

Биомедицинские исследования в педиатрии

Е.А.Малышева¹, Н.Г.Незнанов², Е.Н.Никитин², П.В.Мирошенков²

1 – Этический комитет РГМУ, Москва

2 – Этический комитет СПбГМУ,
им. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

В настоящей статье обсуждается важнейший вопрос: «Возможна ли разработка этических аспектов проведения исследований лекарств у детей?» Достаточно ли доказать эффективность нового метода лечения или диагностики в исследованиях на взрослых, а затем применять его в педиатрии? А может быть, необходимы дополнительные исследования на данной возрастной группе? Для последующего обсуждения мы поднимаем очевидную проблему – методологические и этические вопросы исследований на особо уязвимых группах населения – детях. По установившейся традиции клинические исследования лекарств у детей, за редким исключением сугубо педиатрических препаратов, проводятся по завершении аналогичных испытаний лекарственных средств на эффективность и безопасность у взрослых. Фармакокинетические исследования новых лекарств или дженериков на здоровых детях не проводятся из-за их травматичности и сложности. С появлением более совершенных неинвазивных и безопасных методов анализа возможность фармакокинетических исследований может быть пересмотрена. Изучение фармакокинетики новых лекарств или дженериков следует проводить лишь у тех детей, у которых имеющееся заболевание служит показанием к применению данного лекарственного средства. Опыта проведения таких исследований в РФ пока не существует. Разработка безопасной и эффективной фармакотерапии в педиатрии требует проведения клинических исследований с участием особо уязвимых групп испытуемых – детей. Отсутствие научно-исследовательской работы в этой области может подвергать больных детей еще большему риску, а научная ценность получаемых результатов в ходе клинических исследований должна быть уравновешена соблюдением этических норм, направленных на защиту каждого испытуемого, участвующего в подобных исследованиях.

Почему исследования на детях необходимы?

Несмотря на все трудности, прогресс в лечении детей не может быть достигнут без проведения исследований именно на данной возрастной группе, а результаты таких работ могут иметь большое значение, в том числе и для взрослых пациентов. В данной статье мы не будем обсуждать научные и этические принципы, которые применимы как в педиатрии, так и для взрослых, а остановимся на особенностях исследований на детях.

Научные проблемы исследований на детях.

Применение принципов доказательной медицины при планировании новых исследований и выработке рекомендаций для практической медицины показало необходимость критической переоценки уже имеющихся сведений. При таком подходе выяснилось, что количество исследований на детях, проведенных в соответствии с нормами GCP, оказалось ничтожно малым. Существует несколько исключений из этих правил. Во многих странах существует опыт проведения высококачественных исследований в детской онкологии (например, в Англии большинство детей с диагнозом «лейкемия» включают в исследовательские проекты). В пе-

ринатальной медицине есть хороший опыт использования многоцентровых рандомизированных исследований для решения важных научных проблем. По-видимому, имеет смысл более детально изучить накопленный опыт, чтобы избежать уже известных ошибок и найти наилучшие пути их преодоления.

Методологические проблемы исследований, специфичные для детского возраста.

Во-первых, меньший размер популяции для большинства хронических заболеваний, которые встречаются как у детей, так и у взрослых, таких как артриты или сахарный диабет, число больных значительно больше среди взрослых. Например, детские формы артрита встречаются довольно редко, что создает определенные трудности для получения статистически достоверных данных об эффективности лечения. Генетические нарушения, которые приводят к серьезным расстройствам или даже смерти ребенка, встречаются еще реже. Например, наследственное заболевание муковисцидоз, отмечается у одного из 2000 новорожденных.

Во-вторых, большая гетерогенность популяции. Для заболеваний, частота которых значительно выше,

например, бронхиальная астма, возникают проблемы другого рода. Из-за того, что диагностика часто бывает субъективной, возникают сложности при определении критериев отбора пациентов для исследования. Гетерогенность проявлений болезни создает дополнительные проблемы. Так, при проведении рандомизированного контролируемого исследования эффективности физио-терапии при детском церебральном параличе пришлось бы учитывать различные требования при хореоатетозе, спастической и гипотонической формах заболевания.

В-третьих, проблема заключается в определении объективных конечных показателей, так называемых «твердых точек». Наиболее объективным исходом является смерть. Но, к счастью, для большинства детских болезней такой исход встречается довольно редко, поэтому необходим очень большой размер выборки. В связи с этим часто используют суррогатные маркеры смерти. Например, такие как р24-антигемия или количество CD4+ у ВИЧ-инфицированных. Главным недостатком является то, что способность этих маркеров предсказывать смерть была определена только у взрослых больных, а у детей такая связь может оказаться совсем иной. К «мягким» суррогатным критериям относят улучшение, изменение биохимических показателей, частоту приступов и др. В наше время важным параметром считается определение качества жизни. Однако обзор девяти опросников по качеству жизни, разработанных для детей, показал, что большинство из них недостаточно сконцентрированы на особенностях личности ребенка, и только некоторые из них способны оценить происходящие перемены.

В-четвертых, многие заболевания детского возраста, как большинство встречающихся у новорожденных, не имеют близких аналогов у взрослых, например болезнь Кавасаки.

В-пятых, воздействие различных вмешательств может быть совсем не похоже на то, что мы видим у взрослых. Фармакокинетика многих лекарственных препаратов меняется в зависимости от возраста пациента, и их желательные и нежелательные эффекты могут быть разными у детей и у взрослых. Например, фенobarбитал оказывает седативный эффект у взрослых, при этом у детей он может вызывать возбуждение.

В-шестых, дети вообще отличаются от взрослых. Дети могут плохо переносить некоторые лекарства просто потому, что они неприятны на вкус или их трудно проглотить. Ингаляторы, применяемые при лечении астмы, были разработаны для взрослых и часто не приемлемы для детей.

И, наконец, многие болезни взрослых берут свое начало в более раннем возрасте. Поэтому изучение заболеваний маленьких детей и даже антенатальные исследования могут определить стратегию профилактики болезней (например таких, как гипертония), что может иметь большое значение для здоровья общества в целом.

Юридические проблемы проведения исследований на детях.

Кроме этических норм, при проведении клинических исследований с участием детей необходимо знать юридические нормы, регулирующие данный вопрос.

В настоящее время в России правовой основой для проведения клинических исследований с участием детей являются:

- Хельсинкская декларация (2001 г.);
- Конституция РФ;
- Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. №5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.);
- Федеральный Закон от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах»;
- Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.);
- приказы и инструкции Минздрава РФ.

Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан определяют права несовершеннолетних при осуществлении медицинского вмешательства, в том числе и биомедицинских исследований, следующим образом:

- 1) в п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» указано, что несовершеннолетние имеют право на *получение необходимой информации о состоянии здоровья в доступной для них форме*;
- 2) в этой же статье отмечено, что *несовершеннолетние старше 15 лет имеют право на добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство или на отказ от него...*

В ст. 43 Основ законодательства РФ, в части регламентации проведения биомедицинских исследований отмечено: *«Не разрешенные к применению, но находящиеся на рассмотрении в установленном порядке методы диагностики, лечения и лекарственные средства могут использоваться для лечения лиц, не достигших возраста 15 лет, только при непосредственной угрозе их жизни и с письменного согласия их законных представителей».*

Ст. 40 Федерального Закона «О лекарственных средствах» четко разъясняет проведение КИ на детях.

п.1. *Участие пациентов в клинических исследованиях лекарственных средств является добровольным.*

п.5. *Не допускаются клинические исследования лекарственных средств на несовершеннолетних, за исключением тех случаев, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней или когда целью клинических исследований является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного средства для лечения несовершеннолетних. В последнем случае клиническим исследованиям лекарственного средства на несовершеннолетних должны предшествовать клинические исследования его на совершеннолетних.*

п.6. *При проведении клинических исследований лекар-*

ственных средств на несовершеннолетних необходимо письменное согласие их родителей.

п.7. *Запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних, не имеющих родителей.*

Из международных норм следует выделить Хельсинкскую декларацию. Хельсинкская декларация гласит:

- национальный закон может одобрить проведение исследования на инвалидах, которое не принесет прямой пользы для их здоровья, в том случае если исследование полезно для лиц той же категории и когда такой же результат не может быть получен у лиц, не принадлежащих к данной категории;
- при исследованиях на душевнобольных людях подход может быть иным. Человек может принять участие в нетерапевтическом исследовании, если участие в исследовании имеет не более чем минимальный риск и не противоречит интересам личности.

С точки зрения философии, этично разрешить ребенку принять участие в исследовании только в том случае, если оно несет только минимальный риск - риск не больший, чем ожидаемый в обычных условиях.

Роль Этического комитета (ЭК).

При исследованиях на детях важнейшими целями работы ЭК являются:

- защита здоровья и прав детей при проведении исследований;
- оценка научной и клинической обоснованности исследования и важности предполагаемых результатов.

При рассмотрении Протоколов исследований, проводимых на детях, должны присутствовать специалисты, компетентные в этических, клинических и психологических вопросах педиатрии.

Этические вопросы.

Как определить, что исследование необходимо проводить на детях? Мы рекомендуем исследователям и ЭК задаться четырьмя вопросами:

1. Обосновано ли клиническое исследование, важны ли предполагаемые результаты и будут ли получены ответы на поставленные вопросы?
2. Не являются ли достаточными результаты, полученные на взрослых пациентах?
3. Допустимы ли риск и нагрузки, которым будут подвергнуты субъекты исследования?
4. Не нарушаются ли права субъектов исследования при получении согласия?

Первый вопрос относится к клиническим исследованиям в целом; три других особенно важны при исследованиях на детях и ответ на них будет зависеть от возраста ребенка.

Набор участников исследования.

Клинические исследования на детях можно инициировать лишь в тех случаях, когда необходимые данные невозможно получить на пациентах других возрастных

групп. Исследования новых методов терапии должны проводиться только на тех группах пациентов, для которых эти методы разрабатываются. Набор пациентов при проведении исследования должен основываться на добровольном согласии пациента и/или его родителей или опекунов. Расходы по возмещению ущерба и другие расходы (проживание, переезд и т.д.) должны быть компенсированы. Тем не менее, запрещается убеждение родителя или ребенка в сторону принятия решения об участии в исследовании с помощью финансовых или иных материальных механизмов. При отсутствии существенных противопоказаний необходимо стараться осуществлять набор пациентов с учетом полной демографической картины общества. Не следует привлекать к клиническим исследованиям детей, находящихся в домах для сирот, исправительных учреждениях, а также резко ограничить участие детей из социально неблагополучных семей (родители - алкоголики, наркоманы, безработные, неоднократно судимые и т.д.).

Особая защита детей включает в себя дополнительные ограничения по исследованиям с привлечением детей, находящихся на попечении государства или специализированного лечебного учреждения. ЭК может потребовать привлечения для каждого ребенка, находящегося на попечении государства, адвоката в дополнение к любому частному лицу, действующему от имени ребенка в качестве попечителя или приемного родителя.

ЭК должен уделять пристальное внимание при привлечении ВИЧ-инфицированных детей. Многие из этих детей — выходцы из социально-неблагополучных семей, другие находятся на попечении государства. ЭК должен уделять пристальное внимание группам таких детей, которым, с одной стороны, нужна особая защита, но с другой стороны, их нельзя лишать возможности участвовать в исследовании, которое потенциально может принести им пользу.

И, наконец, когда бы ни привлекались к исследованию дети из специализированных лечебных учреждений, необходимо следить за тем, чтобы они не участвовали в исследовании лишь в силу того, что они просто доступны для исследователя.

Концепция информированного согласия ребенка.

Пациенты должны участвовать в принятии решения соразмерно своему развитию и предоставлять свое согласие всегда, когда это допустимо. Родители и врачи не должны исключать детей и подростков из процесса принятия решения без уважительных причин. Доктрина информированного согласия напоминает нам об уважении прав личности на полную и точную информацию, позволяющую осуществить свое право принятия решения.

При попытках адаптировать информированное согласие для педиатрии многие разделяют мнение, что родители или опекуны ребенка вправе дать согласие за ребенка.

Исходя из того, что большинство родителей преследует, прежде всего, интересы своих детей, то такое согласие кажется вполне приемлемым. Однако, поскольку согласие содержит решение о предполагаемом вмешательстве, оно выражает нечто личное и тот, кто принимает решение, отвечает, основываясь на собственных убеждениях и ценностях. Педиатр же несет юридические и этические обязательства перед своим пациентом и должен оказать ему компетентную медицинскую помощь, основываясь на реальной необходимости для пациента, а не на том, что считает нужным кто-то еще.

Конечно, конфликтные ситуации, касающиеся интересов несовершеннолетних и выражения воли их родителей или опекунов, очень редки, ответственность педиатра перед пациентом остается независимой от желания родителей и их добровольного согласия или несогласия. Хотя врач должен стремиться получить разрешение родителей в большинстве ситуаций, он должен быть готовым добиться все же законного разрешения на вмешательство, если отказ родителей подвергает пациента несомненному и существенному риску. В ст. 33 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан указано: «*При отказе родителей или иных законных представителей лица, не достигшего возраста 15 лет, ... от медицинской помощи, необходимой для спасения жизни указанных лиц, больничное учреждение имеет право обратиться в суд для защиты интересов этих лиц*». Правда, в российских условиях скорое выполнение этой нормы затруднено из-за процессуальных моментов гражданского судопроизводства и длительности рассмотрения вопросов в суде.

Вопрос, касающийся самостоятельности принятого решения, по-видимому, наиболее сложный. Широкое обсуждение проблемы получения информированного согласия у детей направлено, прежде всего, на защиту прав ребенка. Нюрнбергский кодекс 1947 г. гласит, что «*согласие должно быть получено от самого участника исследования и что исследователи должны лично убедиться в том, что никакого необоснованного риска не существует*».

Современные руководства разработаны на основании Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, впервые опубликованной в 1964 г. Хельсинкская декларация гласит, что «*согласие ребенка должно быть получено в дополнение к разрешению его родителей*». При проведении клинических исследований, так же как и в ходе медицинского лечения, основополагающим принципом является максимально возможное вовлечение и активное участие ребенка в процессе принятия решения.

Определенные трудности заключены в самом процессе получения согласия родителей на включение их ребенка в исследовательскую программу. Проблема связана не столько с уровнем сложности полученных сведений, сколько с тем, в какой степени данная информация, при этом ясно представленная, может быть понята. Этот процесс осложняется еще и тем, что для при-

нятия решения требуется определенное время, что может оказаться совершенно неприемлемым в случае острых заболеваний. Необходимо заметить, что социально менее «активные» родители легче дают согласие.

При проведении рандомизированных контролируемых исследований необходимо, чтобы предполагаемая эффективность двух различных видов лечения была одинаковой. В таких сомнительных обстоятельствах родители сталкиваются с неоднозначностью современной медицинской практики. Получить согласие на рандомизацию может оказаться очень сложной задачей.

Другая проблема заключена во взаимоотношениях лечащего педиатра и врача-исследователя. Так, по наблюдениям детского онколога, просьбы о согласии на участие ребенка в исследовании со стороны исследователя часто встречаются с негативной реакцией лечащего врача и сопровождаются комментариями такого типа: «*Делайте то, что считаете нужным. Мы не хотим нести ответственность*». Кроме того, лечащему врачу бывает очень трудно убедить родителей и получить согласие, при этом объясняя им, что эффективность нового метода лечения еще не доказана и, так как исследование является «слепым», он не может знать, какое точно лечение будет получать ребенок. Однако, если родители Вам доверяют, то задача не кажется невыполнимой.

Существует альтернативный подход к процессу получения согласия. Можно возложить всю ответственность за убеждение родителей в этичности исследования на врачей-исследователей и этические комитеты. Здесь следует провести различие между «согласием» как осознанным разрешением и «согласием», которое скорее является уступкой. Родителям следует знать, что проведение клинических испытаний в данном лечебном учреждении не обязывает их давать свое согласие на участие. Это может помочь им поверить в то, что исследовательский проект является результатом тщательной работы высококвалифицированных профессионалов и никак не противоречит интересам ребенка. Такой подход обеспечивает родителям самостоятельность выбора, получившим информацию о том, что проводится клиническое исследование, в которое может быть включен их ребенок. Таким образом, снижается вероятность давления на родителей при принятии решения. При этом повышается потенциальная полезность исследования, а ответственность за утверждение о наличии лишь минимального риска возлагается на исследователей и Этический комитет. Некоторые исследователи выступают против обязательного получения «информированного согласия». Такой взгляд основан на предположении, что впоследствии ребенок поймет причины, побудившие родителей согласиться на участие в исследовании. Они считают, что участие в рандомизированном контролируемом исследовании можно рассматривать как вариант обычного лечения. В этом случае достаточно получить простое согласие пациента на проведение терапии. По их мнению, это

дает возможность больным в критическом состоянии получить доступ к новым методам лечения, которые, возможно, помогут не только им, но и другим пациентам в будущем.

Письменным согласием на участие в исследовании детей, не достигших 15-летнего возраста, заручаются у родителей (усыновителей) или опекунов (попечителей) ребенка, которым предоставляют:

- *письменное информированное согласие;*
- *форму разрешения на участие ребенка в исследовании, которая обсуждается с родителем/опекуном до рассмотрения данного вопроса с ребенком;*
- *свободные от родительской опеки дети (статус и возрастная ценз определяются законодательством) могут самостоятельно подписывать форму информированного согласия.*

Информация об исследовании должна быть передана детям на языке, доступном для их понимания с учетом возраста. Законодательством РФ не определен нижний предел возраста, с которого ребенку должна передаваться информация о состоянии его здоровья, но по аналогии закона нам представляется, что она может быть предоставлена ребенку с 10 лет, подобно норме ст. 57 Семейного Кодекса Российской Федерации, которая гласит: «*Ребенок вправе выражать свое мнение при решении в семье любого вопроса, затрагивающего его интересы, а также быть заслушанным в ходе любого судебного или административного разбирательства. Учет мнения ребенка, достигшего возраста десяти лет, обязателен, за исключением случаев, когда это противоречит его интересам....*». Подписанное информированное согласие может быть получено от детей, достигших соответствующего возраста (с 14 лет, что определяется законодательством и этическими комитетами). Данное согласие означает, что ребенок имеет право отказаться или прервать участие в исследовании в любой момент, что может быть отменено решением родителей в случаях, если отклонение от участия в исследовании может поставить под угрозу здоровье ребенка.

В некоторых случаях требование о получении родительского согласия может быть не вполне уместным. Например, при проведении исследований с привлечением подростков старшего возраста (с 15 лет), которые в соответствии с законодательством могут самостоятельно давать согласие на проведение определенного рода лечения, которое может потребовать конфиденциальности (например, лечение венерических заболеваний, наркотической зависимости или психических нарушений).

При проведении другого рода исследований (например, исследований по жестокому обращению с детьми или по безнадзорным детям) могут быть серьезные сомнения относительно того, насколько интересы родителей отвечают интересам ребенка. В подобных случаях Этический комитет должен рекомендовать применение альтернативных процедур по защите прав и ин-

тересов участвующих детей, включая назначение опекунов (попечителей) по решению суда.

Традиционно представления об информированном согласии предполагают, что оно может быть применимо к лицам, достигшим определенного законом совершеннолетия, кроме тех случаев, когда пациент признается недееспособным.

Разумеется, что доктрина «информированного согласия» может иметь лишь ограниченное применение в педиатрии. Только пациенты с адекватной способностью принимать решения и законными полномочиями могут давать свое информированное согласие. *В каком же возрасте ребенок уже способен принять адекватное решение?* Большинство исследовавших этот вопрос склоняются к тому, что дети в возрасте от 14 лет способны к абстрактному мышлению и их жизненный опыт позволяет им осознанно подойти к оценке риска и пользы предстоящего вмешательства. Во всех прочих ситуациях родители или опекуны, если это возможно, должны с согласия ребенка давать разрешение на проведение диагностических и лечебных мероприятий. Учитывая, что дети еще не раскрыли своих интеллектуальных и эмоциональных возможностей в полной мере и юридически не имеют право давать полноценного осознанного согласия, требуется получение согласия от родителей или юридически оформленных представителей. Необходимо определить, нужно ли получение согласия от родителей. И хотя дети могут не иметь юридической возможности давать информированное согласие, тем не менее, они могут соглашаться или не соглашаться участвовать в исследовании. Из уважения к детям как развивающимся личностям их необходимо спрашивать, хотят ли они участвовать в исследовании или нет, особенно если исследование:

- *не предусматривает вмешательства, которое может принести пользу испытуемым;*
- *дети могут понять и оценить, что означает быть добровольцем, приносящим пользу другим людям.*

В процессе получения информированного согласия несовершеннолетнего пациента должны присутствовать следующие обязательные элементы:

- соответствующие развитию сведения для понимания природы его состояния;
- рассказ о том, чего он может ожидать от диагностического или лечебного вмешательства;
- клиническая оценка понимания ситуации пациентом и факторов, влияющих на его ответ (в том числе не было ли оказано неподобающего давления для получения согласия на проведение диагностического или лечебного вмешательства);
- просьбу к пациенту выразить его готовность принять предлагаемые меры. В связи с этим последним пунктом необходимо отметить, что никто не должен выяснять взгляды больного без намерения серьезно их взвесить (принять во внимание). В ситуации, когда процедура должна быть проведена, несмотря на

возражения со стороны больного, ему необходимо сообщить об этом факте, не вводя в заблуждение о значении его точки зрения.

По мере взросления, дети должны постепенно становиться основными партнерами врача в принятии решения, принимая ответственность от родителей. Получение согласия ребенка - это интерактивный процесс, при котором стороны делятся информацией и ее оценкой и принимают совместное решение. Это ни в коем случае не должно превратиться в еще один бюрократический механизм в виде обязательной «формы согласия».

Возможны клинические ситуации, когда больной упорно отказывается от вмешательства. Чаще всего это бывает в случае клинического исследования (особенно, когда не ожидается прямого преимущества для пациента). Нежелание и несогласие больного должно быть тщательно взвешено, особенно когда планируемое вмешательство не является необходимым для больного и может быть отложено без ощутимого риска. Врач должен уважать желание больного прекратить или временно отказаться от участия в исследовании, чтобы иметь возможность лучше понять положение вещей или справиться со своими опасениями. Давление и принуждение к диагностике и лечению является недопустимым, так как это противоречит Конституции РФ в части свобод и прав человека.

Согласно ст. 24 Основ законодательства РФ «несовершеннолетние старше 15 лет имеют право на добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство или отказ от него...» Информированное согласие необходимо получать в том случае, когда, по оценке ЭК, дети могут его дать. ЭК должен принимать во внимание возраст, зрелость и психологическое состояние привлекаемых детей.

Когда исследование предоставляет возможность ребенку получить прямую пользу, важную для его здоровья и благосостояния, что возможно только в процессе проведения исследования, ЭК может принять решение о том, что получение согласия ребенка необязательно. Более того, при таких обстоятельствах, даже если ребенок будет проявлять свое несогласие, с которым обычно необходимо считаться, оно может быть проигнорировано в случае положительного решения родителей при одобрении ЭК (с 15 лет мнение ребенка является определяющим). Однако при проведении исследования с применением экспериментального лечения смертельно опасных заболеваний (злокачественные опухоли, ВИЧ-инфекция и др.), ЭК должен осторожно относиться к воле родителей использовать все имеющиеся методы, даже когда вероятность успеха минимальна, а причинение страданий - велико. Если ребенок не захочет подвергаться подобного рода экспериментальному лечению, то, возможно, придется сделать тяжелый выбор. В целом, если ребенок является зрелым подростком, а смерть неизбежна, воля ребенка должна уважаться.

Краткая форма информированного согласия для детей представлена ниже.

Пример краткой формы информированного согласия для детей

Дорогой друг!

Тебе предлагается принять участие в научном исследовании

(Кратко описать смысл _____)

Такое же исследование уже проводилось на взрослых людях, но молодой растущий организм значительно отличается от пожилого. Исследование даст врачам больше знаний о твоей болезни и ее лечении и поможет другим подросткам и детям с таким же заболеванием.

Участие в исследовании - дело непростое. Тебе придется чаще встречаться с врачом, проходить дополнительные обследования, сдавать анализы.

(Подробно описать! _____)

Врачи, с которыми ты будешь встречаться, лучшие в своем деле. Это умные и добрые люди. Они постараются стать твоими друзьями и не портить тебе настроение. Вместе вы будете делать очень важное и нужное дело, в котором ровно половина ответственности будет лежать на тебе. Однако и половина заслуги тоже твоя.

Тебе необходимо знать, что никто не может заставить тебя участвовать в исследовании без твоего обдуманного согласия. А если ты не согласишься, никто не имеет права упрекать тебя в этом. Мы обещаем, что без твоего согласия никто, кроме родителей и врача, не узнает о твоей болезни и лечении. В любое время ты можешь отказаться продолжать участие в исследовании, и если это серьезно не угрожает твоему здоровью, мы не будем мешать тебе принимать самостоятельные решения.

Твой врач ответит на любые вопросы, которые тебя интересуют.

Оценка риска и пользы.

При оценке возможной пользы от исследовательского вмешательства ЭК должен рассмотреть возможные различия в состоянии здоровья потенциальных субъектов. Например, потенциальный субъект может являться нормальным, здоровым ребенком или ребенком, который страдает заболеванием, которое будет иметь тяжелые последствия (например, ВИЧ-инфекция или интоксикация свинцом). Таким образом, ЭК должен принимать во внимание текущее состояние здоровья ребенка и оценивать перспективу ухудшения этого состояния без исследовательского вмешательства.

Степень риска. Степень риска, которая допустима в исследованиях на детях, пока остается спорным вопросом.

Категории исследований по соотношению риск/польза.

Существуют четыре категории исследований с привлечением детей, отличающиеся в зависимости от уровня риска и пользы.

1. Исследование с риском не более чем минимальным.
2. Исследование с более чем минимальным риском, но с перспективой прямой пользы для испытуемого. Исследование, относящееся к этой категории, одобряется в следующих случаях:
 - риск оправдывается ожидаемой пользой для субъекта;
 - соотношение риска/польза, по меньшей мере, является столь же благоприятным, как и при любом другом возможном подходе.
3. Исследование с риском более чем минимальным, без перспективы прямой пользы для испытуемых, но направленное на обобщение знаний о данной патологии. Исследования, относящиеся к этой категории, одобряются в следующих случаях:
 - риск лишь слегка превышает минимальный риск, т.е. риск, который вполне сопоставим с тем реальным или ожидающимся риском, с которым испытуемые сталкиваются при обычном лечении, обращении к стоматологу, в психологическом, социальном или экономическом окружении;
 - исследование, скорее всего, даст возможность обобщения и углубления знаний в области исследуемой патологии, что будет иметь большое значение для испытуемых и других пациентов в будущем.
4. Исследование, на проведение которого в ином случае получить согласие невозможно, но которое дает шанс понять, предупредить, или смягчить серьезную проблему, отрицательно воздействующую на здоровье или благосостояние детей. Исследование может быть одобрено при условии, что ЭК, после консультаций с экспертным советом, состоящим из опытных педиатров, примет решение, что исследование дает возможность углубить понимание, разработать меры по предотвращению или смягчению серьезной проблемы, отрицательно воздействующей на здоровье и благополучие детей. Этический комитет должен также прийти к выводу о том, что исследование будет осуществляться в соответствии с правильными этическими принципами.

I фаза испытания лекарственных средств.

Вопрос о I фазе испытаний лекарства заслуживает особого рассмотрения. Обычный подход к проведению исследований лекарственных средств заключается в том, что вначале исследования осуществляются на животных, затем на взрослых, детях старшего и только потом на детях младшего возраста. Однако в некоторых случаях невозможно получить необходимую информацию на основе исследований на старших возрас-

тных группах. Более того, при некоторых заболеваниях, характерных только для детей, может потребоваться проведение исследований с привлечением детей с самого начала без получения информации по старшим возрастным группам. Например, у взрослых не существует аналогичных состояний, характеризующих состояние ВИЧ-инфицированных новорожденных. При аденомиосаркоме, нейробластоме и других формах опухолей младенцы не доживают до старшего возраста. В таких случаях «тандемные» (одновременные) исследования в старших группах и у детей могут быть оправданными. Например, некоторые исследования фазы I с привлечением детей могут основываться лишь на информации по фармакологической безопасности и токсичности, но без получения окончательных данных, базирующихся на испытаниях с привлечением взрослых и детей старшего возраста.

Если ЭК одобряет проведение фазы I испытаний лекарства на детях, то в информированном согласии должны быть указаны данные о том, что известно относительно вероятности и степени возможной пользы и риска, которую может принести новый метод лечения. Прежде всего, необходимо рассмотреть возможную степень риска.

- В исследованиях, проводимых в перинатальном периоде, не должна увеличиваться вероятность преждевременных родов или рождения ребенка с низкой массой тела.
 - Объем образцов крови должен быть минимальным, чтобы не вызвать у ребенка развитие анемии (у ребенка массой 600 г всего 50 мл крови).
 - Процедура забора крови лучше переносится младенцами или детьми старшего возраста, которым можно объяснить ее необходимость, а для детей младшего возраста она наиболее травматична.
 - Увеличение числа манипуляций, проводимых с ребенком, особенно новорожденным, повышает вероятность инфекционных осложнений.
 - Попросив ребенка принять участие в исследовании по оценке предрасположенности здоровых детей к тем или иным заболеваниям в будущем (например, «практически» здоровые дети, родившиеся с низкой массой, или здоровые дети, родители которых страдают сахарным диабетом), можно посеять у него опасения, которых раньше не возникало.
 - В противоположность риску исследования существует результат, полезный как для его участников, так и для других детей, которым в будущем помогут полученные данные.
 - Если гипотеза, на которой базируется исследование, хорошо обоснована, то, по крайней мере у половины пациентов в рандомизированном контролируемом исследовании может быть получен хороший эффект, в то время как в группе контроля не будет ухудшения по сравнению с ситуацией, когда исследование не проводилось бы вовсе.
- Существуют и другие, менее очевидные, преимуще-

ства участия детей в научном проекте. Например, в онкологии показано, что в условиях клинического исследования улучшения выживаемости положительный эффект часто достигается не только в исследуемой группе, но и в группе контроля.

Нетерапевтические исследования также необходимы, хотя это больше связано с улучшением понимания патогенеза заболеваний. Центральным вопросом для рассмотрения ЭК является определение того, что представляет собой *минимальный риск*. Процедуры, которые обычно представляют собой не более чем минимальный риск для детей, это анализ мочи, получение небольших объемов крови для анализа, ЭЭГ, тест на аллергию при помощи царапины, небольшие изменения в питании или ежедневных занятиях и/или проведение стандартных психологических или учебных тестов. Однако оценка возможности и амплитуды риска могут колебаться в случае больных детей и значительно отличаться при некоторых заболеваниях и состояниях. Например, получение небольшого объема крови у ребенка, страдающего гемофилией, может представлять собой более чем минимальный риск для ребенка.

С другой стороны, можно полагать, что дети с хроническими заболеваниями уже привыкли к различного рода вмешательствам, и при их вовлечении в аналогичные исследовательские процедуры они подвергаются меньшему риску, чем дети, у которых не было такого опыта. Однако ЭК должен рассматривать, насколько исследовательские процедуры будут нагрузкой для любого ребенка вне зависимости от того, привык он к предполагаемым процедурам или нет.

Бывает сложно определить процедуры, превышающие минимальный риск, но при разборе конкретных случаев в этом нет ничего сложного. Более рискованные процедуры могут включать в себя биопсию внутренних органов, пункцию спинного мозга или применение лекарств, безопасность которых применительно к детям еще не определена.

Минимизация риска. Для минимизации риска необходимо:

- проанализировать и использовать все доклинические данные и данные по клинической безопасности исследуемых методов на примере взрослых пациентов для планирования исследования на детях;
- организовать исследования с учетом рациональной минимизации количества участников и исследовательских процедур;
- провести исследования в специализированных педиатрических центрах, имеющих опыт проведения клинических исследований с детьми.

Снижение риска развития негативных эмоций у детей, принимающих участие в клинических исследованиях. Для снижения риска развития негативных эмоций необходимо:

- составить Протоколы исследования, принимающие во внимание потребности и особенности детского возраста;

- организовать клинические исследовательские центры, предусматривающие наличие медицинского персонала, компетентного в медицинских и психосоциальных вопросах при лечении детей;
- обеспечить наличие уютной, приближенной к домашней, обстановки в помещениях, обставленных игровым оборудованием, с учетом возрастных особенностей;
- разработать особое пищевое меню;
- уменьшить состояние дискомфорта, вызванное исследовательскими процедурами, за счет опытного персонала, местной анестезии при введении внутривенного катетера, использования постоянных катетеров, вместо регулярных венопункций, рациональной минимизации количества инвазивных процедур;
- предпочтительно использование высокоинформативных неинвазивных методов диагностики.

Полезность. Положительный эффект исследования может включать:

- прямую пользу для пациентов, участвующих в исследованиях;
- получение более широких сведений о заболеваниях и методах лечения.

Рассмотрение Этическим комитетом.

Клиническое исследование на детях может рассматриваться ЭК как этически приемлемое, если:

- необходимые данные не могут быть получены на взрослых пациентах;
- исследование рационально спланировано с учетом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур;
- исследование направлено на получение важных результатов, направленных на совершенствование диагностики и лечения или способствующих обобщению и систематизации данных о детских заболеваниях;
- исследование базируется на основе результатов исследований на лабораторных животных и взрослых пациентах, углубленном знании истории проблемы таким образом, что ожидаемые результаты лишь подтвердят его обоснованность;
- ожидаемая польза от исследования превышает потенциальный риск, а потенциальный риск является минимальным, т.е. не большим, чем при выполнении обычных лечебных и диагностических процедур при данной патологии;
- исследователь обладает достаточной информацией о предсказуемости любых возможных неблагоприятных последствий исследования;
- испытуемым и их законным представителям предоставлена вся информация, необходимая для получения их осознанного и добровольного согласия.

Заключение.

Как уже было сказано, в педиатрии часто применяются такие методы терапии, исследования по которым проводились только на взрослых. И совершенно оче-

видно встает вопрос о правомочности простого переноса результатов на детей. Наиболее простым ответом кажется предложить провести аналогичные исследования на детях. Однако если данные, полученные у взрослых, показывают однозначное преимущество лекарства перед плацебо, то имеем ли мы право повторять такое исследование? Такая дилемма каждый раз встает перед исследователями. Отсутствие подобных исследований, по-видимому, можно отнести за счет отрицательных решений этого вопроса.

Эффективность одних и тех же методов лечения может оказаться различной в зависимости от степени тяжести и стадии заболевания. Особый интерес представляют собой исследования на детях в тех случаях, когда лечение способно изменить естественное течение болезни. Таким подходом объясняется появление все новых методов лечения муковисцидоза (например, генная инженерия).

Для определения, прежде всего, безопасности и эффективности лечения важную роль играют исследования на взрослых. Однако для оценки реально значимых конечных показателей, например, таких как скорость развития дыхательной недостаточности, требуется многолетнее наблюдение за пациентами со среднетяжелым течением заболевания, у которых еще не развились необратимые поражения легких и печени.

Обсудив описанные выше проблемы, закономерно задать вопрос: «Почему же в таких областях педиатрии, как онкология и неонатология, традиционно проводят такие качественные исследования?» Дисстресс-синдром новорожденных представляет собой частое и сравнительно однородное состояние у недоношенных младенцев. Однако этого не скажешь об онкологичес-

ких заболеваниях, которые в детском возрасте встречаются довольно редко. Частота развития у детей острого лимфобластного лейкоза не превышает таковую для муковисцидоза, а прогресс в лечении лейкемии за последние тридцать лет связан, прежде всего, именно с применением результатов многоцентровых исследований.

Сейчас уже появляются приметы того, что положение меняется в лучшую сторону. Мы надеемся, что заполнение знаниями существующих пробелов в педиатрической практике поможет в планировании и проведении дальнейших исследований на должном уровне. Те, кто занимается лечением детей, обязаны постоянно совершенствовать это лечение. Один из путей достижения данной цели лежит через проведение научных исследований, однако для того, чтобы исследования были успешными, а также для преодоления проблем, о которых было сказано выше, все: и педиатры, и родители, и дети - должны осознать их исключительную важность.

Abstract

In the present article the major problem debated is ethical aspects of clinical trials in children. Is it enough to demonstrate a new method of treatment or diagnostic in studies with adults, and then to apply it in children or not. And these studies on adult age group are indispensable? The clear expertise for conducting of such studies in children in Russian Federation does not exist yet. The absence of a research work in this area can expose ill children to the greater hazard, and the scientific value of received results during clinical studies should be overridden by keeping of ethical standards, directional on protection each test, participating in similar studies.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И. Новые технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: потребность, эффективность, риск, этика и право // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001, №1.
2. Белоусов Ю.Б. Вопросы этики биомедицинских исследований в педиатрии // Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии». Москва, 26-28 сентября 2000 г.
3. Белоусов Ю.Б. и др. Вопросы этики биомедицинских исследований в педиатрии // Фарматека, 2001 г., №5.
4. Вольская Е.А. Материалы Международного семинара «Значение и принципы работы этических комитетов». Санкт-Петербург, 22 октября 1998 г. Фарматека № 1. 1999.
5. Конвенция по правам человека и биомедицина // Совет Европы. Страсбург. 1997 г.
6. Малышева Е.А. Основные принципы этической оценки исследований на людях // Качественная клиническая практика. 2001, №1, с. 21-30.
7. Малышева Е.А., Мохов О.И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2002, №1, с. 6-13.
8. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т. Обзор биомедицинских исследований и исследований поведения человека // «Еженедельник АПТЕКА», № 36 (307) от 17.09.2001 г., Киев
9. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т. Основные принципы этической оценки исследований на людях // «Еженедельник АПТЕКА», № (304) от 27.08.2001 г.
10. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т. Этическая оценка методик проведения исследований // «Еженедельник АПТЕКА», № 34 (305) от 03.09.2001 г., Киев
11. О порядке испытания новых медицинских средств и методов, могущих представить опасность для здоровья и жизни больных - Постановление бюро ученого медицинского совета от 23 апреля 1936 года // Сборник Постановлений. - Наркомздрав РСФСР. - Ученый Медицинский Совет. - М.: изд. УМС. № 1-4, с. 37-38.
12. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. N 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.)
13. Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.)
14. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под ред. Ю.Б.Белоусова. М., 2000. с. 261-560
15. Рекомендации комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований // Женева. 2000.
16. Руководства и рекомендации для Европейских независимых комитетов по вопросам этики // Европейский форум по качественной клинической практике. Брюссель. 1995, 1997.
17. Стефанов А.В., Мальцев В.И. Биоэтические проблемы клинических испытаний лекарственных средств // «Еженедельник АПТЕКА», №38 (309) от 01.10.2001, Киев.
18. Сторожаков Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Малышева Е.А. Создание и деятельность этических комитетов // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18), с. 18-22.
19. Сторожаков Г.И., Малышева Е.А. Оценка методик проведения исследований // Качественная клиническая практика. 2001, №1, с. 21-30
20. Федеральный закон «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. N 86-ФЗ
21. Хельсинкская декларация, Всемирная медицинская ассоциация, 2001 г.
22. Шамсиев Ф.С., Еренкова Н.В. Этика и деонтология в педиатрии. М.: «Вузовская книга», 1999.