

Этические аспекты проведения медицинских исследований на женщинах репродуктивного возраста

Ботина А. В., Медведева Т. Г., Незнанов Н. Г.

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

К медицинским исследованиям могут привлекаться различные группы населения. Для того чтобы обеспечить защиту их прав и интересов при осуществлении планирования и последующего контроля за проведением клинических исследований, следует обращать особое внимание на соблюдение этических принципов. При этом необходимо учитывать особенности, характерные для каждой группы испытуемых. Для повышения уровня осведомленности медицинской общественности и последующего обсуждения вниманию читателей представляется статья, в которой рассматриваются методологические и этические вопросы проведения исследований на женщинах репродуктивного возраста.

Юридические аспекты проведения исследований на женщинах репродуктивного возраста. Кроме этических норм, при проведении клинических исследований с участием женщин репродуктивного возраста необходимо знать юридические нормы, регулирующие данный вопрос. В настоящее время в России правовой основой для проведения клинических исследований 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» (с изменениями от 2 января 2000 г.; 30 декабря 2001 г.), ст. 40 ч. 7 п. 2;
- Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.).

Так в ст. 40 ч. 7 закона «О лекарственных средствах» сказано, что запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на женщинах:

- несовершеннолетних, не имеющих родителей;
- беременных, за исключением случаев, если проводятся клинические исследования лекарственных средств, предназначенных для беременных, когда необходимая информация может быть получена только при исследованиях лекарственных средств на беременных и когда полностью исключен риск нанесения вреда беременной и плоду;
- военнослужащих;

- отбывающих наказание в местах лишения свободы, а также находящихся под стражей в следственных изоляторах.

Этические аспекты. Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными или могут забеременеть, должны находиться под особым контролем этических комитетов (ЭК). Участие беременных женщин в исследованиях должно определяться специальными регламентирующими положениями, которые в настоящее время только разрабатываются. Столь пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие, и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью.

Цели этической экспертизы. Беременная женщина может быть субъектом исследования только тогда, когда цель исследования отвечает потребностям здоровья матери и плода, а риск для их здоровья при этом минимален. Таким образом, ЭК обязан:

- рассмотреть на кого направлено исследование - на здоровье матери или плода;
- определить наличие рисков для матери, плода или будущего здоровья ребенка.

Последующие действия и решения, принимаемые ЭК, зависят от ответов на эти вопросы.

Включение женщин в исследования. Клинические исследования должны проводиться с участием представителей обоих полов в соответствии с их расовыми и этническими

отличиями для того, чтобы полученные данные могли быть использованы для всех пациентов с данным заболеванием или расстройством. На сегодняшний день существует научное обоснование различий между вышеуказанными группами. Учеными ставится под вопрос давнее утверждение о том, что лишь гормональные циклы отличают женщин от мужчин в биологическом отношении. За последние 20 лет накоплены данные о половых различиях на разных уровнях: от клеточного до поведенческого. Клиническая картина многих заболеваний у пациентов-мужчин отличается от пациентов-женщин. К примеру, инфаркт миокарда у мужчин развивается на 7-10 лет раньше, чем у женщин, а симптоматика случившегося инфаркта имеет свои особенности: мужчины предъявляют жалобы на внезапную и сильную боль в груди, а женщины страдают удушьем, усталостью и болью в груди. Представители обоих полов по-разному реагируют на некоторые лекарства. Известен случай, когда один из антигистаминных препаратов был снят с производства, так как обнаружилась его способность вызывать аритмию, причем преимущественно у женщин.

Другой стороной рассматриваемой проблемы является гендерный подход. В отличие от термина «sex», используемого для определения биологических отличий, термин «gender» обычно используется для описания тех различий между полами, которые являются продуктом социального конструирования. Таким образом, мужчины и женщины отличаются, с одной стороны, своими социальными характеристиками, а с другой – биологическими.

Однако до 90-х гг. XX в. включение женщин репродуктивного возраста в I и II фазы клинических исследований сильно ограничивалось. Это было связано со случившейся в 1958-1961 гг. катастрофой: около 10 000 женщин из 46 стран, принимавших в первом триместре беременности препарат «талидомид», родили детей с пороками развития конечностей.

В 1977 г. FDA издало директиву, запрещающую включение женщин репродуктивного возраста в ранние (I и II) фазы исследований. В протоколах исследований критерии исключения формулировались следующим образом: «беременные женщины и небеременные женщины». К чему же привело введение столь масштабных ограничений?

Во-первых, были нарушены права больных женщин, поскольку они не могли своевременно получить терапию более эффективными препаратами уже на этапе клинических исследований (срок выхода нового препарата на рынок составляет 4-6 лет с момента проведения I фазы).

Во-вторых, указанные ограничения привели к тому, что эффективность многих продающихся сейчас препаратов для женщин неизвестна, хотя они одинаково назначаются и мужчинам, и женщинам.

Поэтому в 1993 г. под давлением общественности и научного сообщества FDA приняло руководство «Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs». В соответствии с этим документом в клинические исследования лекарственных средств даже ранних фаз необходимо включать женщин. Причем указанные требования распространяются и на исследования биологических продуктов и медицинских изделий. Большая ответственность за соблюдение действующих норм и правил проведения испытаний и оценке возможного риска возлагается на исследователей и особенно – этические комитеты медицинских учреждений.

Для придания нового импульса усилиям по обеспечению включения женщин в биомедицинские исследования в других странах мира группой экспертов ВОЗ и ООН был подготовлен доклад «Женщины и здоровье. Интеграция комплексного гендерного подхода в систему здравоохранения» (Тунис, 1998 г.).

Эксперты отмечают, что «большинство исследований в сфере медицины продолжают исходить из неявного предположения, что женщины и мужчины психологически подобны во всех отношениях, а их биологические различия игнорируются... в результате и профилактические, и лечебные стратегии часто применяются к женщинам тогда, когда они были проверены только на мужчинах». Однако, как говорится в докладе, необходимо, чтобы включение женщин в исследования сопровождалось выполнением соответствующих гарантий, таких, как заполнение форм информированного согласия.

Таким образом, вопрос о включении женщин репродуктивного возраста в клинические испытания остается актуальным и на сегодняшний день. До сих пор обсуждается ответственность ЭК за контроль над включением в исследования пропорционального числа представителей обоих полов. Этический комитет должен рассматривать возможность включения женщин в исследования только вместе с предоставлением данных о безопасности испытываемых препаратов и принимаемых исследователями мер по охране здоровья женщин.

Обсуждая включение женщин в исследование, Этический комитет должен осознавать, что недостаточный объем выборки может привести к получению недостоверных результатов исследования. Оценивая соотношение пользы и возможного риска для здоровья женщины при проведении исследования нельзя забывать об ответственности за здоровье будущего потомства. ЭК должны быть уверены в том, что небеременные женщины будут предохраняться от беременности во время проведения исследования. Женщины, включенные в исследование, должны известить исследователя о планируемой бере-

менности, так как это может привести к ненужному дополнительному риску.

В информированном согласии женщины репродуктивного возраста должны быть извещены о любом реально прогнозируемом проявлении токсичности, которая влияет на репродуктивную систему. Им также должна быть предоставлена любая релевантная медицинская информация относительно использования контрацептивов во время участия в исследовании.

Исследования, в которых беременные женщины являются субъектом исследования. Исследования на беременных женщинах должны проводиться только в тех случаях, когда необходимые данные не могут быть получены на других категориях пациентов и когда цель исследования отвечает потребностям здоровья матери и плода, а риск для их здоровья при этом минимален.

Эти исследования требуют обязательного получения информированного согласия, содержащего всю доступную информацию о возможных последствиях, возникающих вследствие проводимого лечения или медицинских процедур для здоровья женщин, а также для здоровья эмбриона, плода или будущего ребенка. ЭК должен определить возможность участия матери в исследовании в связи с возможным риском для здоровья ее плода или ребенка. В некоторых других случаях ЭК должны быть уверены в том, что небеременные женщины будут предохраняться от беременности во время проведения исследования. Более того, соответствующие субъекты должны известить исследователя о планируемой беременности, так как это может привести к ненужному дополнительному риску.

У многих женщин во время беременности наступают обострения хронических заболеваний или появляются новые болезни. Существует значительное количество исследований, направленных на лечение возникающих во время беременности заболеваний (например, гипертония, диабет, пиелонефрит). Иногда, несмотря на проведение стандартной терапии, ухудшение состояния здоровья матери делает необходимым проведение экспериментального лечения. В настоящее время прекращены все исследования, которые выявляют, что польза здоровью пациентки от проводимой терапии минимальна, а возможный риск для плода высок. Однако если исследуемый препарат жизненно необходим для улучшения состояния беременной женщины, ее согласия может быть достаточно для разрешения его применения - даже если риск для плода неизвестен или превышает минимальный.

Исследование течения беременности, родов и послеродового периода. Большое число исследований прово-

дится с целью изучения нормального течения или выявления патологии, возникшей в период беременности, родов или послеродового периода, нормы и патологии процесса беременности, родов и кормления. Некоторые из них (например, изучающие физиологические механизмы течения беременности или развития родовой деятельности) не направлены непосредственно на здоровье матери или плода. Другие (например, изучение влияния уровня сахара в крови при диабете на последствия беременности) направлены на улучшение материнского здоровья и исследование здоровья будущего ребенка.

Цели исследования и условия его проведения иногда представляют большую сложность для проведения этической экспертизы ввиду наличия «конфликта интересов» между участниками исследования (беременная женщина и плод) и между участниками исследования и их ближайшими родственниками. В этом случае необходимо обратить внимание на следующие моменты:

- направлено ли исследование непосредственно на улучшение здоровья женщины;
- определена ли степень риска для плода;
- требуется ли согласие отца на проведение исследования.

Важным условием принятия ЭК решения о проведении исследования является оценка возможного риска для здоровья плода. Правильное определение минимального риска для здоровья плода накладывает большую ответственность на всех членов ЭК. Минимальный риск означает, что потенциальный риск для плода не больше, чем при выполнении обычных процедур при нормальной или осложненной беременности, и сравним с таковым при обследовании. Если ЭК не может точно установить, что риск для плода минимален, то при определенных условиях возможно принятие решения о проведении исследования.

Если исследование соответствует стандартам минимального риска, ЭК выносит решение относительно его одобрения. Требуются согласия матери и отца на проведение данного исследования, за исключением тех случаев, когда:

- цель исследования - это помощь здоровью матери;
- личность отца не установлена или не подтверждена;
- беременность является результатом изнасилования.

Исследования, в которых женщины в период лактации являются субъектом исследования. Хотя нет специальных руководств, определяющих условия включения в исследование женщин в период лактации, ЭК должен обра-

титель особое внимание на соблюдение мер безопасности по отношению к здоровью вскармливаемого ребенка (собственного ребенка матери или того, кто получает ее молоко). ЭК должен требовать, чтобы исследователи гарантировали взятие образцов грудного молока, следили за изменением диеты матери в период получения ею исследуемых лекарств и контролировали недопустимость изменения состава или белкового компонента молозива или молока для вскармливаемых младенцев.

Исследования, направленные на развитие или оценку методов повышения фертильности или контрацепции. В настоящее время нет детальных инструкций для этой категории исследований, но со стороны ЭК им необходимо уделить особое внимание. ЭК должен быть уверен, что существует адекватное объяснение

риска пользы, обратимости побочных явлений и указаны возможные альтернативные методы вмешательства.

Abstract

Any clinical trial with participation of the women who are pregnant or can be pregnant on the moment of realization of research, should be under the special control of Ethical Committees. The participation of the pregnant women in researches should be defined by special regulating rules, which now are developed only. The so steadfast attention to this problem is explained by presence of the third party (fetus), which actually takes part in research, but can not give on this consent, and consequently requires the maximal protection against possible drawing of harm to its health.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Белоусов Ю.Б. и соавт. Вопросы этики биомедицинских исследований в педиатрии. Фарматека, 2001 г., №5.
3. Вольская Е.А. Материалы международного семинара «Значение и принципы работы этических комитетов», Санкт-Петербург, 22 октября 1998 г., Фарматека, 1999Ю №1.
4. Доклад группы экспертов ООН, Департамента по улучшению положения женщин, ВОЗ, Фонда народонаселения ООН. «Женщины и здоровье. Интеграция комплексного гендерного подхода в систему здравоохранения». Тунис, 1998 г.
5. Конвенция по правам человека и биомедицине // 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. Малышева Е.А., Незнанов Н.Г., Никитин Е.Н., Мирошников П.В. Биомедицинские исследования в педиатрии // Качественная клиническая практика. 2002, №2, с. 40-48.
9. 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.
10. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т. Основные принципы этической оценки исследований на людях // «Еженедельник АПТЕКА», № (304) от 27.08.2001 г. Киев.
11. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т. Этическая оценка методик проведения исследований // «Еженедельник АПТЕКА», № 34 (305) от 03.09.2001 г. Киев.
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. проф. Ю.Б. Белоусова. М., 2000, с. 481-487
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. Руководства и рекомендации для Европейских независимых комитетов по вопросам этики. // Европейский форум по качественной клинической практике. Брюссель, 1995, 1997.
18. Стефанов А.В., Мальцев В.И. Биоэтические проблемы клинических испытаний лекарственных средств // «Еженедельник АПТЕКА», №38 (309) от 01.10.2001, Киев
19. Сторожаков Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Малышева Е.А. Создание и деятельность этических комитетов // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18), стр.18-22
20. Сторожаков Г.И., Малышева Е.А. Оценка методик проведения исследований // Качественная клиническая практика. 2001, №1, стр.21-30
21. Федеральный закон «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. N 86-ФЗ
22. Хельсинкская декларация, Всемирная медицинская ассоциация, 2001 г.
23. Debra Johnson, Judith S. Currier «Navigating Through Clinical Trials», Advance for Physician Assistants, 9/97, Vol.5, №9.
24. Department of Health and Social Security. Great Britain. Committee of Inquiry into Human Fertilisation and Embryology. Mary Warnock, Chair. A Question of Life: The Warnock Report on Human Fertilisation and Embryology. New York: Basil Blackwell, 1985. Text of 1984 Report, with added introduction and conclusion by Mary Warnock.
25. FDA «Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs». 1993
26. Halbreich Uriel, Carson Stanley W. «Drug Studies in Women of Childbearing Age: Ethical and Methodological Considerations.» Journal of Clinical Psychopharmacology 9 (No. 5, October 1989):328-333.
27. Levine Carol. «Women and HIV/AIDS Research: The Barriers to Equity.» IRB 13 (No. 1-2, January-April 1991): 18-22.
28. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. «Policy Concerning Inclusion of Women and Minorities in Study Populations. NIH Guide for Grants and Contracts 20 (No. 32, August 23, 1991): 1-3.
29. U.S. General Accounting Office. Women's Health: PDA Needs to Ensure More Study of Gender Differences in Prescription Drug Testing. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, October 1992. GAO/HRD-93-17.