



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 позволило 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 контексте 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. 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. 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. 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. Тел. служебный: (812) 437-43-60. Факс (812) 437-14-92.