

СПЕЦИФИКА РАННИХ ФАЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ОТ НАУКИ К ЧЕЛОВЕКУ

Гордеев И. Г., Таратухин Е. О.

В статье проблематизируется форма этического противоречия испытаний новых лекарственных препаратов на людях. Этот вопрос особенно остро стоит в начальных фазах клинических исследований, которые более всего похожи на эксперимент, а потому требуют особой регламентации. Преодолены ли сложности, связанные с этическими аспектами участия людей в испытаниях лекарственных средств? Нет ли завуалированных жёсткой нормативной базой аспектов, требующих специальной междисциплинарной проработки? Авторы пытаются ответить на эти вопросы, принимая во внимание биосоциальный характер объекта исследований новых препаратов.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 76–79
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-76-79>

Ключевые слова: доказательная медицина, этика, информированное согласие, первая фаза, вторая фаза.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 л/ф, Таратухин Е. О.* — к.м.н., М.А., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardio03@list.ru

Рукопись получена 16.05.2015
 Рецензия получена 18.05.2015
 Принята к публикации 25.05.2015

SPECIFICS OF THE EARLY PHASES OF CLINICAL TRIALS: FROM SCIENCE TO PERSON

Gordeev I. G., Taratukhin E. O.

The article focuses on the form of ethical controversy of the new drugs studies on humans. The issue is at its most importance in early phases of clinical trials that resemble an experiment, therefore requiring specific regulation. Has the difficulties been resolved, that are related to ethical aspects of human participants in new drugs investigation? Are not there any aspects that require thorough interdisciplinary workout, but being covered by strict regulation? Authors try to answer these questions taking into account a biosocial nature of the object of investigations.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 76–79
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-76-79>

Key words: evidence based medicine, ethics, informed consent, first phase, second phase.

SBEI HPE RNRMU n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia.

Разработка лекарственных препаратов — одна из важнейших частей медицинской науки, да и современной культуры в целом. Новые химические молекулы позволяют модифицировать метаболизм таким образом, чтобы добиться желаемого эффекта в организме больного. Клинические исследования — изучение новых препаратов или устройств для медицинского применения на людях — являются наиболее важной и наиболее сложной частью разработки оригинальных способов медицинского воздействия. Они жёстко регламентированы, позволяя минимизировать риски, как для самих испытуемых, так и для миллионов будущих пациентов.

Регламентация досталась дорогой ценой. Широчайшие возможности медицина получила после того, как стала наукой. Зарождение науки произошло на рубеже Средневековья и Нового времени, когда ключевой формой получения знания стал и остаётся на сегодняшний день — эксперимент. От его условий зависит возможность влияния на природу, возможность осознанного воздействия для получения заданного результата. Эксперименты возможны в естественных науках. Медицина, работая с телом человека, становится по преимуществу естественной наукой. Однако при всех достижениях в познании молекулярной структуры тела, её раздражает противоречие: суб-

страт опыта подобен самому экспериментатору [1]. После лабораторных испытаний на культурах клеток, мышцах, кроликах и собаках, неизбежно наступает этап клинических исследований.

Клинические исследования подразделяются на четыре фазы. Начальные фазы — I и IIa — включают в себя, главным образом, оценку безопасности медицинского средства. К более поздним этапам акцент смещается на эффективность и на отличия (преимущества) по безопасности в сравнении с аналогичными средствами. Постмаркетинговые исследования продолжают набор данных, и иногда происходит так, что уже после регистрации лекарственного препарата обнаруживаются сведения, препятствующие его дальнейшему применению.

Этические проблемы, поднятые после утихания конфликтов первой половины XX века, заставили по-новому взглянуть на проблему получения медицинского знания. Осуждение опытов на людях породило ряд этических конвенций, регламентирующих использование людей как объекта получения биологической информации. Среди них основная Декларация Всемирной медицинской ассоциации, принятая в Хельсинки в 1964г (с дополнениями вплоть до 2008г в Сеуле); меморандум Нюрнбергского трибунала (преступления против человечности); стандарт Над-

лежащая клиническая практика. Эти документы являются базовыми принципами и требуют соблюдения как минимум основных правил этики в междоучастных отношениях.

Проведение любых исследований препаратов жёстко регламентировано. Основная задача — минимизировать влияние побочных переменных на статистическую достоверность собранных данных. Сами организмы разных людей, в любом случае, будут вносить множество побочных переменных. Всё остальное, — то, что зависит от организации, — должно быть унифицировано. Наиболее жёсткая регламентация существует в начальных фазах, где эффект нового химического вещества ещё малоизучен, а потому требует фиксации всех возможных данных в абсолютно одинаковых условиях.

Результаты исследования зависят от его дизайна и от путей обработки результатов. Уже на этапе формулирования очередной гипотезы возможны ошибки, в том числе, смещающие данные исследования в сторону выгоды для его результатов. В сборнике тезисов под редакцией Gigerenzer (2011) [2] авторы Donner-Banzhoff et al. перечисляют ряд возможных проблем, связанных со сбором данных и их анализом в рамках доказательной медицины:

- 1) отбор пациентов,
- 2) выбор слишком низкой дозы контрольного препарата (переоценка эффективности),
- 3) выбор слишком высокой дозы контрольного препарата (недооценка безопасности),
- 4) предпочтение конечных точек с более благоприятным результатом,
- 5) селективный анализ подгрупп исследования и обнародования результатов,
- 6) окончание исследования по достижении благоприятных результатов и др.

Эти пункты касаются и ранних фаз клинических исследований. Основные вопросы в этом случае следует задавать отбору участников, выбору конечных точек и способов оценки.

Реальная эквивалентность данных может быть обеспечена большой статистической силой выборки и рандомизацией. Усреднение данных как можно большего числа испытуемых позволит исключить максимум побочных биологических переменных, выделив необходимую взаимосвязь между воздействием и зависимой переменной. В клиническом исследовании лекарственного препарата воздействием является некая молекула, вводимая в обмен веществ, а зависимой — весь организм, который для удобства подразделяется на ряд метаболических показателей, наиболее релевантных исследованию. Возможности контроля всех состояний организма после воздействия препарата априори ограничены. Как правило, речь идёт о данных стандартных лабораторных (анализы клеточного состава крови, биохимических параметров;

анализы мочи, иногда — слюны или кала) и инструментальных (электрокардиография, артериальное давление, функция дыхания, ультразвуковая визуализация, электрофизиологические показатели) методах. Совокупность этих показателей — их незатронутость — даёт основание полагать, что внедрённая молекула как минимум безопасна в краткосрочной перспективе. Данные фармакокинетики сообщают о моменте полного выведения этой молекулы и её производных из обмена веществ. Суммация результатов воздействий на заранее отобранные организмы позволяет выявить реально существующие (“достоверные”) проблемы и отсеять “помехи”.

Сама по себе сущность статистики, о чём говорилось ещё в первой половине прошлого века, не даёт возможности различить отдельного человека за генерализацией [2, 3]. Это можно назвать ошибкой второго уровня: не только обмен веществ отделяется от человека, но и сам он теряет индивидуальность. Обратная импликация данных статистического анализа в практику обрастает рядом оговорок. Но, тем не менее, подобный путь получения хоть скольконибудь достоверного и практически применимого знания на сегодняшнем этапе развития культуры представляется единственно возможным. Потому требования к процедурам получения такого знания спускаются на практический уровень, а именно, отбора и включения испытуемых.

Начальные фазы клинических исследований обычно проводятся с участием здоровых добровольцев, если это возможно для изучаемой молекулы. В отличие от больного, страдающего той или иной патологией, у здорового человека нет прямого интереса к получению пользы от препарата. Его интерес должен подкрепляться в другой форме, и, допуская “чисто научный” интерес, основным способом компенсации рисков участия в исследовании новой химической формулы является денежное вознаграждение.

Между добровольцем и исследовательским центром заключается контракт, по которому доброволец как бы предоставляет свой метаболизм для снятия физиологических показателей после введения определённого вещества.

Внедрение в организм чужеродной молекулы, ранее не существовавшей в природе, может иметь любые последствия. Безусловно, уже применённая на лабораторных животных, такая молекула вряд ли станет напрямую смертельной. Но её использование может привести к рискам от банальной аллергической реакции до сверхотдалённых последствий на потомстве испытуемого через изменение генетического материала его гамет. Потому, несмотря на отлаженную структуру получения согласия на участие и компенсации за это участие, вопрос соотношения

реальной осознанности риска и возможных рамок “осознанности” при участии в исследовании ранней фазы, остаётся в диалектической плоскости.

По сути, для практической работы наиболее актуальным является вопрос реальной “информированности” в рамках информированного согласия. Этот вопрос не уникален для клинических исследований. Любое согласие пациента на процедуру и манипуляцию, на диагностическое и лечебное вмешательство подразумевает, что он осведомлён о рисках и преимуществах, и что он в состоянии принять осознанное решение. Так ли это на самом деле?

Согласно стандарту “Надлежащая клиническая практика” (ГОСТ Р 52379-2005, п. 1.12), информированное согласие (informed consent) — это процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования. Вопрос может быть задан как понятию добровольности, так и понятию “всех значимых для принятия им решения” аспектов. В первом случае, речь идёт о мотивах: не является ли, к примеру, сумма денежного вознаграждения за участие элементом вынужденности в случае тяжёлого материального положения испытуемого? Можно ли в такой ситуации называть решение полностью добровольным? Во втором случае, не возникает ли риск манипулирования решением со стороны исследователя путём недосказанности или имплицитной подмены понятий?

Эти вопросы не могут иметь простого решения хотя бы потому, что заполняют пространство между полюсами от полного блокирования до волюнтаризма и анархии: тотальная настороженность потенциальных участников исследования сведёт на нет всю фармацевтическую науку, а игра понятиями в их информировании нивелирует сам смысл информированного согласия. Можно предположить, что реалии склоняются ко второму полюсу, поскольку предоставление “всех значимых для принятия” решения испытуемым данным лежит на исследователе и на лицах, формулирующих, утверждающих и проводящих этическую экспертизу текста Информационного листка пациента.

Кроме уже перечисленных аспектов, особенность науки состоит в её включённости в социальный товарообмен. Получение всё новых данных движется вперёд благодаря росту потребности: эволюция компьютеров, средств передвижения, аудио- и видеозаписи, получения энергии, строительства зданий потенцируются экономической системой создания и удовлетворения потребностей; за движением науки вперёд стоит движение финансов. Медицинская наука находится в такой же зависимости от потребности; новые лекарственные препараты, диагностические и лечебные устройства совершенствуются, чтобы

удовлетворить запрос об изменении обмена веществ, о неинвазивной визуализации тканей, о коррекции морфологического изменения. Законы социального дарвинизма обуславливают конкурентное стремительное движение вперёд по пути изобретений. В отношении медицины, в центре которой — человек, они сдерживаются этическими нормами, регламентирующими работу с людьми в опыте. Но несмотря на существование целой системы норм, не всё так однозначно.

В скрытой, трудно осознаваемой форме ответственность за медицинское решение лежит не на пациенте, а на информирующем враче. Решение об участии в исследовании так же смещается в сторону организаторов исследования, которые существуют в рамках не только научных, но и социально-дарвинистских отношений, а потому не могут не быть заинтересованы в скорейшем включении максимального числа участников и получении благоприятных данных. С другой стороны, противовес негативного отношения к медицине и здравоохранению в целом может смещать отношение потенциального участника в сторону заведомого отрицания. В итоге, принятие решения никак не основывается на специфических сторонах самой проблемы, а лежит где-то в области эмоций и интуиции.

Дальнейшее развитие этого вопроса смещается в дискурсивные практики языка и символических конструкций, проблематизируя сами формулировки информирования пациента и вообще высказываний в отношении клинических исследований. К примеру, предоставление факта того, что тяжёлое кровотечение при применении препарата произошло у 0,1% лиц, не включает в себя данные о том, каковы были предпосылки этого кровотечения у данных людей и насколько новый участник сходен с ними в физиологическом и генетическом плане. Его риск может принципиально отличаться как в большую, так и в меньшую сторону. Для полной осознанности были бы необходимы знания медицины в общем, а также особенностей собственного организма, — но сделать врачом каждого человека невозможно. Так же невозможно дать полную информированность о социально-экономических аспектах здравоохранения, о смысле реформ и о соотношении индивидуального и общественного в организации медицинской помощи. Относительно клинических исследований лекарственных средств, эта информированность в большей или меньшей степени транслируется от исследователя к испытуемому.

Проблема “первых введений” нового химического вещества людям — будь то I фаза клинических исследований или исследование биоэквивалентности, — подразумевает жёсткий контроль релевантных параметров. Этот контроль краткосрочный, он прекращается спустя некоторое стандартное время (например,

30 дней) после введения препарата. Отдалённые последствия оценить невозможно и всегда остаётся хотя бы небольшая доля риска, “витальной неопределённости” того, что было бы, если бы не было данного события. Безусловно, слишком детальное муссирование всех затронутых проблем само по себе может достичь паранойи и при неадекватных законодательных инициативах свести на нет развитие фармации вообще. При надлежащем учёте этической стороны вопроса, требуется поиск баланса, оптимального соотношения между потенциальными проблемами и имеющимися возможностями.

Если абстрагироваться от конкретных процедур, вопрос смещается в философско-мировоззренческую плоскость: этический субъект — врач-исследователь, член этического комитета, представитель разработчика фармакопрепарата — оказываются перед дилем-

мой, обозначенной ещё в категорическом императиве И. Канта. Другой человек должен быть не средством для достижения цели, но собственно целью. Целью должно быть благо этого человека. Понятие блага сугубо индивидуально, но на уровне здравого смысла можно как минимум обозначить понятия качества жизни, продолжительности жизни, личностного роста. Помня о благе многих — потенциальных потребителей, больных, которым требуется лекарственный препарат, — не следует забывать и о благе того, чьё здоровье сейчас находится под угрозой, принимающего в большей или меньшей степени осознанное решение подвергнуть себя воздействию никогда не существовавшего в природе нового химического вещества. Опорой в этом, хотя бы формальной, может стать тщательная проработка процедур работы и языка взаимодействия с испытуемым.

Литература

1. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. *Russ J Cardiol* 2014; 9 (113): 22-25. Russian (Таратухин Е.О. Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. *Российский кардиологический журнал*, 2014; 9: 22-25).
2. Gigerenzer G, Muir Gray JA (eds.). *Better Doctors, Better Patients, Better Decisions. Envisioning Healthcare 2020*. Strüngmann Forum Reports. London: MIT Press, 2011.
3. Glymour C. Causation and Statistical Inference. Glymour C., Beebe H. et al. (eds.). *The Oxford Handbook of Causation*. Oxford University Press, 2012: 498-519.