

## ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНИЦИАТИВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**В. Л. Аджиенко**

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, восстановительной терапии и курортологии ФУВ ВолГМУ*

По авторефератам диссертационных работ, защищенных в 2001-2006 годах, рассмотрены результаты 71 выполненного в России инициативного клинического исследования. В эти исследования были включены 15104 испытуемых. В 2005 году Региональным этическим комитетом при Волгоградском научном центре РАМН на этапе планирования исследований было вынесено 62 решения, требующих внесения изменений в документацию по исследованиям. Из них 23 замечания касались ссылок на нормативно-правовую базу, регламентирующую проведение клинических исследований; 16 – обоснования включения в исследования представителей незащищенных групп; 19 – информированного согласия; 4 – адекватности ресурсов для выполнения исследования.

*Ключевые слова:* инициативные клинические исследования; этика.

## ETHICAL ASPECTS OF INITIATIVE CLINICAL TRIALS

**V. L. Adzhiyenko**

*Abstract.* 71 investigator-initiated clinical trials conducted in Russia from 2001 to 2006 were reviewed. These trials involved 15,104 participants. In 2005 the Independent Ethics Committee of the Volgograd Research Center under Russian Academy for Medical Sciences made 62 decisions about modifications required prior to approval of proposed investigator-initiated clinical trials. 23 modifications concerned applicable regulatory requirement references in trials documents, 16 – reasoning for enrollment of vulnerable subjects, 19 – informed consent, 4 –adequate facilities to conduct the trial properly and safely.

*Key words:* initiative clinical trials, ethics.

Существенная часть клинических исследований (КИ) лекарственных средств (ЛС) выполняется без прямого участия фармацевтических фирм, так на наиболее развитом исследовательском рынке США спонсируются фармацевтической индустрией до 70 % КИ [1], остальные же КИ проводятся за счет других спонсоров: государства, фондов, общественных организаций и университетов [4, 6, 9]. Известны разнообразные негативные влияния конфликта интересов, возникающего при взаимодействии исследовательского сообщества и фармацевтической индустрии, тем не менее, инициативные КИ также подвержены предвзятости при публикации результатов, как и КИ, спонсируемые фармацевтической индустрией [5]. При проведении инициативных КИ ЛС, выполняемых в университетских клиниках, встречаются и нарушения этических норм вследствие недостаточного контроля или его отсутствия со стороны спонсора исследования, которым в данном случае выступает университет [8], особенно при получении информированного согласия пациентов на участие в исследовании. Представляется актуальной оценка масштаба вовлечения испытуемых и использования персональных медицинских данных при проведении в РФ инициативных КИ ЛС, в том числе при подготовке диссертационных работ, как элемента определения степени риска нарушения прав пациентов. Целесообразно проанализировать нарушения этических норм при проведении инициативных

КИ с выявлением типичных и грубых нарушений.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить количественные параметры субъектов инициативных КИ ЛС на примере диссертационных работ по специальности 14.00.25 "Фармакология, клиническая фармакология" и систематизировать нарушения этических норм, выявляемых при планировании диссертационных КИ в медицинском вузе.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучено 109 авторефератов защищенных в диссертационном совете Д 208.008.02 работ по специальности 14.00.25 "Фармакология, клиническая фармакология" за период с 2001 года по 2006 год с определением числа вовлеченных в КИ испытуемых.

Рассмотрены материалы Регионального этического комитета при ГУ "Волгоградский научный центр Российской академии медицинских наук и Администрации Волгоградской области" (Региональный этический комитет) за 2005 год. Систематизированы нарушения этических норм, выявленные на этапе планирования диссертационных КИ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за рассматриваемый период защищено 109 диссертаций, в том числе 19 докторских

диссертаций (из них 4 – по биологическим наукам и 15 – по медицинским наукам) и 90 кандидатских диссертаций (из них 7 – по биологическим наукам и 83 – по медицинским наукам).

Экспериментальный характер носили 38 диссертаций, выполненных без участия пациентов, здоровых добровольцев или использования персональных медицинских данных, в том числе 8 докторских диссертаций (из них 4 – по биологическим наукам и 4 – по медицинским наукам) и 30 кандидатских диссертаций (из них 6 – по биологическим наукам и 24 – по медицинским наукам).

За рассматриваемый период было выполнено 71 клиническое диссертационное исследование с вовлечением в качестве испытуемых пациентов, здоровых добровольцев и использованием персональных медицинских данных, в том числе 11 докторских диссертаций (все по медицинским наукам) и 60 кандидатских диссертаций (из них 1 – по биологическим наукам и 59 – по медицинским наукам). В исследования было включено 15104 испытуемых, в том числе 11097 взрослых пациентов, 2363 пациента детского возраста и 1644 здоровых добровольцев. Также изучалась медицинская документация 25518 пациентов.

Число испытуемых, на которых выполнялась одна докторская диссертация (медиана и интерквартильный размах), составило 471 человек (от 223 до 604 человек), в среднем – 457 человек. Число испытуемых, на которых выполнялась одна кандидатская диссертация (медиана и интерквартильный размах), составило 149 человек (от 100 до 208 человек), в среднем – 177 человек. Если же рассмотреть типичные значения числа испытуемых, вовлеченных и в докторские, и в кандидатские диссертационные клинические исследования, то медиана и интерквартильный размах составили 166 человек (от 103 до 215 человек), среднее арифметическое – 218 человек.

На этапе планирования инициативных КИ, выполняемых в Волгоградском государственном медицинском университете, в 2005 году Региональным этическим комитетом было предъявлено 62 замечания, впоследствии устраненных диссертантами (см. табл.).

Обращает на себя внимание существенная доля замечаний, касающихся получения информированного согласия на участие в КИ – 19 из 62. Причем в 5 случаях исследователь не предполагал получения согласия ребенка, а по 2 исследования форма информированного согласия на этическую экспертизу не была представлена. Формальный подход при информировании потенциальных испытуемых о целях, содержании и безопасности инициативных КИ отмечается и другими авторами [3, 8].

С учетом приведенных выше данных о значительном числе включаемых в инициативные КИ ЛС детей также требуют внимания слу-

чай недостаточного обоснования участия в КИ детей – их выявлено 3 в ходе настоящего анализа.

Таблица

**Замечания Регионального этического комитета к инициативным КИ, планировавшимся в ВолГМУ в 2005 году**

№ п/п	Замечание	Количество замечаний
1.	Не предоставлены ссылки на нормативно-правовую базу, в том числе:	23
1.1.	документы Министерства здравоохранения и социального развития РФ, регламентирующие проведение КИ	16
1.2.	регистрационные сведения и документы на применяемые в КИ методы диагностики и лечения	7
2.	Не соблюдены принципы получения добровольного информированного согласия на участие в КИ, в том числе:	19
2.1.	не предполагается получение согласия ребенка	5
2.2.	нет формы добровольного информированного согласия	2
2.3.	не полная форма добровольного информированного согласия, т. е. не содержит:	12
2.3.1.	сведений о предоставлении компенсации пациенту в случае нанесения ущерба	4
2.3.2.	сведений о страховании риска	4
2.3.3.	указания на конфиденциальность данных и результатов КИ	1
2.3.4.	указания о том, что используемые методы КИ разрешены	1
2.3.5.	информации об исследуемом методе лечения	1
2.3.6.	сведения о выгодах пациента от участия в КИ	1
3.	Требуют обоснования и/или дополнительного этического мониторинга КИ с участием незащищенных групп:	16
3.1.	пожилых людей	8
3.2.	детей	3
3.3.	беременных женщин	2
3.4.	студентов	2
3.5.	инвалидов	1
4.	Не представлено письменное разрешение руководителя лечебно-профилактического учреждения на проведение КИ	4

Всего же было зафиксировано 16 подобных примеров необоснованного включения в КИ представителей незащищенных групп (пожилых людей, детей, беременных женщин, студентов, инвалидов). В основном это были действительно

(24)

слабо аргументированные и не достаточно подкрепленные научными данными обоснования, однако причиной этому было не отсутствие аргументов и данных, как таковых, а недолжное предоставление их в документах по КИ. Казалось бы, это легко устранимое замечание, в то же время низкое качество подготовки протокола исследования само по себе заставляет задуматься об этичности проведения КИ со столь поверхностным подходом к его планированию.

Интереса заслуживает и тот факт, что по 4 КИ не было представлено письменное разрешение руководителя лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) на проведение КИ. Проведенные нами ранее исследования взаимоотношений заинтересованных в проведении КИ ЛС сторон [2] показали, что среди причин, по оценкам врачей препятствующих эффективному проведению КИ, политика администрации ЛПУ занимает второе место после недостаточной оснащенности ЛПУ [1].

Наибольшее же число замечаний (23 из 62) касалось отсутствия в документации по КИ ссылок на нормативно-правовую базу, регламентирующую проведение КИ. Как правило, документация по КИ, получившим такое замечание, содержала и ряд других существенных погрешностей, что дает основания высказать предположение о недостаточной осведомленности исследователя о требованиях национального стандарта РФ "Надлежащая клиническая практика" (GCP) и других регулирующих проведение КИ до-

кументов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный в настоящей работе анализ материалов Регионального этического комитета и результатов выполненных инициативных КИ позволяет сделать выводы о целесообразности повышения внимания к неукоснительному соблюдению этических норм при выполнении диссертационных исследований, необходимости жесткого этического мониторинга инициативных КИ и более качественной подготовки исследователей в этико-правовых вопросах проведения КИ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Аджиенко В. Л.* // Вестн. ВолГМУ. – 2005. – № 4. – С. 32–34.
2. *Петров В. И., Седова Н. Н., Аджиенко В. Л.* // Социология медицины. – 2004. – № 2. – С. 18–21.
3. *Шниткова Е. В., Баклушина Е. К.* // Клинические исследования лекарственных средств: Матер. VI Международ. конф.. – М., 2007. – С. 133–144.
4. *Chalmers I., Rounding C., Lock K.* // BMJ. – 2002. – № 327. – P. 1017–1020.
5. *Chan A. W., Krleza-Jeric K., Schmid I., et al.* // CMAJ. – 2004. – Vol. 171, № 7. – P. 735–740.
6. *Delaney B.* // BMJ. – 2006. – № 332. – P. 1063–1064.
7. *Mello M. M., Clarridge B. R., Studdert D. M.* // N. Engl. J. Med. 2005. – № 352. – P. 2202–2210.
8. *Nakamura T., Yamamoto K., Nagai R., et al.* // Jpn. Heart. J. 2003. – № 44. – P. 235–242.
9. *Rodger A.* // MJA. – 2004. – № 180. – P. 255.