительная власть в лице тех учреждений и отдельных чиновников, которые контролируют взаимоотношения в сфере медицины и здравоохранения, государственные органы здравоохранения.
5. Испытуемые и пациенты.

Типичными ошибками в проведении КИ являются следующие:

- несоответствующий объективным возможностям проведения исследования его дизайн и программа (или их изменение в ходе исследования)
- конфликт интересов при разрешении исследования
- неудачный выбор исследовательской базы
- ошибочный выбор исследователя
- ошибки в подборе испытуемых
- фальсификация и фабрикация результатов

А теперь посмотрим, кто из заинтересованных сторон и почему совершает эти ошибки. Мы рассмотрим их на примере ситуации с клиническими испытаниями вакцины Приорикс Тетра на базе железнодорожной поликлиники г. Волгограда в 2005 – 2006 гг. Поскольку этот случай широко известен, нет смысла его пересказывать.<sup>1</sup> Мы проиллюстрируем указанные ошибки на материале конкретной ситуации и посмотрим, как именно этические нарушения сказываются на доказательности данных, получаемых в КИ.

1. Фирма-спонсор, с целью повысить чистоту проведения и достоверность полученных результатов, делает дизайн исследования настолько сложным, настолько бюрократизируют его процедуры, что их выполнение становится просто невозможным. Но исследовательская группа, заинтересованная в получении заказа на исследования, может проигнорировать это обстоятельство. Так, в дизайне исследования вакцины Приорикс Тетра содержалось требование отбора в исследования только здоровых детей, в том числе детей, у которых не фиксировалась при рождении невропатология (?). Этот дизайн был принят исследователями, несмотря на то, что, как отмечал неоднократно один из менеджеров исследования профессор И.Смоленов, таких детей у нас, практически, нет.<sup>2</sup> Правда, он делал из этого вывод, что небольшие патологии, которые «ставят всем новорожденным» можно игнорировать. Но такое игнорирование, во-первых, противоречит Закону РФ об иммунопрофилактике, а во-вторых, противоречит дизайну исследования.

Вопрос: почему указанное требование было проигнорировано?

Ответ: в силу материальной заинтересованности исследователей.

Вывод: нарушение исследовательской этики и существующего Закона РФ а) повышает риски для испытуемых и б) снижает достоверность

---

<sup>1</sup> Подробно этот случай осуждался на сайте <http://www.bioethics.ru>.

<sup>2</sup> Михайлова Н.А., Смоленов И.В. Этические вопросы клинического исследования вакцин //ж. «Качественная клиническая практика», 2005, №3.

полученных данных (они получены не на том материале, который указан в программе исследования).

2. Предполагается, что разрешение на исследование дает независимый этический комитет. Такой комитет был создан при федеральном органе контроля качества лекарственных средств приказом № 57 министра Зурабова от 02.08.2004 г. В составе комитета входили известные медики. Представителей общественности двое – один юрист и одна журналистка. В 27.06.2007 году издается Приказ министра МЗ и СР РФ «О комитете по этике», на основании которого руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Н.В.Юргель издает 17.08.2007 Приказ № 2314 – Пр/07 «О комитете по этике». На сей раз в состав комитета входят 36 человек, из них двое не являются медиками, хотя один работает юристом в медицинском учреждении. Все представляют один регион – г.Москву. Иностранцев нет, хотя комитет федерального назначения. В основном, те же лица, что и в первом составе. Обсуждение правомерности создания подобного комитета – специальный вопрос. Разумеется, он необходим, но является ли в таком составе независимым?

Теоретически, ни один из членов комитета не должен иметь никаких личных или рабочих отношений с заказчиками или исполнителями исследования. В противном случае возникает конфликт интересов, который необходимо разрешить до начала исследования.

Практически это невозможно, поскольку все эти известные люди ведут активную исследовательскую деятельность, являются организаторами здравоохранения и имеют непосредственное отношение к проводимым в нашей стране исследованиям. Пусть так. Но в рассматриваемом нами случае один из членов первого комитета являлся мужем одной из исполнителей данного исследования. Можно ли считать его мнение независимым?

Кроме того, в связи с большим объемом работы, указанный комитет проводит, фактически, экспертизу представляемых документов, его члены не

знакомятся лично ни с исследователем, ни с исследовательской базой. Они опираются в получении этих сведений на локальный этический комитет. В нашем случае заключение этого комитета в документах на разрешение исследования было, но не было самого комитета. Кстати, это одна из разновидностей фальсификаций данных в КИ – создание «карманного» этического комитета исключительно под конкретное исследование. Он может существовать всего один день, или того меньше. Нужно просто утвердить протокол экспертизы, а потом – самораспуститься. Таким образом, ответственности за разрешение исследования с заведомо высоким риском для испытуемых, фактически, никто не несет .

Вопрос: Можно ли избежать конфликта интересов при разрешении КИ?

Ответ: Можно, если параметры этической экспертизы будут определены юридически.

Вывод: Сейчас при проведении этической экспертизы КИ мы полагаемся только на добросовестность экспертов и их неукоснительное следование нормам международных документов. Практика показывает, что этого недостаточно. В результате разрешаются испытания с повышенным риском.

Необходимо законодательно закрепить права и обязанности субъектов этической экспертизы, которые сегодня дискретно представлены и в «Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан», и в законе «Об обращении лекарственных средств», и в административном регламенте Росздравнадзора по контролю над испытаниями. Строго говоря, этическая экспертиза – это дело не Росздравнадзора и даже не Минздравсоцразвития. Это задача более широкая и решать ее надо на более высоком уровне, а именно - законодательном.

3. Выбор исследовательской базы в каждом конкретном испытании – это принципиальный момент. Но мотивы такого выбора – большая загадка. Вот, например, почему в нашем случае для испытания вакцины было выбрано лечебное учреждение, которое не имеет лицензии на проведение

иммунопрофилактики? Да потому, что менеджер фирмы, организовавший исследование, когда-то там работал, и захотел помочь своим старым друзьям. Здесь опять нарушение принципа независимости исследователя, здесь опять возможен конфликт интересов. Он и произошел. Выбор исследовательского центра происходил также на основе документов, представленных менеджером. Конечно, подбор менеджеров – это дело компании и отношения к этике или доказательности КИ не имеет. Но возникает вопрос: а как еще могут фирмы находить исследовательские базы? Ответ может быть один: реестр существующих лечебно-профилактических и научно-исследовательских учреждений должен быть доступен заинтересованным партнерам, причем, там должны содержаться сведения о соответствии данного учреждения существующим международным требованиям к проведению КИ. Фактически, в России до сих пор не существует единой информационной базы, где содержались бы сведения о статусе лечебного или научно-исследовательского учреждения в плане соответствия его международным требованиям к проведению клинических испытаний. Затянувшиеся процессы с аккредитацией этих учреждений, а затем с отменой аккредитации положения явно не улучшили. Отсутствуют объективные критерии, исходя из которых, фирма-спонсор может осуществить обоснованный выбор.

4. Выбор исследователя осуществляется, примерно, так же как и выбор исследовательской базы. Собственно, принципы здесь одни и те же. В нашем случае был выбран исследователь, который не имел опыта вакцинации детей, что весьма удивительно. Надо отдать должное этическому комитету, он запросил дополнительную информацию, подтверждающую квалификацию исследователя. И получил ее – опять же в виде документа, в который были вписаны все те требования, которым исследователь должен был отвечать. Личного знакомства с исследователем не было, проверки на месте – тоже. Здесь опять имел место дружеский протекционизм со стороны менеджера компании, но этот факт никто не проверял. Надо сказать, что ситуация с

выбором исследователя довольно типична. Наши коллеги из Саратовского медуниверситета Ю.Г.Шварц и Е.А.Наумова в своей статье «Искажение первичного материала в клинических исследованиях» (МЖМП, 2007, №2) отмечают ситуацию, когда «руководители исследовательских центров...вынуждены привлекать к работе в КИ совсем молодых и менее квалифицированных специалистов, что повысило риск неумышленных и умышленных ошибок».

Вопрос: каким образом можно избежать ошибки в выборе исследователя для КИ?

Ответ: необходимо сотрудничество с местными органами здравоохранения, которые имеют полную информацию и об исследовательских базах, и об исследователях.

Вывод: информация местных органов здравоохранения и консультация с ними по поводу проводимых на вверенной им территории КИ в настоящее время зависит только от моральной позиции заказчика исследования и исследовательского коллектива. Необходимо административно или юридически закрепить принципы взаимодействия исследовательских групп с теми, кто отвечает за здоровье населения на данной территории. Это, одновременно, позволит заказчикам исследований избежать ошибок в выборе исследовательского коллектива и оградить себя от возможной подтасовки данных на исследователей, а именно такая подтасовка имело место в волгоградской истории.

5. Ошибки в подборе испытуемых связаны также с нарушением этических и правовых норм, а результат – недостоверные научные данные, полученные в исследовании. В нашем случае детей в испытание отбирали методом телефонных звонков знакомым педиатрам. Более того, их вводили в заблуждение, указав, что прививки проводятся в рамках...гуманитарной помощи. Об испытаниях никому сказано не было. Использовалось чрезмерное вовлечение в клинические исследования (Emanuel E.J., 2005) – родителям рекламировали вакцину как а)зарегистрированную, б)

исключительно эффективную, в)бесплатную (?), г) бесплатно доставляли на прививку и обратно. Таким образом, набор был совершенно ничем не обоснован и требования дизайна исследования соблюдены не были. Кроме того, в информированном согласии, которое подписывали родители, не содержалось сведений о квалификации исследователя, не уточнялось, к какому врачу надо обращаться в случае осложнений, не указывалось, в какой фирме и на какую сумму застрахованы дети, как может быть получена компенсация при наступлении страхового случая. Мониторинг исследования мог бы выявить эти ошибки, но он должен был проводиться локальным этическим комитетом, которого не существовало.

Вопрос: можно ли было получить достоверные данные о действии вакцины при таком подборе испытуемых.

Ответ: нельзя.

Вывод: этические нарушения при вовлечении испытуемых в КИ ведут к получению недостоверных данных. У нас отсутствует система контроля за процессом испытаний, мы полагаемся только на моральную ответственность ученых, но бессильны перед безответственностью.

6. Все приведенные примеры организации КИ можно свести к одному: имела место фабрикация и фальсификация научных данных. Напомним, что фабрикация – это любое улучшение данных исследования, их записей и отчетов (выдумывание результатов, подделка записей, сообщение искаженных данных), фальсификация – это манипулирование исследовательским материалом, оборудованием, процессами, исключение данных или результатов таким образом, что действительный результат не отражается точно в отчете.<sup>3</sup> Таким образом, получается, что несоблюдение этических норм исследования делает его результаты недостоверными. Неправильная стратегия фирмы-спонсора, отсутствие контакта с местными органами здравоохранения, моральная нечистоплотность исследователей – все это имело место в приведенном нами примере испытаний вакцины

---

<sup>3</sup> ([http://www.ostp.gov/html/001207\\_3.html#\\_fin4](http://www.ostp.gov/html/001207_3.html#_fin4)).

Приорикс Тетра в Волгограде. Обнаружить фальсификацию исследования удалось только в результате появившегося осложнения у одной из маленьких пациенток. И здесь возникает очень серьезная проблема, типичная для всех клинических испытаний.

С одной стороны, испытания затем и проводятся, чтобы обнаружить как позитивные, так и негативные эффекты препарата. Риск заложен изначально. С другой стороны, нанесение вреда испытуемым, особенно, если это дети, вызывает бурную реакцию в обществе, что также понятно. Возможно, поэтому так редко можно встретить публикации об отрицательных результатах исследований в научной литературе. В западных странах уже давно ставится вопрос о введении нормы, обязывающей исследователей публиковать отрицательные результаты. У нас пока этот вопрос также ни административно, ни юридически не решен. Более того, в нашем случае и исследователи, и те, кто разрешал исследование пытались доказать, что осложнения после вакцинации у маленькой пациентки таковыми не являются, что с испытаниями они никак не связаны. Таким образом, спонсоров исследования лишали возможности получить объективные данные, их снабжали только положительными результатами. Этично ли поступать так по отношению к уважаемой фирме, которая вложила столько труда в разработку и исследование препарата?

Все сказанное позволяет сделать один вывод:

**Медицина, основанная на доказательствах, предполагает, что эти доказательства получены честным путем, а не сфабрикованы или сфальсифицированы.**

Каким образом можно исключить или хотя бы уменьшить негативные научные и чисто человеческие последствия нарушения исследовательской этики в клинических испытаниях?

Сейчас, как стало известно из публикаций в СМИ (Первой об этом сообщала газета «КОММЕРСАНТЪ» № 113(3689) ОТ 02.07.2007. Минздравсоцразвития и Росздравнадзор подготовили проект поправок к

закону «Об обращении лекарственных средств», который регулирует проведение клинических испытаний новых лекарств. Документ, устанавливающий дополнительные административные проверки хода испытаний, по мнению авторов, сделает их более безопасными для российских пациентов. Регулировать проведение клинических исследований в медицинских ведомствах предлагается двумя новыми документами— поправками в закон «Об обращении лекарственных средств» и административным регламентом Росздравнадзора по контролю над испытаниями. Мы не считаем такой подход эффективным по следующим основаниям.

1. Клинические исследования не ограничиваются испытанием лекарственных средств. Академик Ю.Д.Белусов в своем руководстве «Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств ( М., Изд-во ОКИ, 2000) дал полный перечень различных видов исследований с привлечением людей, не будем повторяться. Скажем только, что вносимые в существующие законы и документы изменения не коснутся приборов, медицинской техники, средств по уходу, методов лечения, наконец. По ним нужно будет вносить дополнительные изменения.

2. Клинические исследования и клинические испытания, несмотря на то, что мы употребляли эти термины как синонимы, достаточно четко различаются. И если мы говорим, что необходимо совершенствовать этико-правовую базу клинических испытаний с участием человека, то это не значит, что не нужно совершенствовать ее и для неконтролируемых и контролируемых наблюдательных исследований, и для экспериментов на животных и биоматериалах, даже компьютерное моделирование имеет этические и юридические пределы использования. Здесь можно говорить уже не о биомедицинской, а в широком смысле о научной этике, но кто возьмет на себя смелость провести грань между ними?

3. Существует большая область клинических исследований, по поводу этической регламентации которой нет отчетливых рекомендаций в

международных документах. Это так называемые инициативные исследования, в подавляющем большинстве – диссертационные работы. Только несколько вузов в стране проводят этическую экспертизу диссертаций при утверждении темы и при рекомендации к защите. Единые требования не отработаны, да и кто их будет разрабатывать – Минздравсоцразвитие или ВАК?

4. У нас очень мало думают и еще меньше делают для охраны прав самих исследователей. Вопросы страхования рисков в клинических исследованиях до сих пор не решены, причем это, как и многое другое, выходит далеко за рамки закона «О лекарственных средствах» и находится явно вне компетенции Росздравнадзора. Поэтому решить проблему усилиями только Минздравсоцразвития невозможно.

Наше предложение заключается в следующем. Необходимо ускорить разработку отдельного закона Российской Федерации «О биомедицинских исследованиях». Сейчас проект этого закона уже обсуждается, но предложенный вариант далек от совершенства. В закон отдельными статьями необходимо включить регламентацию проведения всех видов исследований, включая нанотехнологические, по поводу которых у нас вообще правовой базы нет. Отдельно прописать право на проведение этической экспертизы – у нас сейчас этим может заниматься, практически, любой человек. Отдельно указать правовые рамки, в которых может действовать спонсор, исследователь, административные органы здравоохранения. Отдельно зафиксировать права и обязанности испытуемых. Специальный раздел (не статью, а раздел закона!) следует посвятить исследованиям с участием детей. Только такой принципиальный подход, а не «латание этико-правовых дыр» поможет решить проблему.

