**Государственное бюджетное образовательное учреждение**

**высшего профессионального образования**

**«Казанский государственный медицинский университет»**

**Министерства здравоохранения и социального развития**

**Российской Федерации**

**Локальный этический комитет**

**Организационные и этические аспекты проведения клинических исследований**

Учебное пособие

для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования

Казань, 2012

**УДК 614.1**

**ББК 51.1(2)**

Печатается по решению Центрального координационно-методического совета Казанского государственного медицинского университета

**Составители:**

докт.мед.наук, профессор*М.Э. Гурылёва*;

докт.мед.наук, доцент*А.И. Глушаков*

**Рецензенты:**

Заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, докт. мед.наук,профессор*Э.З.Якупов*;

заведующая кафедрой философии и права ФГОУ ВПО КГАУ,

канд.фил.наук, доцент *Ф.Т. Нежметдинова***.**

Организационные и этические аспекты проведения клинических исследований: Учебное пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования/ М.Э. Гурылёва, А.И. Глушаков. – Казань: Первый печатный двор,2012. – 57 с.

В учебном пособии даныпорядок проведения клинических исследований, их типы и дизайн, фазы исследований, продолжительность и возможные этические моменты, возникающие в ходе исследований. Правильная организация и соблюдение необходимых условий проведения клинических исследований научными и медицинскими работниками будет способствовать росту их научной культуры и конкурентоспособности их деятельности.

Предназначено для последипломного образования слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования, аспирантов и соискателей учёных степеней кандидата и доктора медицинских, биологических, фармацевтических наук.

© Казанский государственный медицинский университет, 2012.

© Гурылёва М.Э., Глушаков А.И., 2012.

**Оглавление:**

[ГЛОССАРИЙ 4](#_Toc323901709)

[Глава 1. Клинические исследования как этап разработки лекарственных препаратов 12](#_Toc323901710)

[1.1. Немного об истории данного вопроса 17](#_Toc323901711)

[1.2.Появление правил проведения клинических исследований. *ICH GCP*……………………………………………………………………...23](#_Toc323901712)

[Глава 2. Типы клинических исследований 24](#_Toc323901713)

[Глава 3. Дизайн клинических исследований 26](#_Toc323901714)

[3.1.Протокол клинического исследования 30](#_Toc323901715)

[3.2.Информированное согласие 31](#_Toc323901716)

[3.3.Мощность исследования 31](#_Toc323901717)

[Глава 4. Фазы исследований 33](#_Toc323901718)

[4.1.Фаза I 33](#_Toc323901719)

[4.2.Фаза II 35](#_Toc323901720)

[4.3.Фаза III 36](#_Toc323901721)

[4.4.Фаза IV 38](#_Toc323901722)

[Глава 5. Проведение клинических исследований 41](#_Toc323901723)

[Глава 6. Этические аспекты клинических исследований 44](#_Toc323901724)

[Глава 7. Кто может принять участие в клиническом исследовании 51](#_Toc323901725)

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ……...…………………………………………..53

[ЛИТЕРАТУРА](#_Toc323901726) 55

ССЫЛКИ НА ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛ, посвященный этическим вопросам проведения клинических испытаний …………...…………………………….57

# ГЛОССАРИЙ

АНАЛИЗ ДАННЫХ – это заключительный этап клинического исследования, отвечающий на поставленные вопросы, подтверждающий или не подтверждающий справедливость статистических гипотез.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА – это характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью.

БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ – это сводное изложение результатов доклинического исследования лекарственного средства и клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (*diagnostictrials*) проводятся, чтобы найти наилучший способ диагностики определенного заболевания или состояния.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ – это общий план исследования, описание того, как исследование будет проводиться.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ включают исследования *invitro* (лабораторные исследования в пробирках) и *invivo* (исследования на лабораторных животных) в ходе которых исследуются различные дозы тестируемого вещества, чтобы получить предварительные данные о фармакологических свойствах, токсичности, фармакокинетике и метаболизме изучаемого препарата.

ИНТЕРВЕНЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ – это исследование новых, незарегистрированных лекарственных препаратов, иммунобиологических средств, медицинской техники либо исследование, в котором лекарственные препараты, иммунобиологические средства, медицинская техника назначаются или применяются способом, отличным от условий, изложенных в зарегистрированной инструкции по применению.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ЛИСТОК ПАЦИЕНТА – это документ, в котором содержатся в доступной форме сведения, касающиеся проводимого клинического исследования лекарственного препарата, и в письменной форме добровольное согласие пациента на участие в клиническом исследовании лекарственного препарата после ознакомления с особенностями клинического исследования, имеющими значение для выражения такого согласия.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ **(*informedconsent*)**– это процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия.

ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ» сравнивает людей с определенным заболеванием с людьми из этой же популяции, не страдающими данным заболеванием, чтобы выявить связи между клиническим исходом и предшествующим воздействием определенных рискогенных факторов.

ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ (*qualityoflifetrials*) проводятся, чтобы изучить способы повышения качества жизни пациентов, страдающих хроническими заболеваниями.

**ИССЛЕДОВАТЕЛЬ (*investigator*) – это ф**изическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования.

ОБСЕРВАЦИОННОЕ (НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ) ИССЛЕДОВАНИЕ – это клиническое исследование, в котором исследователь собирает данные путем простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно.

КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА – это соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа.

КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ – это наблюдение выделенной группы людей (когорты) в течение некоторого времени. *В проспективном*когортном исследовании сначала составляется план исследования и определяется порядок сбора и обработки данных, затем составляются когорты, проводится исследование и анализируются полученные данные. *В ретроспективном*когортном исследовании когорту подбирают по архивным записям и прослеживают состояние здоровья пациентов с момента начала наблюдения за пациентом по настоящее время.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ – это научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности нового лекарственного препарата/метода исследования или расширения показаний к применению уже известного лекарственного препарата/метода исследования.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА – это вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ – это средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА – это состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта;

МЕЖДУНАРОДНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА– это клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое разработчиком лекарственного препарата в различных странах по единому протоколу клинического исследования лекарственного препарата.

МОЩНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – это число пациентов, которое необходимо привлечь в исследование, чтобы получить статистически значимый результат, показывающий разницу в эффективности сравниваемых терапий.

МОЩНОСТЬ ТЕСТА – это характеристика исследования, позволяющая выявить клинически важные различия между исследуемым препаратом и препаратом сравнения (например, в эффективности), если таковые существует в действительности.

МНОГОЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА– это клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое разработчиком лекарственного препарата в двух и более медицинских организациях по единому протоколу клинического исследования лекарственного препарата.

НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА (*GoodClinicalPractice; GCP*) представляет собой международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований. Соблюдение указанного стандарта служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), и что данные клинического исследования достоверны.

**НЕЗАВИСИМЫЙ ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ, НЭК (*IndependentEthicsCommittee; IEC*)** – это независимый орган (экспертный совет или комитет, действующий на уровне организации, региональном, национальном или международном уровне), состоящий из медицинских работников, а также лиц, не имеющих отношения к медицине, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и выступает для общества гарантом такой защиты, в частности путем рассмотрения, утверждения/одобрения протокола исследования, кандидатур исследователей, исследовательских центров, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования. Правовой статус, состав, функции, деятельность независимых этических комитетов, а также относящиеся к ним нормативные требования могут различаться в разных странах, тем не менее, НЭК должны функционировать в соответствии с GCP.

НЕИНТЕРВЕНЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ («исследование без вмешательства») – это исследование, в котором лекарственное средство назначается обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию.

ОБРАЩЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ – это разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз или вывоз с территории РФ, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных средств.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ – это реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации.

ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА– это клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления нежелательных реакций пациентов на его действие;

ПРОСТОЕ СЛЕПОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ – это когда пациент не знает, а исследователь знает, какое лечение получает пациент. ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ – это когда о назначенном лечении не знают ни пациент, ни исследователь.

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ – это своеобразная инструкция для врачей, проводящих исследование.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (*preventiontrials*) проводятся, чтобы найти наилучшие способы предупреждения заболеваний у людей, которые никогда ими не страдали, либо предупредить рецидив заболевания у пациентов.

РАДНОМИЗАЦИЯ – это процедура, когда пациенты распределяются по группам лечения случайным образом и имеют одинаковую возможность получить исследуемый или контрольный препарат.

СЕРЬЕЗНАЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ – это нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности.

СКРИНИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (*screeningtrials*) проводятся, чтобы найти наилучший способ выявления определенных заболеваний или состояний.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (*treatmenttrials*) проводятся, чтобы изучить эффективность и безопасность экспериментальных препаратов, новых комбинаций препаратов или новых методов в хирургии или лучевой терапии.

**УЯЗВИМЫЕ СУБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ(*vulnerablesubjects*)** – это лица, на чье желание участвовать в клиническом исследовании может оказать чрезмерное влияние ожидание (обоснованное или необоснованное) тех или иных преимуществ, связанных с участием в исследовании, или санкции вышестоящих в иерархии лиц в случае отказа от участия. В качестве примера членов иерархических структур могут быть названы учащиеся высших и средних медицинских, фармацевтических и стоматологических учебных заведений, младший персонал клиник и лабораторий, служащие фармацевтических компаний, военнослужащие и заключенные. К уязвимым субъектам исследования также относятся больные, страдающие неизлечимыми заболеваниями, лица, находящиеся в домах по уходу, нищие и безработные, пациенты, находящиеся в неотложном состоянии, представители национальных меньшинств, бездомные, кочевники, беженцы, несовершеннолетние и лица, находящиеся под опекой или попечительством, а также лица, неспособные дать согласие.

ФАЗА ИССЛЕДОВАНИЯ – это отдельное клиническое исследование. Для регистрации лекарственного препарата может потребоваться несколько исследований в рамках одной и той же фазы.

*I фаза* - первые испытание новых препаратов проводятся на относительно небольшой группе здоровых пациентов, которые, как правило, получают деньги за участие в исследовании. Целью этого этапа исследования является выяснение того, какая доза лекарства требуется, чтобы оказать воздействие на организм человека, как человек реагирует на лекарство и какое токсическое и вредоносное воздействие на организм человека несет с собой лекарство.

*II фаза* - проводится на группе пациентов, страдающих от определенного заболевания, на лечение которого направлен испытываемый препарат. Цель этого этапа исследования состоит в выяснении того, насколько эффективной является новая разработка против определенного заболевания и каковы побочные эффекты данного лекарства.

  *III фаза* - лекарственный препарат испытывается на большой группе пациентов в сравнении с другим, аналогичным препаратом, если таковой имеется, либо для сравнения в контрольной группе используется плацебо. Стандартный дизайн - двойное слепое исследование.

*IV фаза* - проводится, когда лекарственное средство лицензировано и представлено на рынке. Первые несколько лет после открытой продажи лекарства на рынке оно находится под наблюдением, в ходе которого выясняются побочные эффекты, не выявленные в ходе первых трех фаз испытаний. Кроме того, фармацевтическая компания обычно интересуется, при каких условиях лекарство попадает к практикующим врачам, которые его выписываются пациентам и как оно попадает к пациентам, которые его используют.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА – это характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности.

# Глава 1. Клинические исследования как этап разработки лекарственных препаратов

Клиническоеисследование–это научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности нового лекарственного препарата или расширения показаний к применению уже известного лекарственного препарата.

Во всем мире клинические исследования являются неотъемлемым этапом разработки препаратов, который предшествует его регистрации и широкому медицинскому применению.В ходе клинических исследований новый препарат изучается для получения данных о его эффективности и безопасности. На основании этих данных уполномоченный орган здравоохранения принимает решение о регистрации препарата или отказе в регистрации. Препарат, не прошедший клинических исследований, не может быть зарегистрирован и выведен на рынок[3].

При разработке нового препарата невозможно обойтись без клинических исследований, поскольку экстраполяция результатов исследований у животных и на биологических моделях на человека возможна только в общем виде, а иногда невозможна вовсе [7].Клинические исследования могут быть инициированы только после того, как получены обнадеживающие результаты в ходе доклинических исследований (исследований на биологических моделях и лабораторных животных), а также одобрение этического комитета и положительное решение уполномоченного органа здравоохранения той страны, где планируется проводить исследование[3].

Приведем некоторые справочные данные. С начала 21 века в США ежегодно выводится на рынок около 25 инновационных препаратов [7]. Продолжительность разработки нового лекарственного средства занимает в среднем 10-12 лет, а стоимость осуществления проекта на сегодня составляет около 1,5 млрд. долларов США и каждые два года эта цифра удваивается [8, 9].

По свидетельству американской Ассоциации разработчиков и производителей лекарственных препаратов (*PhRMA*) из 10 тысяч лекарств-кандидатов, взятых фармацевтическими компаниями в разработку, на стадию доклинических исследований выходят 250 (или 2,5%). Из них на стадию клинических исследований попадают 5 (или 0,05%) и только один из кандидатов становится лекарственным препаратом и поступает в широкую медицинскую практику (0,01%).Перешедшими на этап клинических исследований и получившими в США разрешение на маркетинг являются только 11% препаратов для лечения нарушений обмена веществ, 14% препаратов для лечения заболеваний ЦНС, 15% кардиологических препаратов, 20% препаратов для лечения заболеваний дыхательной системы, 27% онкологических препаратов и 40% антибиотиков. Приведенные цифры отражают общемировую тенденцию.

За последнее десятилетие процедуры и дизайн клинических исследований значительно усложнились. С 1999 по 2005 гг. количество процедур (анализов, обследований и пр.) в рамках одного клинического исследования выросло более чем на65% (с 96 до 158). При этом уровень набора пациентов (количество пациентов, удовлетворивших все более жестким критериям отбора и включенных в исследование) упал на 21%, а число пациентов, завершивших исследование, снизилось на треть. Длительность клинических исследований в связи с возросшими требованиями по безопасности выросла на 70%(с 460 до 680 дней).Во всем мире в 2009 г. было инициировано 17 057 клинических исследований.

Перед началом исследования компания-спонсор определяет, что будет изучаться в этом исследовании. Обычно задача клинического исследования формулируется: «найти ответ на медицинский вопрос, например, «помогает ли препарат А пациентам с ишемической болезнью сердца?».

Результаты, полученные у ограниченной выборки пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях, можно перенести на всю популяцию больных ишемической болезнью сердца благодаря специальным статистическим методам.Поэтому к планированию клинического исследования всегда привлекаются специалисты в области биомедицинской статистики: они разрабатывают методики сбора и анализа информации, позволяющие сделать результаты исследования репрезентативными.

Прежде чем начать полномасштабные клинические исследования, обычно проводят серию поисковых работ - они необходимы для правильного планирования последующих исследований. Решение о том, с одним или несколькими препаратами (или плацебо), следует сравнивать изучаемый препарат, какие группы пациентов следует привлечь к участию в исследовании, принимается с учетом рекомендаций экспертов-ученых, изучающих это заболевание, а также специалистов в сфере клинических исследований[7].

Клинические исследования могут проводиться на базе одного исследовательского центра в одной стране (т.е. быть одноцентровыми), а могут быть многоцентровыми и проходить одновременно во многих странах.

В ходе исследования врачи-исследователи набирают пациентов в соответствии с заранее определенными характеристиками (критериями отбора) и собирают информацию об их здоровье во время участия в исследовании (результаты лабораторных анализов, информация о концентрации препарата в крови, о наличии или отсутствии изменений в состоянии здоровья и пр.согласно утвержденной регистрационной формы). Затем исследователи направляют собранную информацию в центр обработки данных, где ее анализируют и статистически обобщают. На этом этапе становится понятным,подтверждена или неподтверждена справедливость статистических гипотез, а иногда формулируютсяновые.

ПРИМЕРЫ ПОСТАНОВКИ ЦЕЛИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ:

* оценка безопасности и эффективности нового препарата у пациентов с определенным заболеванием (*например, у пациентов с болезнью Альцгеймера*);
* оценка безопасности и эффективности различных дозировок препарата, который уже используется в широкой медицинской практике (*например, 10 мг в сравнении с 5 мг*);
* оценка безопасности и эффективности препарата, уже применяемого в широкой медицинской практике препарата, по новому показанию;
* оценка того, является ли новый лекарственный препарат более эффективным для лечения определенного заболевания, чем препарат, уже используемый в широкой медицинской практике (сравнение изучаемого препарата с «золотым стандартом»);
* сравнение эффективности двух уже применяемых в медицинское практике препаратов для лечения определенного заболевания (*например, терапия А в сравнении с терапией B*).

В большинстве исследований сравнивается два препарата, в некоторых исследованиях – три и более.

Цель, задачи, дизайн, методология, статистические аспекты и организация исследования описываются в документе, который называется *протоколом клинического исследования*.

Протокол– это своеобразная инструкция для врачей, проводящих исследование. Врачи-исследователи обязаны строго ему следовать, это служит гарантией того, что исследование во всех центрах проводится правильно. Мультицентровые клинические исследования всегда проводятся по единому протоколу.

Клинические исследования проводятся на средства спонсора – фармацевтической компании, научного учреждения, государственного органа, они могут проводиться на предоставленный грант и пр. Сегодня проведение клинических исследований, спонсируемых фармацевтическими компаниями, часто поручается контрактным исследовательским организациям.

Клинические исследования в Российской Федерации не так распространены, как в США и в Европе, вместе с тем, с каждым годом всё больше российских граждан получают и принимают предложение об участии в клиническом исследовании, все большее число российских исследовательских центров вовлекается в этот процесс. По оценкам экспертов, РФ с ее человеческим потенциалом, имеет огромные перспективы в развитии рынка клинических исследований.

Зачем больному или здоровому человеку

принимать участие в клинических исследованиях?

Как и во всём мире, наши пациенты делают это по трём причинам:

* желание помочь другим людям, страдающим таким жекак и у них заболеванием;
* получить для себя возможность получать новейшие лекарственные препараты или лечиться с использованием нового метода;
* иметь доступ к бесплатным обследованиям и лечению под тщательным наблюдением квалифицированного медперсонала.

# Немного об истории данного вопроса

Долгое время проведение клинических исследований, в том числе их этические аспекты, не были регламентированы ни этически, ни законодательно. До середины XX века проводилось немало неэтичных исследований, которые позже по праву были названы «бесчеловечными опытами над людьми». Достаточно вспомнить эксперименты в нацистских лагерях смерти, комментарии по поводу которых излишни.

Впереди планеты всей в плане разработки законодательства по регламентации клинических исследований стоят Соединенные Штаты Америки. Их опыт был использован в других странах для разработки местных правил. В основу легли международные договоренности, основанные на этических стандартах (информированное согласие, автономность пациента при принятии решения, взвешенное решение исследователя на основе оценки взаимоотношения риск-польза и ответственность перед пациентами).

Наиболее ярким примером неэтичных экспериментов на человеке является исследование известное как *Tuskegeesyphilisexperiment* [13].

В 1932 г. Департамент здравоохранения США начал в городе Таскиги (штат Алабама) исследование естественного течения нелеченного сифилиса у 399 афроамериканцев Пациентам не сообщали о том, что они больны сифилисом, им также не говорили о том, что они принимают участие в исследовании. Участникам исследования объяснили, что их будут лечить от «плохой крови» («плохой кровью» местные жители объясняли сифилис, анемию и даже просто усталость). Изначально предполагалось, что исследование пройдет в две стадии: на первой, длительность которой составит 6-9 месяцев, исследователи будут наблюдать течение болезни не вмешиваясь, на второй – пациенты будут получать лечение (препаратом Сальварсан, ртутной мазью – наиболее эффективным из известных в то время средств, обладающим выраженным побочным эффектом).Однако, через какое-то время благотворительный фонд Розенвальда, пообещавший профинансировать исследование, отозвал свое предложение и средств на закупку препаратов, которыми предполагалось лечить пациентов, не оказалось.Тогда организаторы решили провести исследование, подобное тому, которое в 1928 году было проведено в Норвегии, в ходе которого была собрана информация о течении нелеченного сифилиса у нескольких сотен больных. Норвежское исследование было ретроспективным– ученые собрали информацию о пациентах с диагностированным сифилисом, которые какое-то время не получали лечения. Исследователями в Таскигибыло решено провести такое же исследование, но проспективное, то есть заведомо оставить больных без лечения и лишь наблюдать за развитием заболевания[13].В 1947 г. была выявлена эффективность пенициллина в лечении сифилиса, врачи по всей стране успешно лечили сифилис, однако исследование в Таскиги не было прекращено и никаких изменений в протокол внесено не было.

Хотя исследование не было этичным с самого начала, постепенно организаторы все более ухудшали условия для вовлеченных пациентов. В частности, чтобы заставить их прийти на спинальную пункцию – болезненную и небезопасную диагностическую процедуру – им присылали письма, в которых говорилось, что это «последний шанс получить специальное бесплатное лечение», а для того, чтобы участники дали согласие на вскрытие своего тела после смерти, им обещали оплатить затраты на похороны. Когда по всей стране заработали государственные программы по бесплатному лечению больных сифилисом, исследователи не позволяли больным в них участвовать[13].

Проект продолжался до 1972 г. и был остановлен благодаря утечке информации в СМИ (изначально предполагалось, что исследование будет завершено, когда все его участники умрут и будут произведены вскрытия).Многие пациенты к этому времени умерли от сифилиса, другие – от вызванных им осложнений. И только через много лет президент страны Буш принес извинения оставшимся в живых 4-м участникам исследования и семьям погибших.

До середины XX века права участников клинических исследований не были защищены. Больные зачастую не знали о том, что они являются участниками исследований,их безопасностью часто пренебрегали. Норма о строго добровольном участии в клинических исследованиях была впервые закреплена в Нюрнбергском кодексе в 1947 г., затем – в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) в 1964 г. Хельсинкская декларация легла в основу всех последующих рекомендаций и нормативных актов, определяющих права человека и этические обязательства врачей при проведении клинических исследований.

Первый в истории человечества Закон о чистых пищевых продуктах и лекарствах (*FoodandDrugAct – FDA*) был принят в 1906 г. в США. Он давал определения недоброкачественных и фальсифицированных «патентованных» лекарственных препаратов, запрещал их производство, продажу и перевозку, однако требований к эффективности и безопасности препаратов не устанавливал. Правового барьера в виде предварительного контроля перед выходом лекарственных препаратов на фармацевтический рынок не существовало до 1938 г.

Введенные в клиническую практику в 1935 г. сульфаниламидные препараты стали первыми эффективными средствами в борьбе с инфекциями. В 1937 г. компания *M. E. Massengill* решила выпустить жидкую форму препарата для детей. Сульфаниламид плохо растворялся в обычных растворителях, поэтому после неудач в результате многочисленных проб выбор фармацевтов остановился надиэтиленгликоле — ядовитом растворителе и химическом аналоге антифриза. Доклинические и клинические исследования не проводились. В октябре 1937 г. в *FDA* поступило сообщение о смерти 8 детей и 1 взрослого пациента после приема препарата. Компания-производитель разослала 1100 телеграмм, было дано предупреждение по радио и в газетах, подняты на ноги все 239 инспекторов *FDA* и местная полиция, организован поиск покупателей по адресам на рецептах. В кратчайшие сроки препарат был изъят из продажи, однако тот, который был уже продан, унес жизни 107 человек, большинство из которых - дети[7]. После этого, в 1938 г. как ответ на серию смертей от применения сульфаниламида в США под давлением *FDA* был принят закон «О пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах» (*FederalFood, Drug, andCosmeticAct*), который давал право этой организации контролировать безопасность пищевых продуктов, косметических и лекарственных средств. Чтобы получить разрешение на продажу, производители отныне должны были **проводить исследования безопасности препаратов** и подавать данные на проверку в *FDA*.Новый закон также расширил права и ответственность *FDA* по контролю за маркировкой препаратов. Под «маркировкой» закон понимал «все этикетки и другие письменные, печатные или графические материалы на любом товаре, на любой из его упаковок и оберток, или сопровождающие такой товар». Понятие «сопровождающие товар» распространяется на любую печатную информацию, физически не скрепленную с товаром и пересылаемую отдельно - брошюры, копии научных публикаций, годовые отчеты, заявления о свойствах препаратов, а «неверной маркировкой» - преднамеренное умолчание о важных фактах, относящихся к заявлениям или к информации о безопасности и эффективности препаратов [8].

Однако импульсом к разработке всеобъемлющих правил проведения клинических исследований послужила катастрофа с талидомидом, разразившаяся в 1959-1961 гг.Препарат, не прошедший достаточного доклинического и клинического изучения, начал продаваться в Европе как седативное средство для облегчения засыпания и как лекарство от утренней тошноты, рекомендованное для применения беременными женщинами. В США талидомид не был зарегистрирован, однако компания-производитель рассылала врачам бесплатные образцы для раздачи пациентам.Вначале в ФРГ, а затем и в 40 других странах, стали регистрироваться случаи фокомелии («тюленьи конечности») — врожденной аномалии развития, при которой отмечаются дефекты трубчатых костей и формируются нормальные или рудиментарные кисти и стопы, расположенные близко к туловищу, как у тюленей.С 1956 по 1962 гг. более 10 тысяч детей по всему миру родились с пороками развития, обусловленными приемом талидомида. Спонтанно фокомелия развивается крайне редко, и большинство клиницистов до 1959 г. таких случаев не встречали, в результате проведенных расследований был установлен факт связи порока развития ребенка и приема препарата матерью во время беременности. Проспективные наблюдения в женских консультациях за беременными, принимавшими талидомид, также подтвердили, что новое средство стало причиной самой страшной трагедии в истории современной лекарственной терапии[7]. Но препарат не ушел с рынка и сегодня применяется по строгим показаниям для лечения множественной миеломы и проказы. Чтобы предотвратить несчастные случаи, была разработана сложная система безопасности и обучения, включающая строгий контроль за назначающими препарат врачами и получающими его пациентами. В частности, пациентам вменяется в обязанность использовать максимально эффективную контрацепцию и запрещается быть донорами крови и спермы.

После трагедии с талидомидом стало очевидно, что обращение лекарственных препаратов должно осуществляться под государственным контролем, а основанием для регистрации препарата могут быть только результаты, полученные в ходе полноценных и объективных исследований, а не субъективные мнения отдельных специалистов.

В 1962 г. в США был принят законопроект ЭстесаКефовера, сенатора от штата Теннеси, и Орена Харриса, представителя от штата Арканзас. Он стал поправкой Кефовера-Харриса к закону «О пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах» (*Kefauver-HarrisAmendment*, 1962), которую также называют поправкой об эффективности препарата (*DrugEfficacyAmendment*). Эта поправка вводила требование к компаниям-производителям перед подачей заявки на одобрение представлять в *FDA* **доказательства эффективности и безопасности препаратов, а также точную информацию о побочных эффектах**. Кроме того, именно этим законом впервые было введено требование **обязательного получения информированного согласия** пациента на участие в клиническом исследовании.С 1962 г. ни один производитель не мог зарегистрировать препарат без подробного регистрационного досье с данными доклинических и клинических исследований.Кроме того, поскольку до вступления закона в силу было одобрено несколько тысяч препаратов только на основании доказательств безопасности, *FDA* инициировала ретроспективную оценку эффективности одобренных ранее препаратов (*DrugEfficacyStudyImplementation – DESI*) и к 1984 г.было оценено 3 443 препарата, из них 2 225 признаны эффективными, 1 051 – неэффективными, по 167 принятие решения было отложено[8].

В 1960-х годах во многих европейских странах были приняты законы, устанавливающие обязательный государственный контроль над продажей лекарственных средств.

# Появление правил проведения клинических исследований.*ICH GCP*

Постепенно на основании уже существующих национальных требований к качеству лекарственных препаратов и принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) сформировались и были законодательно оформлены правила проведения клинических исследований и в европейских странах. Через какое-то время была осознана необходимость сближения требований к проведению клинических исследований, проводимых на разных континентах.В апреле 1990 г. в Брюсселе состоялось совещание представителей США, Японии и Европейского экономического сообщества.Целью этого совещания, которое потом получило название 1-ой Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (*InternationalConferenceonHarmonizationofTechnicalRequirementsforRegistrationofPharmaceuticalsforHumanUse*, или сокращёно*ICH*-1), была попытка выработать **общие правила проведения клинических исследований**[15]. Затем подобные совещания прошли в Орландо (США) в 1993 году (*ICH-*2) и Йокагаме (Япония) в 1995 г. (*ICH*-3). 1 мая 1996 г. международная экспертная группа закончила работу над единым документом. В письме, которое было распространено от имени экспертной группы, содержался текст документа «Международные гармонизированные трехсторонние правила *GoodClinicalPractice* (***HarmonizedTripartiteGuidelineforGoodClinicalPractice***, сокращенно – ICH GCP)» и призыв к участникам процесса гармонизации придать ему силу закона.

В 1997 г.*ICH GCP* начал действовать в США, странах ЕС и Японии. В 1998 г. в РФ был принят **ОСТ 42-51199 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ»,** в основу которого был положен *ICH GCP*[2].В 2005 г. текст, идентичный *ICH GCP*, был принят в России в качестве **национального стандарта ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»**[1].

При следовании этому стандарту полученные результаты являются достоверными, а пациенты не подвергаются необоснованному риску, соблюдаются их права и конфиденциальность личной информации. *«Соблюдение указанного стандарта служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА, и что данные клинического исследования достоверны».*

# Глава 2. Типы клинических исследований

Первый способ классификации клинических исследований – по ***наличию вмешательства*** в обычную тактику ведения пациента, то есть в стандартные процедуры обследования и лечения больного.

*Обсервационное (наблюдательное) исследование*–это клиническое исследование, в котором исследователь собирает данные путем простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно.

*Неинтервенционное исследование*(«исследование без вмешательства») проводят когда лекарственное средство назначается обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию.Вопрос об «отнесении» пациента к конкретной стратегии лечения не решается заранее в протоколе исследования.Данный вопрос решается в соответствии с существующей практикой, и назначение препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование. Никакие другие процедуры диагностики или мониторинга для пациентов не применяются, а для анализа собранных данных используются эпидемиологические методы.

*Интервенционное исследование* проводится дляизучения новых, незарегистрированных лекарственных препаратов, иммуно-биологических средств, медицинской техники либо исследование, в котором лекарственные препараты, иммунобиологические средства, медицинская техника назначаются или применяются способом, отличным от условий, изложенных в зарегистрированной инструкции по применению (будь то новое показание, новая дозировка препарата, новый путь введения, новый способ применения или же новая категория пациентов).

Критерием другого способа классификации является ***цель исследования***. Этот способ классификации предложен Национальным институтом здоровья США (*U.S.NationalInstitutesofHealth– NIH)*) и выделяет шесть различных типов клинических исследований [17]:

- *профилактические исследования*(*preventiontrials*) проводятся, чтобы найти наилучшие способы предупреждения заболеваний у людей, которые никогда ими не страдали, либо предупредить рецидив заболевания у пациентов. В таких исследованиях могут изучаться лекарственные препараты, вакцины, витамины, минералы, изменения в образе жизни;

- *скрининговые исследования*(*screeningtrials*) проводятся, чтобы найти наилучший способ выявления определенных заболеваний или состояний;

- *диагностические исследования*(*diagnostictrials*) проводятся, чтобы найти наилучший способ диагностики определенного заболевания или состояния;

- *терапевтические исследования*(*treatmenttrials*) проводятся, чтобы изучить эффективность и безопасность экспериментальных препаратов, новых комбинаций препаратов или новых методов в хирургии или лучевой терапии;

- *исследования качества жизни*(*qualityoflifetrials*) проводятся, чтобы изучить способы повышения качества жизни пациентов, страдающих хроническими заболеваниями.

*Программы расширенного доступа* (по исключительным обстоятельствам — *compassionateusetrials, orexpandedaccess*) предполагают использование экспериментального препарата у пациентов с серьезными или угрожающими жизни заболеваниями, которые не могут быть включены в клиническое исследование, поскольку не соответствуют критериям включения. Обычно в такие программы привлекаются пациенты, для лечения заболеваний которых не существует эффективных способов лечения, либо тех, кто испробовал все стандартные, хорошо известные способы лечения, и которым они не помогли.

# Глава 3. Дизайн клинических исследований

Под «дизайном исследования» следует понимать общий план исследования, описание того как оно будет проводиться[24].

Основные типы наблюдательных исследований — когортное исследование и исследование «случай-контроль» и др.[4]

В *когортном исследовании* выделенную группу людей (когорту) наблюдают в течение некоторого времени. Состояние пациентов в разных подгруппах данной когорты, тех, кто подвергался или не подвергался (или подвергался в разной степени) лечению исследуемым препаратом, сравниваются.

В *проспективномкогортном исследовании* сначала составляется план исследования и определяется порядок сбора и обработки данных, затем составляются когорты, проводится исследование и анализируются полученные данные. *В ретроспективном когортном исследовании* когорту подбирают по архивным записям и прослеживают состояние здоровья пациентов с момента начала наблюдения за пациентом по настоящее время.

В *исследовании «случай-контроль»* сравнивают людей с определенным заболеванием с людьми из этой же популяции, не страдающими данным заболеванием, чтобы выявить связи между клиническим исходом и предшествующим воздействием определенных рискогенных факторов.

Существуют и другие типы наблюдательных проектов – например, *cross-sectionalobservationalstudy* (одномоментное эпидемиологическое исследование) и др.

**Эталонным методом** дизайна клинических исследований являются рандомизированные контролируемые двойные слепые исследования[7].

Процедура рандомизации означает, что пациенты распределяются по группам лечения случайным образом и имеют одинаковую возможность получить исследуемый или контрольный препарат. Назначенный больному курс лечения обычно оказывает эффект независимо от того, получает он активный препарат или нет. Эффект плацебо должен приниматься во внимание.

Сегодня применяются две основные технологии контроля – плацебо-контроль и активный контроль.

*Плацебо-контроль*означает, что пациентам в контрольной группе дают плацебо – продукт, не содержащий активного начала, который по форме, цвету, вкусу, запаху полностью имитирует исследуемый препарат.

Если для контроля применяется активный метод, то изучаемый препарат сравнивается с уже известной и широко применяемой на сегодняшний день терапией (так называемым *«золотым стандартом»*)[7].

Назначение пациентам в контрольной группе плацебо сопряжено с определенными этическим проблемами, поскольку может ограничить их право на получение лучшего из доступных на сегодня способов лечения. Возможности использования плацебо ограничены.Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) определяет, что *плацебо используется только в двух случаях*:

во-первых, если эффективного способа лечения заболевания не существует;

во-вторых, если представлены убедительные научно обоснованные методологические причины использования плацебо для оценки эффективности или безопасности препарата и пациенты, получающие плацебо или не получающие никакого лечения, не будут подвергаться риску причинения серьезного или необратимого ущерба их здоровью.

**Плацебо было изобретено в Россиив**1829-1832 гг. во времена царствования Николая I, когда по заказу Министерства Внутренних Дел было проведено клиническое исследование гомеопатических методов лечения. Для этого в Санкт-Петербургском военном госпитале была организована гомеопатическая палата, где больных лечили гомеопатическими средствами под руководством врача-гомеопата Геррманна. Исследованием руководил профессорГиглер, по замыслу которого результаты гомеопатического лечения должны были сравниваться с результатами обычного аллопатического лечения, проводимого в других палатах, а так же с результатами ещё одной третьей группы больных, которых не подвергали ни гомеопатическому, ни обычному лечению в виде лекарств и кровопусканий. Эта третья группа получала только хорошее питание, отдых и ванны. Чтобы больные в этой третьей группе не чувствовали себя «недолеченными» организаторы исследования прибегли к «невинному обману» и давали больным пилюли из какао и лактозы. Наилучшие результаты лечения были достигнуты как раз в третьей группе. По результатам этого исследования гомеопатия в России была запрещена на несколько лет, а принципы стандартного лечения, включая обильные кровопускания пересмотрены.

По сути, это первое в мире проспективное исследование с применением плацебо. Результаты сравнения плацебо и гомеопатии были повторены в Париже в 1834 г. (*Pigeaux , Trousseau* и *Gouraud*) и в Нюрнберге в 1835 г. (*Lohner*). Но американские историки клинических исследований, уверенные в собственном приоритете,считают что первым применил плацебо для изучения эффективности лекарств Остин Флинт, опубликовавший в 1863 г. статью «*О*естественном течении ревматической лихорадки», где применил плацебо для выявления эффективности применяемого лекарства. Флинт давал плацебо тринадцати больным с острой ревматической лихорадкой и регистрировал продолжительность выздоровления, число пораженных суставов и развитие осложнений. Затем он сравнил эти результаты с известными результатами применяемого тогда лечения и не обнаружил существенной разницы у 12 пациентов, т.е. весь эффект от применявшегося тогда лечения был обусловлен психологическим эффектом плацебо. Это стало основой для дальнейшей разработки методологии клинических исследований– то, что мы сейчас называем проспективное контролируемое исследование.

Большое значение при проведении клинических исследований играют психологические, или так называемые субъективные факторы.

*Например, знание пациента о том, что он получает терапию активным препаратом, может повлиять на оценку безопасности и эффективности терапии.*

Врач-исследователь, убежденный в преимуществах одного из сравниваемых препаратов, может невольно трактовать в его пользу улучшения в состоянии здоровья пациентов или попытаться назначить пациенту с более тяжелым заболеванием то лечение, которые он считает более эффективным.Чтобы минимизировать влияние субъективных факторов, используют слепой метод проведения исследований.

Исследование, в котором пациент не знает, а исследователь знает, какое лечение получает пациент, называется *простым слепым*. Если о назначенном лечении не знают ни пациент, ни исследователь, такое исследование называется *двойным слепым*.

Слепые исследования позволяют свести к минимуму возможность преднамеренных и непреднамеренных искажений– распределить между группами в равной пропорции[7].

# Протокол клинического исследования

В протоколе описывают цель, задачи, дизайн, методологию, статистические аспекты и организацию исследования.Любое клиническое исследование начинается с разработки протокола. Это самый важный документ клинического исследования.

Изучив протокол, уполномоченные органы здравоохранения и этические комитеты оценивают адекватность поставленных научных задач и методических подходов, эффективность мер по защите прав участников исследования и принимают решение о возможности проведения клинического исследования. Во время исследования протокол служит руководством для исследователей. Он позволяет унифицировать работу исследовательских центров по всему миру. После окончания исследования протокол является основой для проведения статистического анализа и документом, на основании которого исследование проверяют аудиторы и инспекторы уполномоченных органов здравоохранения.

Формат и содержание протокола клинического исследования, должен соответствовать положениям GCP.

# Информированное согласие

Информированное согласие позволяет пациенту или здоровому добровольцу свободно подтвердить свое желание участвовать в клиническом исследовании. Информированным согласием называется документ, который подписывают участники исследования (пациент и врач-исследователь). Врач-исследователь информирует пациента обо всех аспектах клинического исследования, которые могут повлиять на решение принять участие в эксперименте (пользе, рисках, временных затратах, возможных побочных эффектах и пр.) т.е. дает полную информацию о предстоящем исследовании. Поэтому такое согласие называется информированным. Текст информации об исследовании (он называется информационным листком) участник исследования получает на руки, он можетмногократно внимательно изучать документ, проконсультироваться у юриста, посоветоваться с родственниками и после этого решить, стоит ли ему подписывать согласие или нет.Участник исследования в любой момент может выйти из исследования без объяснения причин.

# Мощность исследования

Планируя клиническое исследование, с помощью специальных статистических приемов необходимо определить, какое число пациентов необходимо привлечь в исследование, чтобы получить статистически значимый результат, показывающий разницу в эффективности сравниваемых терапий или методов исследования. Число пациентов, необходимое для получения статистически значимого результата, зависит от заболевания, изучаемых параметров, дизайна исследования и пр.

*Например, чтобы показать эффективность нового препарата в лечении неизлечимого метастатического рака почки в плацебоконтролируемом исследовании нужно гораздо меньше пациентов, чем в плацебоконтролируемом исследовании хорошо излечимого рака яичников.*

Дело в том, что если пациент может поправиться и без лечения, то спонтанные случаи улучшения будут «затушевывать» эффект терапии. Чтобы выделить именно ту часть пациентов, которой помог препарат, нужно набрать большое число пациентов и отделить их от тех, кто поправился благодаря стандартному лечению.Если состояние здоровья пациентов без лечения сразу резко ухудшается, то эффект терапии будет виден и в небольшой группе, состояние здоровья тех, кто получает эффективное лечение, не ухудшится сразу.

Характеристика исследования, позволяющая выявить клинически важные различия между исследуемым препаратом и препаратом сравнения (например, в эффективности), если таковые существует в действительности, называется **мощностью теста**. Чем больше выборка пациентов, тем больше мощность теста [6].

Чтобы достоверно показать небольшое различие, необходимо набрать больше пациентов. Однако, увеличивая число больных, можно статистически доказать наличие столь малых различий, которые уже не будут иметь клинического значения. Поэтому различают статистическую и клиническую значимость.

**Планируя клиническое исследование нужно:**

* 1. определитьдизайн исследования,
	2. написать протокол,
	3. подготовить информационныйлисток для пациента и лист информированного согласия,
	4. рассчитать число пациентов, которых необходимо привлечь к исследованию, исходя из желаемой величины точности результата.

# Глава 4. Фазы исследований

Любое исследование включает в себя две составляющих: доклиническое и клиническое.

Доклинические исследования состоит из исследования *invitro*(лабораторные исследования в пробирках) и исследования *invivo* (исследования на лабораторных животных), в ходе которых исследуются различные дозы тестируемого вещества, чтобы получить предварительные данные о фармакологических свойствах, токсичности, фармакокинетике и метаболизме изучаемого препарата. Доклинические исследования помогают фармацевтическим компаниям понять, стоит ли исследовать вещество дальше. Исследования с участием людей можно начинать, если данные, полученные в ходе доклинических исследований, доказывают, что препарат эффективен и безопасен и дальнейшие исследования не будутподвергают людей ненужному риску.

Исследование на человеке включает в себе четыре последовательные фазы. Каждая фаза – это отдельное клиническое исследование, для регистрации препарата может потребоваться несколько исследований в рамках одной и той же фазы. Если препарат успешно проходит испытания в первых трех фазах, он получает регистрационное удостоверение. Исследования IV фазы – это пострегистрационные исследования.

# Фаза I

Цель клинических исследований фазы I – установить переносимость, фармакокинетические и фармакодинамические параметры, а иногда и дать предварительную оценку безопасности.

В ходе фазы I исследуется такие показатели, как абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция, а также предпочтительная форма применения и безопасный уровень дозирования. Фаза I обычно длится от нескольких недель до 1 года.В исследованиях участвуют от 20 до 100 здоровых добровольцев. Иногда высокая токсичность препарата (например, для лечения онкологических заболеваний и СПИДа) делает проведение таких исследований у здоровых добровольцев неэтичным и тогда они проводятся с участием пациентов, страдающим соответствующим заболеванием.

Исследования фазы I проводятся в специализированных учреждениях, где есть необходимое оборудование и специально обученный персонал. По дизайну они могут быть открытыми, в них также может использоваться такой метод контроля, как контроль исходного состояния. Они могут быть рандомизированными и слепыми [10].

За участие в исследовании первой фазы выплачивается вознаграждение. Его предназначение – компенсация неудобств и потерянного времени. На случай нежелательных последствий для здоровья на каждого участника клинического исследования оформляется страховка.

Есть различные типы исследований фазы I:

Исследования однократных нарастающих доз (*SingleAscendingDosestudies, SAD*) — это исследования, в которых небольшому числу пациентов вводится одна-единственная доза исследуемого препарата в течение всего того времени, что они находятся под наблюдением. Если не обнаруживается никаких нежелательных реакций и фармакокинетические данные соответствует ожидаемому уровню безопасности, то доза увеличивается и эту увеличенную дозу получает следующая группа участников. Введение препарата с эскалацией доз продолжается до тех пор, пока не будут достигнуты заранее намеченные уровни фармакокинетической безопасности либо не обнаружатся недопустимые нежелательные реакции (при этом говорят, что достигнута максимально допустимая доза).

Исследования многократных нарастающих доз (*MultipleAscendingDosestudies, MAD*) – это исследования, которые проводятся, чтобы лучше понять фармакокинетику и фармакодинамику препарата при многократном введении. В ходе таких исследований группа пациентов получает низкие дозы препарата многократно. После каждого введения производится забор крови и других физиологических жидкостей, чтобы оценить, как лекарство ведет себя в человеческом организме. Доза постепенно повышается в следующих группах добровольцев – до заранее определенного уровня.

# Фаза II

Это первое исследование на больном человеке. Цель исследований фазы II – определить уровень дозирования и схему приема препарата. Дозы препарата, которые получают пациенты в исследованиях фазы II, обычно (хотя и не всегда) ниже, чем самые высокие дозы, которые вводились участникам в ходе фазы I. Дополнительной задачей в ходе исследований фазы II является оценка возможных конечных точек, терапевтической схемы приема (включая сопутствующие препараты) и определение таргетной группы (*например, легкая форма против тяжелой*) для дальнейших исследований в ходе фазы II или III.

Дизайн исследований фазы II может быть различным, включая контролируемые исследования и исследования с контролем исходного состояния. Последующие исследования обычно проводятся как рандомизированные контролируемые, чтобы оценить безопасность и эффективность препарата по определенному показанию. Исследования фазы II обычно проводятся на небольшой гомогенной популяции пациентов, отобранной по жестким критериям (100-500 человек).

Иногда фаза II делится на фазу IIA и фазу IIB.

Фаза IIА– это пробные исследования, спланированные для определения уровня безопасности препарата на отобранных группах пациентов с определенным заболеванием или синдромом. В задачи исследования может входить определение чувствительности пациентов к различным дозам препарата в зависимости от характеристик группы пациентов, частоты приема и пр.

Фаза IIB – это четко регулируемые исследования, спланированные для определения эффективности и безопасности воздействия препарата на пациентов с конкретным заболеванием. Основной задачей этой фазы является определение оптимального уровня дозирования.

В некоторых исследованиях фазы I и II объединены, так что тестируются как эффективность, так и безопасность препарата.

В фазе II обязательно наличие контрольной группы, которая по составу и количеству пациентов не отличается от группы, получающей изучаемый препарат. Пациенты в двух группах должны быть сопоставимы по полу, возрасту и предшествующему фоновому лечению. При этом эффективность и переносимость нового препарата сравнивают либо с плацебо, либо с другим активным препаратом, который является «золотым стандартом» в лечении данного заболевания[10].

# Фаза III

Исследования фазы III – это рандомизированные контролируемые мультицентровые исследования с участием большой популяции пациентов (300-3000 или больше, в зависимости от заболевания). Эти исследования спланированы таким образом, чтобы подтвердить предварительно оцененные безопасность и эффективность препарата для определенного показания в определенной популяции. В исследованиях фазы III также может изучаться зависимость эффекта от дозы препарата или препарат при применении у более широкой популяции, у пациентов с заболеваниями разной степени тяжести или в комбинации с другими препаратами.

Иногда исследования III фазы продолжаются, когда документы на регистрацию в соответствующий регуляторный орган уже поданы.В таком случае пациенты продолжают получать жизнеспасающий препарат, пока он не будет зарегистрирован и не поступит в продажу. Для продолжения исследований могут быть и другие причины — например, желание компании-спонсора расширить показания к применению препарата (то есть показать, что препарат работает не только при зарегистрированных показаниях, но и при других показаниях или на других группах пациентов, а также получить дополнительную информацию о безопасности). Исследования подобного рода классифицируются иногда как фаза IIIB.

Подтвердив эффективность и безопасность препарата в ходе исследований фазы III, компания формирует так называемое регистрационное досье препарата, в котором описываются методология и результаты доклинических и клинических исследований препарата, особенности производства, его состав, срок годности. Совокупность этой информации представляет собой так называемое «регистрационное досье», которое представляется в уполномоченный орган здравоохранения, осуществляющий регистрацию (в каждой стране – свой)[10].

Рекомендация к широкому клиническому применению считается обоснованной при соблюдении следующих условий:

* предлагаемый препарат более эффективен, чем известные препараты аналогичного действия;
* обладает лучшей переносимостью при сравнимой с уже известными препаратами;
* эффективен в тех случаях, когда лечение уже известными препаратам безуспешно;
* экономически более выгоден;
* прост в применении;
* имеет более удобную лекарственную форму;
* обладает синергичным действием при комбинированной терапии, не повышая токсичности.

# Фаза IV

Фаза IV также известна как пострегистрационные исследования т.е. исследования, проводимые после регистрации препарата в соответствии с утвержденными показаниями. Это исследования, которые не требовались для регистрации препарата, однако необходимы для оптимизации его применения. Требование об их проведении может исходить как от регуляторных органов, так и от компании-спонсора. Их целью может быть завоевание новых рынков для препарата (например, в случае, если препарат не изучался на предмет взаимодействия с другими препаратами). Важная задача фазы IV – сбор дополнительной информации по безопасности на большой популяции в течение длительного времени.

В числе целей фазы IV может быть оценка таких параметров лечения, как сроки лечения, взаимодействие с другими препаратами или продуктами питания, сравнительный анализ стандартных курсов лечения, анализ применения у больных различных возрастных групп, экономические показатели лечения и отдаленные результаты лечения (снижение или повышения уровня смертности среди пациентов, длительно принимающих данный препарат)[10].

Помимо интервенционных исследований IV фазы (в которых препарат используется по зарегистрированному показанию, но схема обследования и ведения пациента определяется протоколом исследования и может отличаться от рутинной практики), после одобрения применения препарата в стране могут проводиться пострегистрационные наблюдательные (неинтервенционные) исследования. В таких исследованиях собирается информация о том, как препарат применяется врачами в их повседневной клинической практике, что дает возможность судить об эффективности и безопасности препарата в условиях «реальной жизни».

Если в ходе исследований IV фазы или пострегистрационных наблюдательных исследований обнаружатся редкие, но опасные побочные эффекты, то препарат может быть снят с продажи, его применение также может быть ограничено.

Деление на фазы – общепринятый, но приблизительный способ классификации клинических исследований, поскольку одно и то же исследование может проводиться на разных фазах.

*Например, несмотря на то, что фармакологические исследования обычно проводятся во время фазы I, многие из них инициируются на каждой из трех фаз, но при этом все равно обозначаются как исследования фазы I.*

Результаты, полученные в ходе какого-либо исследования, часто влекут за собой корректировку всего плана исследований.

*Например, результаты подтверждающего терапевтического исследования могут потребовать дополнительных фармакологических исследований с участием человека.*

Поэтому наиболее предпочтительным критерием классификации считается цель исследования, что наглядно представлено в таблице 1.

Таблица 1.

**Классификация клинических исследований**

|  |  |
| --- | --- |
| Тип исследования | Цель исследования |
| Фармакологическое | Оценить переносимость, установить/описать фармакокинетику и фармакодинамику, исследовать метаболизм и взаимодействие с другими препаратами, оценить активность. |
| Терапевтическое поисковое | Исследовать применение по определенным показаниям, установить дозировку для последующих исследований, собрать данные для определения дизайна, конечных точек и методологии терапевтического подтверждающего исследования |
| Терапевтическое подтверждающее | Доказать/ подтвердить эффективность, установить профиль безопасности, предоставить данные для оценки соотношения риска и пользы для регистрации препарата, установить зависимость эффекта от дозы. |
| Терапевтическое исследование применения | Уточнить соотношение риска к пользе вообще и в отдельных популяциях и/или условиях, выявить редкие нежелательные реакции, уточнить рекомендации по дозировке. |

Следующая таблица (табл. 2) демонстрирует тесную, но подвижную взаимосвязь между фазами и типами исследований.

Таблица 2.

**Корреляция между фазами и типами исследований**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип исследования | Фаза I | Фаза II | Фаза III | Фаза IV |
| Фармакологическое |  |  |  |  |
| Терапевтическое поисковое |  |  |  |  |
| Терапевтическое подтверждающее |  |  |  |  |
| Терапевтическое исследование применения |  |  |  |  |

**Примечание:** темно-серые зоны – это типы исследований, которые обычно проводятся на определенной фазе клинического изучения;светло-серые зоны – это типы исследований, которые могут проводиться на определенной фазе клинического изучения, однако это не является распространенной практикой.

# Глава 5. Проведение клинических исследований

Клинические исследования - это самый продолжительный этап в разработке препарата.В среднем от момента, когда начинаются клинические исследования препарата, до момента, когда препарат получает одобрение в уполномоченном органе здравоохранения, проходит 8 лет. Такая длительность связана с:

* особенностями болезненного процесса (при хронических заболеваниях увидеть эффект препарата можно только спустя месяцы, а то и годы);
* трудностью набора пациентов в случае редкого заболевания;
* ограничениями в критериях включения согласно которым не все пациенты, страдающие определенным заболеванием, могут принять участие в исследовании т.к. не подходят по возрасту, наличию сопутствующей патологии и др.

*Например, для исследований некоторых препаратов могут потребоваться необычные комбинации характеристик заболевания. Найти подходящих пациентов и получить их согласие, особенно когда пациенту участие в исследовании не сулит прямой выгоды, сложно (причинами этого может быть то, что участие в клинических исследованиях II-IV не оплачивается, эффективность препарата не доказана, пациент может получить плацебо).*

К примеру, менее 5% онкологических больных могут принять участие в исследованиях по причине несоответствия критериям включения.

Исследования препаратов, предназначенных для лечения сезонных заболеваний и синдромов (например, сезонной аллергии, гриппа, ОРВИ и пр.), могут проводиться только в определенное время года (например, весной, если речь идет о сезонной аллергии) [16, 17].

Все это снижает скорость проведения клинических исследований и отдаляет сроки регистрации новых лекарственных средств.

**5.1. Различия между лечением больного и исследованием**

  На первый взгляд биомедицинские исследования мало отличаются от обычных терапевтических процедур, которые проводятся в стенах стационаров. Пациент может посещать процедуры, принимать лекарства и посещать врача для медицинского осмотра. Основная проблема состоит в том, что индивидуальные особенности протекания болезней настолько разнообразны, что любой врач вынужден проводить микроисследование для того, чтобы поставить диагноз и начать лечение больного. Всякий раз, когда врач назначает лекарство, он, можно сказать, экспериментирует, поскольку не может полностью предсказать результат действия препарата на пациента. То же может быть сказано и о хирургическом вмешательстве и многих других действиях, которые предпринимают врачи при лечении больных[5]. Тем не менее:

***Стандартное лечение*** проводится для улучшения здоровья больного *существующими и проверенными методами* и включает в себя диагностику, превентивные меры или лечение заболевания. Использование стандартных методов в этом случае делает достижение желаемых результатов – выздоровление больного – вероятным с высокой степенью ожидаемости. Безусловно, сохраняется и высокая степень непредсказуемости при проведении подобного лечение, проистекающая из индивидуальных особенностей каждого пациента, однако подобная непредсказуемость является частью повседневной медицинской практики любого врача.

***Медицинское исследование*** – это всегда деятельность, направленная на развитие и обобщение знания, которое может быть использовано для развития медицины, разработки и внедрения новых лекарств, методов лечение и т.п. Любое исследование связано с рисками, именно поэтому исследователи должны гарантировать, что испытываемый препарат или метод безопасен. Для этого они должны не только потратить значительное время на предварительную их проверку, но затратить еще больше времени на анализ результатов. И даже при всех этих обстоятельствах гарантировать безопасность исследования трудно, если вообще возможно. Например, недавняя трагедия, произошедшая во время испытания лекарства *TGN*1412, повышающего иммунитет человека, лишь подтвердила, насколько небезопасны биомедицинские исследования.

Одним из отрицательных примеров может служить клиническое испытание первой фазы вещества *TGN*1412– моноклонального антитела, предложенного в качестве лекарства для лечения лейкемии и таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит (2006 г., Англия). У шестерых добровольцев проявилось сильное побочное воздействие лекарства на организм человека в виде цитокинового шторма – резкого увеличения количества продуцируемых иммунной системой цитокинов приведшего к полиорганной недостаточности. Испытуемые были переведены в реанимацию. Несмотря на последующее лечение, многие из них остались инвалидами.

Исходно исследование не предвещало высокой опасности для испытуемых. Участники получили дозу экспериментального препарата в 500 раз ниже, чем самая высокая доза, введенная животным в ходе доклинических исследований [18]. Исследователи точно следовали одобренному протоколу. Английское Управление по контролю за лекарственными средствами и продуктами для здоровья провело расследование и удостоверилось, что нарушений при производстве препаратане было (он не был заражен, отклонений в количественном и качественном составе ингредиентов не обнаружено) [19, 20].Согласно заключению экспертов*MHRA*, причиной развития заболеваний у людей, принявших участие в исследовании, стала “Непредсказуемая биологическая реакция на человека”, поскольку эксперименты, которые ранее проводились на обезьянах, имели положительный результат. Однако независимые эксперты дополняют это заключение выводами, согласно которым были основания для того, чтобы предположить возможность опасного влияния исследуемого вещества на человека, но исследователи не уделили этому замечанию достаточно внимания и не смогли оценить степень риска своего исследования. Случай с *TGN*1412 показывает, как отсутствие важной информации в документах (заключения о возможности неодинакового влияния вещества на животных и человека) и незначительные аналитические недоработки стали причиной трагедии [20].

# Глава 6. Этические аспекты клинических исследований

Любое исследование, как правило, включает в себя значительные риски, степень которых часто непросто предвидеть. Тем не менее, существует стандартный набор принципов, соблюдение которых является обязательным условием проведение исследования с участием человека[4]:

1. Медицинское исследование с участием человека проводится *только в том случае, если данные не могут быть получены каким-либо иным способом;*
2. Результаты исследования должны представлять значительный интерес для науки и общества и вносить большой вклад в разработку эффективных лекарств, *превосходящих по своим качествам уже существующие лекарственные препараты или значительно улучшать методы лечения, которые активно используются или апробировать новые методы лечения;*
3. Исследованию с участием человека должны *предшествовать эксперименты на животных;*
4. Участники исследований должны получить *максимально полную информацию об исследовании*, в котором они собираются принять участие. Их согласие является важнейшим условием проведения исследования. *Любой участник исследования имеет правов любой момент отказаться от участия в исследовании.*

Главными документами, на которых базируются клинические исследования с участием человека – это **Нюрнбергский кодекс (1947)** и **Хельсинкская декларация (1964).**

Первый принцип Нюрнбергского кодекса гласит: «Добровольное согласие участника исследования является основным требованием и необходимым условием участия в исследовании человека». *«Участник исследования должен обладать достаточным знанием и пониманием деталей своего участия в исследовании, с тем, чтобы он был в состоянии принять осознанное и взвешенное решение».*

Хельсинкская декларация разъясняет принцип информированного согласия: *«При проведении любого исследования с участием людей в качестве субъектов каждый потенциальный субъект исследования должен быть надлежащим образом проинформирован о целях, методах, ожидаемой пользе и возможном риске исследования, а также о неудобствах, которые могут быть вызваны экспериментом. Участники исследования должны быть проинформированы о том, что они имеют неограниченное право отказаться от участия в исследовании и в любое время взять назад согласие на участие. Врач должен получить такое согласие – свободное и информированное – от субъекта исследования, желательно в письменном виде».* В этом документе дается определение информированного согласия, указывается на то, что участник исследования должен знать для того, чтобы принять решение о своем участии в исследовании (параграф 22), о необходимости предотвращать оказание личностного давления с целью принуждения к участию в исследовании (параграф 23). В параграфах 24 и 26 излагаются условия участия в исследованиях лиц с ограниченной дееспособностью (малолетние дети, недееспособные лица, пациента, находящиеся в бессознательном состоянии). Они также могут стать участниками исследования, но со значительными ограничениями.

Все медицинские исследования на самых ранних этапах планируются с тем, чтобы риск вероятных негативных факторов, могущих нанести участникам исследований вред как физический, так и психологический, был максимально снижен. Но так как медицинские исследования с участием человека имеют множество этических аспектов выходящих за пределы научного исследования, в обязательном порядке проводится этическая экспертиза каждого конкретного исследования. Это требование зафиксировано правилами «Качественной клинической практики» (*GCP*) – документом, ратифицированым большинством стран, активно проводящих биомедицинские исследования, в том числе и Россией. Функция этической экспертизы возлагается на специально созданную структуру – Этический комитет (в Европе– *ResearchEthicalCommittee* - *REC*, ав США –*InstitutionalReviewBoard*- *IRB*).

В1998 г. в РФбыл принят закон «О лекарственных средствах», определяющий основные принципы клинических исследований, среди которых необходимость информирования пациента, одобрение клинических исследований Комитетом по этике при Минздраве РФ. С 2010 г. его заменил закон «Об обращении лекарственных средств», закрепляющий означенные принципы.

Каждое коммерческое исследование получает одобрение федерального органа – министерства здравоохранения и социального развития, в рамках которого работает Комитет по этике. Затем исследование передается на курацию в локальный этический комитет (ЛЭК) по месту проведения исследования.

При различных учреждениях здравоохранения (больницах, исследовательских центрах, институтах, университетах, академиях и т.д.) работают ЛЭК. Ни одно исследование с участием человека, в том числе и дипломные или диссертационные исследования, не может быть осуществлено без одобрения ЛЭК («О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» ВАК, 2002).

*«Экспертный совет по медицине ВАК Минобразования РФ обращает внимание руководителей диссертационных советов, что при принятии к рассмотрению и защите диссертаций, тематика которых связана с использованием лекарственных средств (как зарегистрированных, так и новых, находящихся на рассмотрении), методов диагностики и лечения у человека, необходимо проверять их соответствие международным и российским законодательным актам 6 юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека»*

При планировании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования соискатель ученой степени должен строго руководствоваться нормативной и регламентирующей документацией МинздравсоцразвитияРФ, а также получить письменное информированное согласие лиц, участвующих в биомедицинском исследовании, либо их законных представителей и одобре­ние на проведение исследования независимого локального этического комитета.Без соблюдения вышеуказанных требований диссертация не может быть принята к рассмотрению диссертационными советами.

Как правило, этические комитеты используют четыре типа мониторинга исследований:

* ежегодный отчет,
* контроль за процедурой получения информированного согласия,
* мониторинг следования протоколу во время проведения исследований и
* проверка подлинности данных (подобный мониторинг проводится в тех случаях, когда данные не проверяются каким-либо иным проверяющим органом, в случае диссертационных работ – участие в комиссии по проверке первичной документации).

Особое значение среди видов мониторинга имеет контроль за получением добровольного информированного согласия.

**6.1Принципы этической экспертизы**

Фундаментальные принципы этической экспертизы представляют собой утверждение безусловной ценности человеческого существа не только в биологической, но и в личностной перспективе. Соблюдение этических принципов гарантирует уважение и отсутствие дискриминации человека, согласившегося принять участие в медицинском исследовании. К базовым этическим принципам относят принцип уважения личности испытуемого, принцип благодеяния и справедливости.

**Под уважением личности** понимается поддержка независимого и автономного принятия решения каждым конкретным человеком. Согласно этому принципу *«всякий индивид обладает способностью размышлять относительно личных целях и действовать в соответствии со своими взглядами»* (Бельмонтский доклад, B. 1). С другой стороны данные принцип требует защиты интересов и прав людей, которые ограничены в способности принимать автономные решения по тем или иным причинам (как правило, это возраст, психическое расстройство, принудительное ограничение свободы). При этом условие автономии каждого конкретного человека может меняться на протяжении его жизни, что требует периодического пересмотра каждого конкретного случая.

**Принцип благодеяния** гарантирует каждому участнику исследования не только защиту от излишних рисков, но также и получение различных благ от участия в исследовании. К таким благам может относиться доступ к новейшим методам диагностики, получение эффективных лекарств, а также моральное удовлетворение от участия в исследовании, цель которого состоит в совершенствовании лекарств и методов лечения.Данный принцип разбивается на два подпринципа:

* «не причиняй вреда»;
* «принеси максимально возможную пользу и сведи к минимуму возможный вред».

Так обязательство приносить пользу касается не только исследователей, но и представителей общества, данный принцип выполняет функцию как защиты участников исследований от возможных рисков, так и служит условием участия пациентов в медицинских исследованиях, направленных на благо общества.

Бывает так, что участие в исследовании может быть бесполезно для конкретного пациента, между тем, участвуя в исследовании, он приносит большую пользу обществу (так бывает, например, при исследованиях, направленных на лечение редких болезней). Принцип благодеяния также служит для обоснования участия в биомедицинских исследованиях пациентов с ограниченной автономией (в том числе детей). Ведь даже в том случае, если конкретные дети, принимающие участие в исследовании, не получают пользу лично для себя, результаты исследования, выраженные в новых, более эффективных лекарствах и методах лечения могут быть решающими в спасении жизней других детей.

**Принцип справедливости** основывается на необходимости равного распространения среди всех социальных групп, те как среди обеспеченных слоев населения и в более широкой перспективе, среди жителей более обеспеченных стран и жителей бедных слоев населения и бедных стран как рисков, связанных с исследованиями, так и тех благ, которые могут быть достигнуты в результате участия представителей этих групп в биомедицинских исследованиях.

Соблюдение принципа справедливости является одной из наиболее болезненных тем в настоящее время, поскольку множество биомедицинских исследований по различным соображениям (правовым, экономическим, культурным и др.) проводится в беднейших странах третьего мира, в то время как лекарства, полученные в результате этих исследований слишком дороги, чтобы быть доступными жителям этих стран. Этот принцип лежит в основе запрета в Российской Федерации на привлечение к исследованиям детей не имеющих родителей.

**6.2. Этическая экспертиза исследовательских проектов в ЛЭК**

Основной задачей этического комитета является защита прав, безопасность и благополучия всех участников исследования.

Этический комитет - это независимый орган (экспертный совет или комитет, действующий на уровне организации, региональном, национальном, международном уровне), который состоит из медицинских работников, а также лиц, не имеющих отношения к медицине.

Этический комитет проводит этическую экспертизу планируемого исследования **перед его началом**, рассматривая протокол исследования, информацию об исследовании, предоставляемую пациенту (информационный листок), все рекламные материалы, имеющие отношение к исследованию, оценивает квалификацию исследователя и соответствие возможностей базы проведения исследования заявленным целям.

**В ходе исследования** этический комитет должен осуществлять мониторинг его проведения: исследователь обязан предоставлять комитету информацию о набранных пациентах, отклонениях от протокола, о серьезных нежелательных явлениях.

Этический комитет в праве контролировать полноту предоставления информации пациенту о рисках и пользе, которые ему может принести участие в исследовании, и добровольность получения согласия на участие в исследовании.Он может потребовать, чтобы пациентам была предоставлена дополнительная информация, если это позволит повысить уровень защиты их прав, безопасности, благополучия.

Никакие изменения в протокол исследования не могут быть внесены без рассмотрения и одобрения комитета по этике.

Особое внимание комитеты по этике должны уделять исследованиям с участием уязвимых категорий пациентов – несовершеннолетних, недееспособных лиц, пациентов, находящихся в неотложных состояниях, иных лиц, на которых может быть оказано давление.

# Глава 7. Кто может принять участие в клиническом исследовании

В США и Европе фармацевтические компании размещают в прессе рекламные объявления о наборе пациентов в исследования.

В России такая форма информирования пациентов пока не прижилась, хотя получить информацию об идущих клинических исследованиях можно на информационном ресурсе (*www.clinicaltrials.gov*) и на сайте Минздравсоцразвития РФ (*www.minzdravsoc.ru*), которые ведут постоянно обновляемый перечень одобренных к проведению клинических исследований.

Чаще всего в нашей стране пациенты узнают о наборе в какое-либо исследование от своего лечащего врача. Прежде чем согласиться на участие в клиническом исследовании, пациентам или здоровым добровольцам следует обсудить это с лечащим врачом, членами семьи, юристом и др.

В информации для пациента, которую участники исследования получают на руки, обязательно должен быть указан телефон исследователя, к которому пациент может обратиться в любой момент чтобы задать волнующие его вопросы и получить дополнительную информацию, а также координаты ЛЭК, одобрившего это исследование, к которому пациент также имеет право обратиться за разъяснениями.

После подписания информированного согласия пациенты и здоровые добровольцы проходят скрининговое обследование, цель которого – выяснить, соответствует ли пациент критериям включения в исследование, и становятся его участниками.

Важно отметить, что критерии включение и исключения не используются, чтобы отклонить людей лично. Критерии отбора используются, чтобы в исследование не попали люди, которым участие в нём может оказаться небезопасным. Также критерии отбора гарантируют, что результаты исследования будут отвечать поставленной задаче.

В заключение в качестве напутствия молодым и напоминания зрелым исследователям хочется привести одно из положений Международного Кодекса медицинской этики: **«Относитесь к другим так, как бы вы хотели, чтобы относились к тебе»** и, прежде, чем предложить больному или здоровому человеку принять участие в вашем исследовании подумайте, хотели бы вы принять в нем участие или предложили ли бы вы своим близким такой вариант.

# КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ:

1. Что такое клиническое исследование?
2. В каком документе указывают цели, задачи, дизайн, методологию и организацию клинического исследования?
3. Для чего следует придерживаться правил проведения клинических исследований (*ICHGCP* и ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»)?
4. Какие могут быть типы клинических исследований по наличию вмешательств в тактику, процедуру обследования и лечения больного?
5. Какие могут быть типы клинических исследований в зависимости от цели исследования?
6. Что подразумевается под «дизайном» исследования?
7. Какие основные типы наблюдательных исследований?
8. Что можно назвать «эталонным методом» дизайна клинических исследований?
9. Какие две основные технологии контроля в дизайне клинических исследований?
10. В чём суть плацебо-контроля в дизайне клинических исследований?
11. В чем суть активного контроля в дизайне клинических исследований?
12. Для чего необходимо информированное согласие?
13. О чём обязан информировать врач-исследователь пациента при проведении клинического исследования?
14. В чем заключается мощность теста?
15. Что такое фаза исследования?
16. Каковы цель и содержание фазы I ?
17. Каковы цель и содержание фазы II ?
18. Почему иногда разделяют фазы II на фазы IIа и фазы IIв?
19. Каковы цель и содержание фазы III ?
20. Почему иногда разделяют фазы III на фазы IIIа и фазы IIIв?
21. Каковы цель и содержание фазы IV ?
22. С чем связана длительность проведения клинического исследования?
23. В чем различие между лечением больного и клиническим исследованием?
24. Какие обязательные условия для проведения исследований с участием человека?
25. Какие главные международные документы, на которых базируются клинические исследования на человеке?
26. Какие основные нормативные документы РФ, на которых базируются клинические исследования на человеке?
27. Какие типы мониторинга клинических исследований используют этические комитеты?
28. Назовите базовые этические принципы в клинических исследованиях с участием человека?
29. Что следует понимать под уважением личности участника клинического эксперимента?
30. В чем заключается принцип благодеяния по отношению к участнику клинического эксперимента?
31. На чем основывается принцип справедливости к участникам клинического эксперимента?
32. Какие задачи выполняет этический комитет по отношению к участникам клинических исследований?
33. На каких этапах клинического исследования проводит экспертизу этический комитет?
34. Кто может принять участие в клиническом исследовании?

# ЛИТЕРАТУРА:

1. ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика".
2. ОСТ 42-51199 «Правила проведения качественных клинических испытаний».
3. ФЗ от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
4. *Белоусов, Ю.Б.* Этическая экспертиза биомедицинских исследований. – М.:Общество Клинических Исследователей, 2006.
5. *Власов, В. В.* Введение в доказательную медицину. – М: Медиа Сфера, 2004. –462 с.
6. Доказательная медицина. Ежегодный справочник. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 1400 с.
7. *Мелихов, О. Г.* Клинические исследования. – М.: Атмосфера, 2003. – 200 с.
8. *Мешковский, А.П.*Роль*FDA* в регулировании сбыта лекарств в США: маркировка и продвижение лекарственных препаратов (рус.). –Фарматека. – 2001. – №4(46).
9. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств / Сост.: Р. У. Хабриев, И. Н. Денисов, В. Б. Герасимов, В. Г. Кукес. – М.: ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора, 2005.
10. Планирование и проведение клинических исследований / Под ред. Ю. Б. Белоусова. – М.: Общество клинических исследователей, 2000. – 584 с.
11. *DiMasiJ., Grabowski H.* The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different?// Managerial and Decision Economics. – 2007. – Vol. 28, Issue 4-5. — P.469-479.
12. *DiMasiJ. et al.* The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs// Journal of Health Economics. – 2003. — Vol. 22. — № 2 (March). — P. 151-185.
13. *James J.* Bad Blood: The Tuskegee Syphilis Experiment. New York: Free Press.
14. Glossary of Clinical Trials Terms (англ.). NIH Clinicaltials.gov.
15. ICH Guideline General Considerations for Clinical Trials (англ.). ICH.
16. *Khan Y., Tilly S.*Seasonality: The Clinical Trial Manager’s Logistical Challenge (англ.). Pharm-Olam International.
17. *Khan Y., Tilly S.*Flu, Season, Deseases Affect Trials (англ.). Applied Clinical Trials Online (January 1, 2010).
18. Rebecca English Elephant Man Coudn’t Resist Drug Test Money (англ.). Daily Mail (March 20, 2006).
19. Clinical Trial Suspension: Latest Findings (англ.). Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency.
20. *Bhattacharya Sh., CoghanA.*Catastrophic Immune Response May Have Caused Drug Trial Horror (англ.). New Scientist (March 17, 2006).

**ССЫЛКИ НА ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛ, посвященный этическим вопросам проведения клинических испытаний**

**(http://www.bioethics/rus/library/):**

|  |  |
| --- | --- |
| Российские нормативные акты: | * К[онституция РФ](http://www.bioethics.ru/rus/library/id/383/);
* [ФЗ от 22.06.1993 г. №5487-1 «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан](http://www.bioethics.ru/rus/library/id/389/)»;
* [ФЗ от 22.06.1998 г. №86 «О лекарственных средствах»](http://www.bioethics.ru/rus/library/id/390/);
* [Закон РФ от 02.07.1992 г. №3185-I «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании»](http://www.bioethics.ru/rus/library/id/391/);
* [ФЗ от 31.05.2001 г. №73 «О государственной судебно-экспертной деятельности в российской федерации»](http://www.bioethics.ru/rus/library/id/392/);
* «[Положение о комитете по этике при федеральном органе контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств» (утв. Минздрава РФ от 21.06.2000 г.);](http://www.bioethics.ru/rus/library/id/393/)
* П[риказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266 "Правила клинической практики в РФ"](http://www.bioethics.ru/rus/library/id/394/)
 |
| Между-народные документы: | * [Нюрнбергский кодекс](http://www.bioethics.ru/rus/library/id/386/);
* [Хельсинкская декларация ВМА «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого](http://www.bioethics.ru/rus/library/id/387/)»;
* [Бельмонтский доклад](http://www.bioethics.ru/rus/library/id/388/);
* [Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины: конвенция о правах человека и биомедицине (Совет Европы)](http://www.bioethics.ru/rus/library/id/395/);
* [Пояснительный доклад к Конвенции о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением достижений биологии и медицины (Совет Европы)](http://www.bioethics.ru/rus/library/id/385/);
* [Дополнительный протокол к конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины, о биомедицинских исследованиях (Совет Европы)](http://www.bioethics.ru/rus/library/id/396/).
 |

**Д Л Я З А М Е Т О К**

Организационные и этические аспекты проведения

клинических исследований:

Учебное пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / ГурылёваМ.Э., Глушаков А.И.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | *Текст в авторском изложении* |  |
| Бумага офсетная. Печать – ризография.Тираж 100 экз. 57 стр. 6 печатных листов. Объём 3,56 усл.-печ.л.Подписано в печать 01.06.2012 г. Заказ № 217 |
|  |  |  |

«Первый печатный двор»

420111, г. Казань, Университетская, 11/46