

В.А. Чепракова, Е.С. Курасов

Этические принципы в современных клинических исследованиях: эффективная помощь или очевидное препятствие?

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Проведен анализ современной медицинской литературы по вопросам соблюдения этических принципов при проведении клинических исследований новых лекарственных препаратов. Показано, что в настоящее время каждое клиническое испытание имеет ряд этических обязательств, а современный процесс создания новых лекарственных препаратов выполняется в соответствии с международными стандартами: Качественная лабораторная практика, Качественная производственная практика и Качественная клиническая практика. Изучены современные публикации, свидетельствующие о ненадлежащем соблюдении компаниями-разработчиками и врачами-исследователями принципов доказательной медицины, а также этики клинических испытаний, что способствует публикации в медицинской литературе, преимущественно, положительных результатов исследований и игнорированию отрицательных данных. Так, более глубокий анализ клинических испытаний нейролептика сероквель (кветиапин) показал, что он вызывает значимое увеличение массы тела, однако эти данные были скрыты компанией. Аналогичные результаты были выявлены в отношении другого препарата этого класса – зипрексы (оланзапин). Изучение особенностей клинических испытаний ряда антидепрессантов свидетельствует, что большое число исследований демонстрировало лишь незначительное преимущество, по сравнению с плацебо. При этом средняя разница между препаратами и плацебо составила только 1,8 балла по шкале депрессии Гамильтона, что является малозначимым для клинической практики. Обзор данных 29 опубликованных и 11 неопубликованных клинических исследований пароксетина выявил отсутствие общей эффективности и переносимости лечения, в сравнении с плацебо. Также было установлено, что компания-исследователь этого препарата еще на ранних этапах имела сведения о восьмикратном повышении риска самоубийства при его приеме.

Ключевые слова: клинические исследования, разработка лекарственных препаратов, нейролептики, повышение веса, антидепрессанты, суицидальный риск, депрессия, этические принципы.

Введение. Достижения медицины последних десятилетий во многом обусловлены стремительным развитием фармакологии и появлением новых, более эффективных лекарственных препаратов. Разработка новых фармацевтических средств осуществляется совместными усилиями многих отраслей науки, при этом основная роль принадлежит специалистам в области химии, фармакологии, фармации и клинической медицины.

Создание нового препарата представляет собой ряд последовательных этапов, каждый из которых должен отвечать определенным положениям и стандартам, утвержденным регулируемыми органами – Департаментом государственного регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. Разработка новых лекарственных средств – сложный процесс, который способен, с одной стороны, повысить качество лечения, а с другой – привести к ухудшению здоровья пациента и негативному отношению общества при ненадлежащем проведении клинических исследований лекарственных средств. В связи с этим, грамотная с научной, этической и правовой точки зрения орга-

низация клинических исследований является одной из составляющих успеха выведения препарата на фармацевтический рынок и его дальнейшего применения.

Цель исследования. Провести анализ современной литературы по вопросам соблюдения этических принципов при проведении клинических исследований лекарственных препаратов.

Результаты и их обсуждение. В настоящее время каждое клиническое исследование имеет два уровня этических обязательств: 1) обязательства перед пациентами и защита их прав (в особенности, так называемого, «уязвимого» контингента), 2) обязательства перед обществом по созданию наиболее эффективного метода лечения. Однако высокая цель поиска нового метода или препарата не может оправдать неэтичные способы или средства ее достижения. Результаты клинических исследований, полученные и опубликованные с нарушением этических норм, не могут быть использованы для принятия решения о выпуске нового лекарственного препарата и его дальнейшего применения.

Как известно, современный процесс создания новых лекарственных препаратов выполняется в со-

ответствии с международными стандартами: Good laboratory practice – Качественная лабораторная практика, Good manufacturing practice – Качественная производственная практика и Good clinical practice – Качественная клиническая практика. Интегральным знаком соответствия разрабатываемого нового лекарственного средства этим стандартам является разрешение процесса его дальнейшего исследования – Investigation New Drug, для которого чрезвычайно актуально соблюдение международных этических принципов. В статье 29 Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [1] сказано: «Польза, риски, неудобства и эффективность нового метода должны оцениваться в сравнении с лучшими на текущий момент профилактическими, диагностическими и терапевтическими методами. В тех случаях, когда не существует апробированного профилактического, диагностического или терапевтического метода, возможно использование в исследованиях групп сравнения с плацебо, либо с отсутствием лечения».

Однако проведение плацебо-контролируемых исследований даже при существовании доказанной терапии может быть оправдано с этической точки зрения при наличии следующих обстоятельств: когда существуют непреодолимые научно-обоснованные методологические причины необходимости использования плацебо для определения эффективности либо безопасности исследуемого профилактического, диагностического или терапевтического метода, или когда профилактический, диагностический или терапевтический метод применяется в исследованиях с незначительным ухудшением здоровья и состояния, а применение плацебо не приведет к повышению риска причинения серьезного либо необратимого ущерба здоровью.

Известно, что при проведении клинических исследований эффективность исследуемого препарата часто сравнивают с плацебо в сопоставимых группах больных по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания. Распределение пациентов по группам (рандомизацию) и лечение проводят одновременно двойным слепым методом. При этом не только больной, но и его лечащий врач не знают, получает ли пациент исследуемый препарат или плацебо (полную информацию имеет лишь третье лицо – представитель компании-разработчика). Двойной слепой метод позволяет исключить влияние предвзятости на результаты лечения, т. к. врач не только не может оказывать психологическое воздействие на больного, но и недостаточно объективно оценивает эффект терапии.

В настоящее время при проведении клинических испытаний к плацебо-контролируемым исследованиям предъявляются особые требования:

1. Информирование пациентов об использовании в исследовании плацебо, возможности их попадания в плацебо-группу и получения менее эффективного лечения, что позволит избежать обвинений во введении в заблуждение участников исследования.

2. Контроль психологических аспектов участия в клиническом исследовании.

3. Бдительность в отношении нежелательных явлений, правильная оценка частоты их возникновения.

4. Значительный опыт и квалификация врачей-исследователей, которые следуя требованиям протоколов плацебо-контролируемых клинических исследований, ставят во главу угла здоровье пациентов, открыто и подробно объясняют им все особенности исследования с акцентом на возможные побочные эффекты.

5. Корректная интерпретация полученных данных, которая позволит сделать правильные выводы об эффективности и безопасности лекарственного средства.

Особое значение имеет этический аспект интерпретации результатов клинических исследований на специализированных сайтах, в журнальных публикациях и профильных монографиях. При этом, зачастую, имеет место явное и скрытое влияние законных интересов спонсоров исследования на его результаты, приводящее к тому, что эти данные часто оказываются сомнительными, а также отмечается тенденция предания гласности лишь положительных результатов исследований, игнорирования и «замалчивания» отрицательных.

По мнению Президента Всемирной психиатрической ассоциации М. Maj [5], в мета-анализах используют лишь наиболее благоприятные результаты исследований. В связи с этим, у подобных работ имеется в два раза больше шансов быть опубликованными в более престижных и, соответственно, в более цитируемых изданиях. Также существует тенденция многократно публиковать одни и те же результаты, а по-разному оформленные оригинальные статьи часто являются лишь пересказом других источников (репринты). При этом упоминаются только те публикации, которые подкрепляют определённые выводы. Таким образом, список источников в научных сообщениях часто создает неверное, подчас завышенное представление о значительно большем количестве клинических исследований, чем было проведено фармацевтическими компаниями на самом деле.

Приведенную информацию подтверждают следующие факты. Так, в 1999 г. «The Washington Post» опубликовал статью в которой говорится, что компания «AstraZeneca», производящая нейролептик сероквель (кветиапин), представила данные на конференции Американской психиатрической ассоциации и на психиатрической конференции в Европе о том, что разработанный препарат помогает пациентам, страдающим шизофренией, избежать увеличения массы тела. Этот вывод был сделан на основе спонсированного «AstraZeneca» исследования, проводившегося чикагским психиатром, который изучил отчёты по 65 пациентам, получавшим сероквель после других антипсихотиков. Тем не менее, ретроспективный анализ данных показывает, что «AstraZeneca» не вполне доверяла методам этого специалиста. При этом, еще в 1997 г. по итогам исследования, которое получило название «Trial-15», стало известно, что сероквель

вызывает клинически значимое увеличение массы тела, однако данные этого исследования были скрыты компанией. Подробности «Trial-15» были обнаружены в ходе судебных разбирательств, позволяющих утверждать, что сероквель стал причиной увеличения веса, развития гипергликемии и диабета у тысяч принимавших его пациентов [9].

В работе С. Barbuі .et al. [4] приводится еще одно подобное наблюдение. На ежегодной встрече Американской психиатрической ассоциации врач-эксперт Д. Хили упомянул о тщательно скрываемых данных исследований по использованию нейролептика zipрекса (оланзапин), согласно которым этот препарат может вызывать диабет. Сообщив о своих безуспешных попытках опубликовать замалчиваемые данные о клинических испытаниях в журналах, отказывавших ему в публикации, Д. Хили также отметил наличие других сведений, согласно которым риск самоубийства у принимающих антидепрессанты гораздо выше, чем указывалось прежде в аналогичных открытых источниках.

В комментарии к докладу рабочей группы Collegium Internationale NeuroPsychopharmacologicum «Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств» Д. Хили писал: «Доклад одобряет позицию, согласно которой относительно скромное преимущество по сравнению с плацебо в отобранном числе клинических исследований означает, что антидепрессанты работают. В исследованиях всегда осуществляется отбор; большое число исследований, демонстрирующих лишь незначительное или даже отсутствие преимуществ антидепрессантов по сравнению с плацебо, опубликованы и соответственно заявлены для определенных показаний. Ложным представляется подход, когда из 10 пациентов берут 5, отвечающих на эти антидепрессанты, и сравнивают с 4, отвечающими на плацебо, оценивая преимущество по данным рейтинговой шкалы, и заключают, что препарат работает. Когда сопоставляют 50% ответа на антидепрессанты против 40% ответа на плацебо, не учитывают, что ответ на антидепрессант в 80% случаев зависит от ряда неспецифических факторов. Мы не в состоянии квалифицировать вклад различных неспецифических факторов, в то время как с готовностью квалифицируем специфическое влияние лекарств. Между тем оно отражает только 20% специфического ответа» [6].

В исследовании М. Angell [3] был произведен анализ ряда клинических исследований антидепрессантов (в том числе тех из них, данные о которых не попали в печать, так как в них были получены нежелательные результаты) и было обнаружено, что результаты большинства исследований являются отрицательными. Средняя разница между препаратами и плацебо составила лишь 1,8 балла по шкале депрессии Гамильтона, что является малозначимым для клинической практики. Тем не менее, поскольку исследования с положительными результатами широко публиковались, а отрица-

тельные данные скрывались, общественность и медицинские работники пришли к убеждению, что эти препараты являются высокоэффективными антидепрессантами.

В 2008 г. был проведен анализ как опубликованных, так и неопубликованных исследований действия 12 антидепрессантов. Данные этих исследований были предоставлены авторам анализа Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration). Было установлено, что 94% из публиковавшихся ранее испытаний показали преимущество антидепрессантов в сравнении с плацебо. Однако, рассмотрев результаты публиковавшихся и не публиковавшихся испытаний, Е.Н. Turner et al. [7] обнаружили, что лишь около 51% из них имеют преимущество в сравнении с плацебо. Из 74 рассмотренных исследований только 38 имели положительные результаты, и почти все они были опубликованы. Исследования же с отрицательными или сомнительными результатами оказались по преимуществу либо не напечатанными (22 исследования), либо опубликованными с искажением результатов, в результате чего они представляли как позитивные (11 исследований).

Систематизированный обзор 29 опубликованных и 11 неопубликованных клинических исследований, выполненный С. Barbuі et al. [4] показал, что один из наиболее популярных и часто назначаемых антидепрессантов – пароксетин – не превосходит плацебо в отношении общей эффективности и переносимости лечения. В связи с повышенным риском самоубийства на фоне его назначения большим депрессией было подано несколько десятков судебных исков против производящей этот препарат компании GlaxoSmithKline. Юристам пострадавших сторон удалось получить доступ к внутренней документации компании и сделать в результате её изучения вывод, что GlaxoSmithKline ещё в 1989 году имела сведения о восьмикратном повышении риска самоубийства при приёме её препаратов [2].

Международными этическими принципами научных публикаций, утвержденными Международной ассоциацией научных, технических и медицинских издателей и кодексом Комитета по этике научных публикаций рекомендуется: «Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам комитета по экспериментам на человеке (созданного в составе учреждения, в котором выполнялась работа) или Хельсинской декларации. При наличии сомнений в соблюдении Хельсинской декларации авторы должны обосновать целесообразность подобного подхода и доказать, что он одобрен местным комитетом по экспериментам на человеке. При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям и национальным законам».

Заключение. Стремительно развивающиеся в последние десятилетия дорогостоящие клинические исследования новых лекарственных препаратов сталкиваются с очевидной проблемой: вывести на фармакологический рынок новое лекарственное средство с «благополучной репутацией» и, в определенной степени, подтвержденной клинической эффективностью, или представить на рассмотрение практикующих врачей всю информацию о наблюдавшихся в период разработки лекарства нежелательных (в т. ч. серьезных) явлениях. В этой связи особую актуальность приобретает соблюдение врачами-исследователями принципов доказательной медицины и этики клинических испытаний, определенных Международными правилами. Приверженность к такому подходу, а также активное взаимодействие с локальными этическими комитетами учреждений позволит повысить эффективность и безопасность новых лекарственных средств.

Литература

1. Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации. Этические принципы при проведении медицинских

исследований с привлечением человека // Медицинская этика. – 2014. – № 1 (2). – С. 3–6.

2. Did GSK trial data mask Paxil suicide risk? // New Scientist magazine. – 2008. – Vol. 2. – P. 12.
3. Angell, M. The Illusions of Psychiatry / M. Angell // The New York review of books. – 2011. – Vol. 58, № 12. – P. 43–55.
4. Barbui, C. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials / C. Barbui, T. Furukawa, A. Cipriani // CMAJ. – 2008. – Vol. 178 (3). – P. 296–305.
5. Maj, M. The WPA Action Plan 2008-2011 / M. Maj // World psychiatry. – 2008. – Vol. 7 (3). – P. 129–130.
6. Szalavitz, M. Pharmaceuticals psychiatrist contends the field is committing professional suicide // M. Szalavitz. – Time. – 2012. – № 10. – P. 2.
7. Turner, E.H. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy / E.H. Turner, A.M. Matthews, E. Linardatos [et al.] // N. Engl. j. med. – 2008. – Vol. 358, № 3. – P. 252.
8. Vastag, B. Hidden data show that antipsychotic drugs are less effective than advertised / B.Vastag // The Washington Post – 21.03.2012.
9. Vedantam, S.A. Silenced drug study creates an uproar / S.A.Vedantam // The Washington Post. – 18.03. 2009.

V.A. Cheprakova, E.S. Kurasov

Ethical principles in modern clinical trials: effective assistance or obvious obstacle?

Abstract. *The analysis of the current medical literature on the issues of observance of ethical principles in the conduct of clinical trials of new drugs. It is shown that currently each clinical trial has a number of ethical obligations, and the modern process of creating new drugs is performed in accordance with international standards: good laboratory practice, good manufacturing practice and good clinical practice. Studied modern publications, evidence of improper compliance with companies-developers and medical researchers of evidence-based medicine principles and ethics of clinical trials, which contributes to publications in the medical literature, mostly, positive results and ignore negative data. Thus, a deeper analysis of clinical trials of antipsychotic seroquel (quetiapine) has shown, that it causes significant increase of body weight, however, these data were hidden by the company. Similar results were found in another drug in this class – zyprexa (olanzapine). The study of the peculiarities of the clinical trials of a number of antidepressants shows, that a large number of studies have demonstrated only modest benefit, compared with placebo. The average difference between drugs and placebo was only 1.8 points on a Hamilton depression scale, that is unimportant for clinical practice. The data review of 29 published and 11 unpublished clinical trials of the paroxetine identified a lack of overall efficacy and tolerability of treatment, compared with placebo. It was also found, that the company-researcher of this drug in the early stages had information about the eightfold increase in the risk of suicide when it is received.*

Key words: *clinical trials, drugs development, antipsychotics, weight gain, antidepressants, suicidal risk, depression, ethical principles.*