



# ДОКУМЕНТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ МЕЖДУНАРОДНУЮ ПРАКТИКУ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ АССИСТИРУЮЩИХ РОБОТОВ

УДК 615.4:620.1

**Щербак С.Г.**, главный врач, д.м.н., профессор;

**Терешин А.Е.**, заместитель главного врача по реабилитации, к.м.н.;

**Голота А.С.**, начальник научно-методического отдела организации восстановительного лечения и реабилитации, к.м.н.;

**Крассий А.Б.**, специалист научно-методического отдела организации восстановительного лечения и реабилитации, к.м.н.

*Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного административного района», Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, Россия*

## Введение

Использование ассистирующих роботов в реабилитации больных, а именно: в восстановлении их способности к передвижению – сравнительно молодое (ему около 15 лет), но быстро развивающееся направление физиотерапии. В настоящее время мы всё еще находимся в самом начале эпохи робототерапии, поэтому главная задача сейчас состоит в систематическом накоплении и анализе научных фактов.

По данным регистров, американского ClinicalTrials.gov и британского Controlled-trials.com, в настоящее время (апрель, 2010 г.) в мире ведется 13 активных клинических испытаний, например, с применением ассистирующего робота Lokomat фирмы Hocoma (США – 8, Швейцария – 3, Норвегия – 1, Канада – 1) [4, 8, 13]. В тематический круг исследований входят следующие нозологические формы: инсульт (2), неполное повреждение спинного мозга (4), рассеянный склероз (5), болезнь Паркинсона (1), детский церебральный паралич (1).

Процесс организации клинических испытаний, их регистрации и публикации результатов – дело нелегкое. Перед началом работы необходимо сформировать пакет руководящих документов по этому вопросу и тщательно проработать их.

Настоящий обзор выявляет и анализирует круг основополагающих документов, регламентирующих международную практику организации клинических испытаний нефармакологического профиля (в том числе с применением ассистирующих роботов в восстановительной медицине) и публикацию их результатов.

В первом разделе рассматриваются руководящие документы общего характера. Во втором разделе внимание фокусируется на формате протоколов, необходимых для регистрации и публикации материалов клинических испытаний ассистирующих роботов.

## Общие документы, регламентирующие клинические испытания

В июне 1996 г. международная группа экспертов представила Guideline for Good Clinical Practice – «Руководство по добротной клинической практике» (далее – Руководство), которое должно было послужить (и послужило) основой для разработки соответствующих законодательных актов, регламентирующих проведение клинических испытаний лекарственных препаратов в странах Евросоюза, а также Скандинавии, США, Канаде, Японии, Австралии и в организациях, работающих под эгидой ВОЗ [9].

В апреле 2001 г. вышла Директива 2001/20/ЕС Европейского Парламента и Совета Европейского Союза, предписывающая всем странам Евросоюза законодательно оформить положения вышеупомянутого Руководства на национальном уровне. Россия присоединилась к международному сообществу, введя с 1 апреля 2006 г. в действие ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», являющийся документом, текстуально идентичным Руководству.

Следует подчеркнуть, что Руководство и дублирующий его ГОСТ определяют организацию клинических испытаний только в области фармацевтики. Это юридически важное обстоятельство на днях (30 марта 2010 г.) еще раз получило недвусмысленное официальное разъяснение Европейской Комиссии 2010/С 82/01 [6]. В п. 1.2.9 этого документа указывается, что «Директива ЕС 2001/20/ЕС не

применима к медицинским устройствам...». При этом по вопросам, касающимся медицинских устройств, законодатель отсылает к своей директиве 93/42/ЕЕС от 14 июня 1993 г. [5], в которой действительно детально регламентируются вопросы, связанные с производством, маркировкой, продажей и использованием медицинских устройств, но ничего не говорится о клинических испытаниях с применением этих аппаратов.

В то же время еще с конца 1970-х гг. другая группа международных экспертов разрабатывала аналогичную концепцию регулирования порядка клинических испытаний всех видов, а не только в сфере фармацевтики. В том же 1996 г. эта группа представила свой проект документа Consolidated Standards of Reporting Trials Statement – «Заявление по Объединенным Стандартам Отчетов об Испытаниях» (далее – Стандарты). В 2001 г. вышла вторая редакция этого документа, а совсем недавно, 24 марта 2010 г., новая, третья по счету редакция [11] и подробный комментарий к ней [3].

Детальный ответ на вопрос, почему фармацевтическая отрасль выделила свои клинические испытания в отдельный сектор, выходит за пределы данного обзора, однако одно обстоятельство очевидно. Достаточно беглого взгляда на базовые схемы протоколов Руководства и Стандартов. Клинические испытания по Стандартам требуют официальной регистрации протокола до начала испытаний, точнее, даже до начала записи пациентов для участия в испытании [10], что, по мнению разработчиков, не позволяет скрывать отрицательные и нулевые результаты исследований. Кроме того, требование открытия текущего движения пациентов в экспериментальной и контрольной группах [11, р. 3] не даст манипулировать статистическим материалом, например, просто так опустить т.н. «выскакивающие» данные. О том, что манипуляции в ходе испытаний – дело обычное, свидетельствует упоминаемый в Стандартах [3, р. 10.] метаанализ большого международного коллектива авторов, пришедших к выводу, что ни в одном (!) из 150 опубликованных отчетов о клинических испытаниях, проанализированных в метаанализе, не были упомянуты отклонения от исходного протокола, не говоря уже об объяснениях этого [12].

Формат Стандартов получил широкую поддержку международного медицинского сообщества. Более 400 научно-медицинских журналов, среди которых такие авторитетные издания как *Journal of the American Medical Association*, *New England Journal of Medicine*, *Annals of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *Lancet*, связывают возможность публикации в них с выполнением исследования в соответствии с рекомендациями Стандартов. Более того, сама регистрация на международных сайтах учета клинических испытаний также рекомендуется в формате Стандартов. Этого требуют, например, авторитетный американский регистр ClinicalTrials.gov [2] службы Национального института здоровья США (National Institutes of Health), штаб-квартира в г. Батесда, штат Мэриленд, являющегося агентством Департамента здоровья и гуманитарных служб США (US Department of Health and Human Services) или европейский регистр Controlled-trials.com [4], со штаб-квартирой в Лондоне.

## Сравнительная характеристика основных протоколов

В начале определимся с самим термином «протокол», который далее будет употребляться в данном обзоре. Ру-

ководство употребляет этот термин в таком смысле: Протокол – это документ, описывающий следующие параметры испытания: цель (и), дизайн, методологию, статистику, организацию клинического испытания [9, п. 1.44].

Для полной ясности обратим также внимание читателя на два следующих фундаментальных различия между Стандартами и Руководством:

1. Стандарты структурирует только формат публикации отчета об испытании. В нем ничего не говорится о таких «внутренних» документах испытания как, например, «брошюра исследователя». В то время как Руководство регламентирует все стадии испытания и все документы.

2. Стандарты требуют обязательной регистрации испытания на общедоступном официальном международном сайте в вышеупомянутом формате будущей публикации до фактического начала испытания. Более того, считается, что процедура предварительной регистрации испытания может улучшить его дизайн и, соответственно, научную достоверность будущих результатов, т.к. в процессе регистрации эксперты регистра могут указать на слабые места в организации планируемого испытания. Руководство эти вопросы не затрагивает, а возможность публикации результатов рассматривает в контек-

сте специального соглашения между исследователем и спонсором.

Содержание протокола Стандартов, несмотря на его высокую степень детализации, носит обобщенный характер. На практике его рекомендуется адаптировать к особенностям данного клинического испытания. В частности, при исследовании сравнительной эффективности различных методов аппаратного лечения имеется специальная модификация общего протокола Стандартов, опубликованная в 2008 г. [7].

#### Заключение

Представленный обзор наглядно демонстрирует, что законодательная база, на данный момент регламентирующая проведение клинических испытаний, существует только для фармацевтического сегмента. В связи с этим рекомендуется испытания нефармацевтического характера пока оформлять применительно к требованиям Руководства [1], в России это упоминавшийся выше ГОСТ Р 52379-2005.

Регистрировать же и публиковать результаты испытаний независимо от их вида надо уже по версии Стандартов, так как с этим сопряжена возможность напечатать отчет в одном из престижных международных изданий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bollafragada S.S., Norrie J.D., Norman J.E. Review of new regulations for the conduct of clinical trials of investigational medicinal products // BJOG. 2007. Vol. 114, No 8. P. 917–921.
2. ClinicalTrials.gov : The Official Site / URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/home> (дата обращения: 13.04.2010).
3. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials / Moher D. et al. // J Clin Epidemiol. 2010. Vol. 63. March 2010. Published ahead of print. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.004. 37 p. PDF. URL: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/overview0/> (дата обращения: 12.04.2010).
4. Controlled-trials.com / The Controlled Trials Official Site. URL: <http://www.controlled-trials.com/> (дата обращения: 13.04.2010).
5. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices // Official Journal L 169. 1993, 12 July. P. 0001 – 0043. doi 31993L0042. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0042:EN:HTML> (дата обращения: 13.04.2010).
6. Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial ... (CT-1). 2010/C 82/01. 2010, 30 March / EUROPEAN COMMISSION // Official J Eur Union. 2010. 19 p. PDF. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2010:082:0001:0019:en:PDF> (дата обращения: 11.04.2010).
7. Extending the CONSORT Statement to Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatment: Explanation and Elaboration / Boutron I. et al. // Ann Intern Med. 2008. Vol. 148, No 4. P. 295–309. PDF. URL: <http://www.annals.org/content/148/4/295.full.pdf+html> (дата обращения: 20.04.2010).
8. Found 17 studies with search of: Lokomat // ClinicalTrials.gov / US National Institutes of Health. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Lokomat> (дата обращения: 06.03.2010).
9. Guideline for Good Clinical Practice // International conference on harmonisation of technical ... human use. June 1996. 59 P. PDF. URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf> (дата обращения: 23.03.2010).
10. ICMJE Initiative: Protocol Registration System // The Official Site of ClinicalTrials.gov. URL: <http://prsinfo.clinicaltrials.gov/icmje.html> (дата обращения: 17.04.2010).
11. Schulz K.F., Altman D.G., Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Ann Int Med. 2010. Vol. 152. Ann Intern Med published ahead of print March 24, 2010. 11 p. PDF. URL: <http://www.annals.org/content/early/2010/03/18/0003-4819-152-11-201006010-00232.full.pdf+html?sid=d3155942-ff3c-481b-85e6-044d25fcd8a9> (дата обращения: 12.04.2010).
12. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias / Dwan K. et al. // PLoS ONE. 2008. Vol. 3. P. e3081. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0003081> (дата обращения: 15.04.2010).
13. The ATLET Study 15/18 // The Official Site of ClinicalTrials.gov. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00854555?term=Lokomat&rank=15> (дата обращения: 20.04.2010).

#### РЕЗЮМЕ

Настоящий обзор выявляет и анализирует круг основополагающих документов, регламентирующих международную практику организации клинических испытаний нефармакологического профиля (в том числе с применением ассистирующих роботов в восстановительной медицине) и публикацию их результатов.

**Ключевые слова:** клинические испытания, реабилитация, робот, инсульт, спинальная травма, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, детский церебральный паралич.

#### SUMMARY

This review brings to light and analyzes the list of documents which regulate the international practice of organization of non-pharmacological clinical trials including employment of assisting robots in rehabilitation medicine and publication of results.

**Key words:** clinical trial, rehabilitation, robot, stroke, spinal injury, Parkinson's disease, multiple sclerosis, cerebral palsy.

#### КОНТАКТЫ:

**Щербак Сергей Григорьевич.** Служебный адрес (с индексом) 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. Электронный адрес: [hospital40@rambler.ru](mailto:hospital40@rambler.ru). Тел. служебный: (812) 437-10-35. Факс: 437-14-92

**Терешин Алексей Евгеньевич.** Служебный адрес (с индексом) 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. Электронный адрес: [aet-spb@rambler.ru](mailto:aet-spb@rambler.ru). Тел. служебный: (812) 437-43-60. Факс (812) 437-14-92.

**Голота Александр Сергеевич.** Служебный адрес 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. Электронный адрес: [yuhcam@mail.ru](mailto:yuhcam@mail.ru). Тел. служебный: (812) 434-31-47. Факс (812) 437-14-92.

**Крассий Александр Борисович.** Служебный адрес (с индексом) 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9. Электронный адрес: [ramzai2002@mail.ru](mailto:ramzai2002@mail.ru). Тел. служебный: (812) 437-43-60. Факс (812) 437-14-92.