

Е.В. ИВАШКОВА¹, к.м.н., научный сотрудник,
ivashkova@ihb.spb.ru

М.В. ВОТИНЦЕВА¹, младший научный сотрудник,
mvv@ihb.spb.ru

А.М. ПЕТРОВ¹, к.м.н., старший научный сотрудник,
apetrov@ihb.spb.ru

И.Д. СТОЛЯРОВ¹, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией нейроиммунологии
sid@ihb.spb.ru

Этические, клинические и научные аспекты исследований лекарственных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на современном этапе

Ключевые слова: клинические исследования лекарственных средств, рассеянный склероз, этические аспекты

Ivashkova I.V., Votintseva M.V., Petrov A.M., Stolyarov I.D.

Ethical, clinical and scientific aspects of a research of medicinal drugs that alter progress of a multiple sclerosis at the current staging point
The article introduces ethical, clinical and scientific aspects of a medicinal drugs research, as well as particularities of conducting of clinical researches on a multiple sclerosis. The article presents major regulatory document on conduction of clinical researches of medicines in the Russian Federation.

Keywords: clinical researches of medicines, multiple sclerosis, ethical aspects

Внедрение в практическое здравоохранение принципов доказательной медицины, главным из которых является принятие конкретных клинических решений для лечения пациента не столько на основе личного опыта врача, сколько исходя из строго доказанных данных контролируемых исследований, способствовало возрастанию роли клинических исследований лекарственных средств (КИЛС), в т. ч. для создания новых препаратов патогенетической терапии рассеянного склероза (ПИТРС) и исследования новых мишеней терапевтического воздействия.

Важное место в методологии КИЛС занимают этические обязательства: с одной стороны, это обязательства перед пациентом (защита прав участников исследования, в т. ч. уязвимых), с другой – обязательства перед обществом (обеспечение создания лучшего метода лечения в настоящее время и в будущем). Результаты КИЛС, полученные с нарушением этических прав субъектов исследования, не могут быть использованы для принятия решения о выпуске нового лекарственного препарата (ЛП).

В статье дается представление о научных, клинических, этических аспектах исследований лекарственных средств, особенностях проведения клинических исследований в области рассеянного склероза. Приводятся основные документы, регламентирующие проведение клинических исследований лекарственных средств в Российской Федерации.

Впервые понятия о добровольном согласии, свободе выбора, интересах личности и общества были обозначены в положениях Нюрнбергского этического кодекса, опубликованного в 1947 г. В 1964 г. Всемирной медицинской ассоциацией была принята Хельсинская декларация «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого». В 1997 г. на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH), были приняты положения о Надлежащей клинической практике (Consolidated Guideline for Good Clinical

¹ ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН

Practice, GCP) – свод нормативов и правил, которые определяют цивилизованное проведение испытаний лекарственных средств, обеспечивая надежность полученных данных, этическую и правовую защиту испытуемых, конфиденциальность информации. В сентябре 2005 г. в Российской Федерации был утвержден Национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 (дата введения – 1 апреля 2006 г.) [1]. В 2016 г. вышла вторая редакция положений о Надлежащей клинической практике ICH GCP E6(R2). Принятие данного руководства было обусловлено возрастанием масштабов и сложности КИЛС, применением электронных систем для записи данных. Особое внимание было уделено надежности получаемых данных и контролю за проведением исследований.

Универсальные общепринятые этические требования к клиническим исследованиям изложены Emanuel E.J. с соавторами: [2]:

- исследования должны приводить к улучшению здоровья и/или научных знаний;
- исследования должны быть строго научно и методологически обоснованы;
- беспристрастный отбор участников исследования должен вестись согласно научным критериям и беспристрастной оценке пользы и риска, без учета выгоды, привилегий или уязвимости;
- необходимо соблюдение благоприятного баланса соотношения пользы и риска;
- независимые эксперты должны сформировать группу для наблюдения, утверждения, внесения поправок или прекращения исследования;
- перед включением в исследование его участники должны получить достаточно информации посредством ознакомления с информированным добровольным согласием;
- участникам исследования должны быть обеспечены анонимность, возможность выйти из исследования по собственному желанию.

В соответствии с требованием постановления Правительства РФ от 03.09.2010 № 683 клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского

применения проводятся в медицинских организациях, аккредитованных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. До регистрации нового ЛП компания-разработчик должна документировать эффективность и возможные риски терапии на основе данных клинических испытаний.

Согласно Федеральному закону №61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» КИЛС, планируемые для проведения на территории РФ, должны пройти этическую экспертизу в Совете по этике Министерства здравоохранения РФ. После проведения этической экспертизы документов Совет по этике выдает заключение об этической обоснованности возможности или невозможности проведения КИЛС.

Для этической экспертизы клинических исследований (КИ) и для динамического наблюдения за ходом исследования в конкретном исследовательском центре создается независимый/локальный этический комитет (ЛЭК). Постоянное взаимодействие с ЛЭК для защиты прав пациентов, наблюдения за их благополучием – одна из основных обязанностей главного исследователя.

В связи с разработкой новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения различных заболеваний головного мозга, началом проведения КИЛС, для экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов планируемых исследований в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (ИМЧ РАН) был создан Комитет по этике (КПЭ ИМЧ РАН), разработаны положения, регламентирующие его деятельность, скомплектован штат сотрудников. В настоящее время в состав КПЭ ИМЧ РАН входят специалисты различных областей: кандидаты технических, физико-математических, медицинских, психологических, биологических наук, интересы одного сотрудника КПЭ лежат вне сферы науки. На проводящихся ежемесячно заседаниях КПЭ по всем рассматриваемым вопросам заслушиваются точки зрения всех членов комитета. Прецедентов отказа в одобрении проведения КИЛС, получивших положительную оценку

Совета по этике при Минздраве России, в нашем учреждении не было.

Следует отметить, что по данным Ассоциации организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) за II полугодие 2017 г. – I полугодие 2018 г. доля одобренных без замечаний дел в Совете по этике Минздрава России составила 46,9%. При этом 35,6% составили незначительные замечания Совета и лишь 2,1% – отказы [3].

Ответственность за проведение клинического исследования в исследовательском центре возлагается на главного исследователя, назначаемого руководителем медицинской организации, в которой проводится КИЛС. Основные требования, предъявляемые к главному исследователю:

- 1) профессионализм (наличие лечебной специальности, соответствующей проводимому КИЛС);
- 2) соответствие этическим стандартам (сертификация GCP);
- 3) детальное знание процедур протокола;
- 4) формирование исследовательского коллектива (команды) с распределением обязанностей и функций для выполнения КИЛС.

Важным аспектом успешного проведения КИЛС, получения данных на качественном уровне является формирование исследовательской команды (ИК).

Основные требования к ИК:

- 1) знание процедур протокола и четкое, документально подтвержденное распределение обязанностей;
- 2) соответствие этическим стандартам (сертификация GCP);
- 3) наличие достаточного времени для выполнения протокола КИЛС;
- 4) скоординированная работа всех участников, взаимодействие, само- и взаимоконтроль [4].

Нарушения, допущенные при проведении КИЛС, могут поставить под сомнение объективность полученных в исследовании данных, резко затормозить или даже препятствовать регистрации нового лекарственного препарата.

Нарушения при проведении КИЛС условно можно разделить на три группы:

- 1) административные нарушения,
- 2) нарушения в работе ЛЭК,
- 3) нарушения, связанные с работой исследователей.

Административные нарушения касаются выполнения формальных требований закона и не влияют напрямую на качество получаемых данных и безопасность участников исследования: отсутствие сообщения о начале клинического исследования, направляемого в Минздрав России, отсутствие приказа руководителя учреждения о назначении главного исследователя и (или) со-исследователей, отсутствие обеспечения медицинской организацией надлежащего хранения документов завершённых клинических исследований. По данным проверок, проведенных Росздравнадзором, из 44 проверенных организаций административные нарушения были зафиксированы у 54,5% от общего числа учреждений (по данным за II полугодие 2016 г.) [3].

Наибольшую долю среди всех нарушений со стороны ЛЭК традиционно занимают нарушения положений и/или стандартных операционных процедур ЛЭК – 57,1% [3].

Нарушения, относящиеся непосредственно к проведению КИЛС, а также к ответственности исследователей, можно разделить на несколько подгрупп:

- нарушения процедуры получения информированного согласия,
- нарушения ведения документации КИЛС,
- отклонения от протокола КИЛС,
- отсутствие одобрения/сопровождения ЛЭК документов КИЛС.

В 2017 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации выдало 281 разрешение на проведение международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ), по сравнению с предыдущим годом наблюдается тенденция к снижению количества разрешений на проведение ММКИ (табл.) [3].

По количеству проводимых КИ в области терапии первое место занимают онкология (24,2% исследований), затем следуют ревматология (10%) и неврология (8,5%).

Количество КИЛС в разделе «Аутоиммунные заболевания. Рассеянный склероз» занимает третье место, уступая только

Таблица. Выданные разрешения на проведение КИ (2017–2016 гг.)

| год | всего | ММКИ | Локальные КИ (иностранные спонсоры) | Биоэквивалентность (иностранные спонсоры) | Локальные КИ (российские спонсоры) | Биоэквивалентность (российские спонсоры) |
|-----------------|--------|-------|--|--|---------------------------------------|---|
| 2017 | 700 | 281 | 48 | 71 | 149 | 151 |
| 2016 | 897 | 302 | 82 | 146 | 197 | 170 |
| 2017 vs. 2016 % | -22,0% | -7,0% | -41,5% | -51,4% | -24,4% | -11,2% |

онкологии и ревматологии. Однако в Российской Федерации количество проводимых исследований, как по всем нозологиям в целом, так и по рассеянному склерозу (РС) в частности, относительно невелико. По данным на I полугодие 2018 г. в мире зарегистрировано 274 183 исследования, в Российской Федерации – 4072, проходит набор в 288 исследований в разделе «Аутоиммунные заболевания. Рассеянный склероз», в России – только в 7 исследованиях [5]. Несмотря на то что в Российской Федерации имеется достаточное количество пациентов с РС и высококвалифицированных специалистов для проведения КИЛС, зарегистрировано небольшое число исследований. Очевидно, это связано с организационными и логистическими проблемами.

Рассеянный склероз – наиболее распространенное демиелинизирующее хроническое заболевание центральной нервной системы – является одной из наиболее социально и экономически значимых проблем современной неврологии. Характер течения (раннее начало, продолжительность) и недостаточные возможности современной терапии, которая в большой степени способна уменьшить частоту обострений, но не остановить развитие РС, определяют социальную значимость этого заболевания. [6].

В настоящее время течение РС может быть благоприятно изменено с применением препаратов патогенетической терапии, модифицирующих течение заболевания, имеющих различные профили

эффективности, безопасности и переносимости. Несмотря на то, что в последние годы достигнут существенный прогресс в понимании механизмов развития заболевания, а в распоряжении врачей имеются препараты с доказанной эффективностью, создание новых высокоэффективных и безопасных препаратов для лечения РС остается одной из наиболее актуальных задач. Раннее начало терапии эффективными и безопасными препаратами, изменяющими течение РС, является необходимым условием для долгосрочного поддержания качества жизни у больных РС.

Новый этап в патогенетическом лечении РС явился результатом проведения клинических исследований новых ПИТРС, в которых активное участие принимают отечественные специалисты. К настоящему времени созданы и разрешены к применению в Российской Федерации около 20 оригинальных ПИТРС и их биоаналогов, применение которых вызывает значительное снижение частоты и выраженности обострений РС. Но по-прежнему одной из ключевых проблем терапии РС является создание препаратов, влияющих на развивающийся на ранних этапах процесс нейродегенерации, замедляющих развитие атрофии головного мозга [7].

Клинические исследования новых методов патогенетического лечения РС проходят по ряду направлений:

- препараты более сильные, чем бета-интерфероны и глатирамера ацетат, при хорошей переносимости (в основном моноклональные антитела);

- препараты, более удобные в использовании (как правило, лекарственные средства в таблетированной или капсулированной формах для перорального приема), при хорошей переносимости;
- имеющие меньше побочных реакций лекарственные формы известных препаратов (например, имеющие меньшую кратность введения инъекционные пегилированные интерфероны или глатирамера ацетат в двойной дозировке) [8, 9].

Целью таких исследований является оценка результатов терапии, эффективности с точки зрения снижения частоты обострений, замедления прогрессирования нетрудоспособности, переносимости, а также выявление нежелательных реакций, т. е. оценка эффективности и безопасности исследуемых препаратов.

К современным аспектам проведения КИЛС для лечения РС относится, прежде всего, их основное стратегическое направление – создание препаратов таргетного воздействия на молекулярно-клеточные механизмы патогенеза РС. Перспективным направлением является и нейропротекция – замедление или остановка прогрессирования заболевания путем предотвращения дегенерации или восстановления нервных клеток.

Важным научным аспектом становится получение новых сведений о механизмах развития РС в процессе проведения исследований на клиническом и доклиническом этапах, в т. ч. при анализе радиологических и лабораторных (иммунологических) данных.

К сожалению, в ряде случаев повышение эффективности терапии сопровождается увеличением количества побочных эффектов. Например, препараты, основным механизмом действия которых является иммуносупрессия, могут вызвать не только усиление терапевтического эффекта, но и снижение защищенности от вирусной и бактериальной, в т. ч. оппортунистической, инфекции, неконтролируемую пролиферацию клеток, аутоиммунные осложнения. Нередки случаи, когда серьезные осложнения возникают после окончания КИЛС, а реальное представление об их значении возникает после

многолетнего наблюдения. Ответственность за сбалансированную оценку возможных лечебных и побочных эффектов у пациента при применении подобных препаратов, в первую очередь, ложится на лечащих врачей, которым при анализе риска нежелательных явлений приходится оперировать данными неврологии, иммунологии, радиологии и других дисциплин.

Начиная с 2001 г., сотрудники Центра рассеянного склероза ИМЧ РАН приняли участие более чем в 60 международных КИЛС. В результате, в т. ч. нашей совместной работы с другими центрами, были зарегистрированы такие препараты как финголимод, терифлуномид, алемтузумаб, диметилфумарат [10 – 13].

Конечно, результат любого КИЛС не предопределен. К сожалению, были исследования, в которых по разным причинам препараты не показали ожидаемой эффективности и/или безопасности. Возможными причинами неудач могут быть недостатки в подготовке протокола, неправильно рассчитанная дозировка, пути и способы введения, выраженные побочные эффекты.

Существует неудовлетворенная потребность в лечении прогрессирующих типов РС, терапии при беременности, в детском возрасте, при наличии выраженной сопутствующей патологии; актуализируется проблема переключения терапии при неэффективности предшествующего лечения, субоптимальном ответе на проводимую терапию, появлении признаков непереносимости используемых ЛП.

В настоящее время ведется активный поиск новых типов дизайнов клинических исследований – поиск кратчайших путей выяснения эффективности препарата при соблюдении долгосрочной безопасности, увеличивается количество клинических исследований, в которых вместо плацебо используется препарат сравнения.

Проведение сравнительных КИ обусловлено наличием серьезных препятствий при проведении исследований с применением плацебо: с одной стороны, из-за наличия широкого спектра уже зарегистрированных препаратов, с другой

стороны, из-за повышенного риска необратимого прогрессирования инвалидизации.

Схема двойного слепого исследования в параллельных группах с активным препаратом сравнения представляет собой установленный научный способ оценки безопасности и эффективности нового вида терапии при состояниях, где доступны одобренные лекарственные средства. Требованием к проведению сравнительных исследований является применение двойного слепого метода в целях снижения риска необъективности данных.

С целью сбора данных о долговременной безопасности, переносимости, эффективности препаратов и общем состоянии здоровья пациентов проводятся долгосрочные исследования. На сегодняшний день недостаточно информации о долгосрочной реконструкции иммунной системы при терапии моноклональными антителами. Например, тщательного изучения требует воспалительный синдром восстановления иммунитета при терапии моноклональными антителами.

Для расчета длительности исследования необходимо учитывать низкую ежегодную частоту обострений у пациентов с рецидивирующим РС. Данные, которые сейчас становятся доступными по ряду препаратов, позволяют утверждать, что, с одной стороны, эффективность этих препаратов повышается при более длительном применении (исследования финголимода, алетузумаба, натализумаба, диметилфумарата), с другой стороны, при длительном использовании препарата могут проявляться ранее не выявленные побочные эффекты, что является принципиально важной информацией для принятия решения о его дальнейшем применении. Так, в январе 2018 г. на совещании экспертов Российского Комитета по лечению рассеянного склероза были пересмотрены и обновлены ранее разработанные клинические рекомендации по применению препарата алетузумаб, опубликованные в Журнале неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова [14].

В заключение отметим, что за последние 20 лет созданы принципиально новые препараты для лечения РС, которые способны

радикально уменьшить частоту обострений и затормозить развитие инвалидизации; предложены новые формы и способы введения лекарственных средств.

Прорывное решение научных и клинических проблем поставило принципиально новые этические вопросы, существенно изменился их масштаб. Если раньше этические проблемы в основном сводились к отношениям между лечащим врачом и пациентом на этапе диагностики, назначения и контроля за эффективностью лечения, то сейчас «за спиной» у врача стоят результаты клинических исследований, дополняемые опытом, полученным при применении новых препаратов в рутинной практике, решения регулирующих органов. Значительное влияние на этическую сторону лечения, особенно в быстроразвивающихся областях, вносит резко расширившееся за счет Интернета информационное поле, не всегда включающее полноценную информацию, касающуюся показаний, противопоказаний и побочных эффектов применения нового препарата.

Базовый этический принцип «не навреди» в настоящее время требует дополнения в виде создания сложной системы координации различных структур для получения полноценной информации как для лечащего врача, так и для больных. Достижение этой задачи требует активной работы всех участвующих в клиническом исследовании сообществ: фирмы-производителя, врачей-исследователей, пациентов. Объективный анализ порядка проведения исследований, сознательность, информированность, дисциплинированность пациентов, мотивированное желание специалистов включать в исследования пациентов, учитывая прежде всего интересы самого пациента, создание производителем современного, эффективного, коммерчески выгодного препарата, скоординированная работа специалистов различных специальностей, в т. ч. в рамках экспертных советов, позволят избежать ошибок и создать препараты с оптимизированным профилем соотношения пользы и риска, возможностью остановить прогрессирование заболевания.

ИСТОЧНИКИ

1. Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005.
2. Emanuel E.J., Wendler D., Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283: 2701-2711.
3. <http://acto-russia.org>, 10 июля 2018. Информационно-аналитический бюллетень № 15, I полугодие 2017 г., Информационно-аналитический бюллетень № 16, итоги 2017 г.; Информационно-аналитический бюллетень № 17, I полугодие 2018 г.
4. Организационные аспекты проведения клинических исследований. – М.: ООО Группа «Ремедиум», 2017. – 128 с.
5. <https://ClinicalTrials.gov>, 6 июля 2018.
6. Рассеянный склероз (под редакцией Гусева Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н.) М.: Реал Тайм, 2011. – 528 с.
7. Столяров И.Д., Петров А.М., Вотинцева М.В. Атрофия головного мозга и эффективность препаратов патогенетической терапии при рассеянном склерозе. – *Нервные болезни*. – 2017. – № 4. – С. 10–17.
8. Karpos L., Boyko A.N. Oral disease modifying therapy of multiple sclerosis: the current view. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2014; 114 (2-2):63-71.
9. Boster A.L., Ford C.C., Neudorfer O., Gilgun-Sherki Y. Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Review Neurother.* 2015; 15(6):575-86. Doi: 10.1586/14737175.2015.1040768.
10. Столяров И.Д., Петров А.М., Ивашкова Е.В., Вотинцева М.В., Никифорова И.Г. Инновационный механизм действия препарата финголимод при рассеянном склерозе. – *Русский медицинский журнал (Клиническая фармакология)*. – Т. 19, №29, 2011. – С. 1812–1815.
11. Coles A.J., Fox E., Vladic A., Gazda S.K., Brinar V., Selmaj K.W., Skoromets A., Stolyarov I., Bass A., Sullivan H., Margolin D.H., Lake S.L., Moran S., Palmer J, Smith M.S., Compston D.A. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012 Apr 3; 78(14):1069-78.
12. Алифирова В.М., Бойко А.Н., Власов Я.В., Давыдовская М.В., Захарова М.Н., Малкова Н.А., Попова Е.В., Сиверцева С.А., Спиринов Н.Н., Хачанова Н.В., Шмидт Т.Е. Клинические рекомендации по применению препарата диметилфумарат при ремиттирующе-рецидивирующем рассеянном склерозе. – *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. – 2017; 117(1):97-102.
13. Confavreux C., O'Connor P., Comi G. et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13(3):247-256.
14. Хачанова Н.В., Бахтиярова К.З., Бойко А.Н., Власов Я.В., Давыдовская М.В., Евдошенко Е.П., Захарова М.Н., Малкова Н.А., Сиверцева С.А., Спиринов Н.Н., Столяров И.Д., Шмидт Т.Е., Хабиров Ф.А. Обеспечение безопасности терапии алектумузабом – одна из главных составляющих фармаконадзора. – *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2018; 118 (8-2): 82–87.

НОВОСТИ

Минздрав разъясняет порядок применения новых рецептурных бланков

Минздрав России направил руководителям органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья письмо, в котором напоминает о необходимости обеспечить введение новых форм рецептурных бланков.

Такие бланки должны быть введены в соответствии с требованиями приказа Минздрава России от 14.01.2019 № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». При этом в письме указано, что аптекам не запрещено отпускать препараты по рецептам старого образца, с учетом срока их действия.

Ранее Минздрав России направлял руководителям региональных органов исполнительной власти в сфере здравоохранения письмо, в котором разрешал использовать бланки старого образца до 31 декабря 2019 г.

В связи с возникающими вопросами, в письме от 20 мая также разъяснено применение п. 25 ч. I

приложения № 1 к Приказу № 4н, устанавливающего, что рецепты на производные барбитуровой кислоты, комбинированные лекарственные препараты, содержащие кодеин (его соли), иные комбинированные препараты, подлежащие предметно-количественному учету, лекарственные препараты, обладающие анаболической активностью в соответствии с основным фармакологическим действием, могут оформляться на курс лечения не более 60 дней. В случае, когда курс лечения составляет более 30 дней, дополнительно в рецептах на бумажном носителе производится надпись «По специальному назначению», заверенная подписью медицинского работника и печатью медицинской организации «Для рецептов», в рецептах в форме электронного документа производится отметка «По специальному назначению», с проставлением усиленной квалифицированной подписи медицинского работника и лица, уполномоченного заверять документы от имени медицинской организации.

www.pharmvestnik