

Клинические испытания с участием детей

А.Н. Грацианская

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

В настоящее время во всем мире признается преимущество использования в медицинской практике доказанных в больших клинических исследованиях вмешательств. Давно существуют международные стандарты «Качественной Клинической Практики» (GCP — Good Clinical Practice), регламентирующие правила проведения биомедицинских исследований на людях [1]. Научная и практическая значимость клинических испытаний не вызывает сомнений в медицинском сообществе, методологические и этические аспекты планирования и проведения клинических испытаний разработаны, доступны и соблюдаются добросовестными исследователями. Однако то, что уже считается обычным и обязательным для терапевтов, а именно—приверженность к «evidence based medicine», — медицинской практике, основанной на доказанном, в большинстве случаев недоступно детскому врачу. Педиатры чаще всего вынуждены использовать лекарственные препараты и методы лечения, эффективность и безопасность которых оценивалась в клинических исследованиях с участием только взрослых больных. В этой связи неизбежно встает вопрос: достаточно ли доказать эффективность (безопасность) вмешательства у взрослых, чтобы затем применять его в педиатрии? Известно же, что течение многих заболеваний, особенно у маленьких детей, отличается от взрослых. Результат воздействия одного и того же вмешательства у взрослого и ребенка может разительно отличаться. Фармакокинетика некоторых препаратов меняется в зависимости от возраста и, соответственно, могут быть разные нежелательные эффекты. Например, фенobarбитал оказывает седативное действие у взрослых, а у детей может вызвать возбуждение. Прием аспирина у маленьких детей может вызвать развитие синдрома Рея, тетрациклин — потемнение зубов, а хлорамфеникол (левомицетин) — «синдром серого ребенка», чего не было описано у взрослых. Дети могут плохо переносить некоторые лекарства просто потому, что они неприятны на вкус, или их трудно проглотить, или методика введения слишком сложная (например, трудно научиться пользоваться противоастматическими ингаляторами). Однако, если результаты исследований, полученные у взрослых, показывают однозначное преимущество лекарства (вмешательства) перед плацебо, есть ли основания повторять подобное исследование на детях, подвергая их потенциальному риску (так как любой участник клинического испытания

подвергается потенциальным рискам)? То, что в мире проводится мало крупных клинических исследований с участием детей, видимо, можно отнести и за счет отрицательного ответа на этот вопрос. Вместе с тем, в последние годы становится все более очевидным, что в тех областях педиатрии, где крупные клинические исследования проводятся (в частности, в детской онкологии традиционно проводятся качественные клинические исследования), а результаты внедряются в клиническую практику, это приводит к значимым достижениям в борьбе с заболеванием, против которого направлено изучаемое вмешательство. Ярким примером являются успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей, при котором 5 летняя выживаемость повысилась с 25 до более, чем 70% в результате проведения мультицентровых клинических испытаний [2]. К сожалению, такие примеры весьма немногочисленны и, обычно, так или иначе относятся к области онкологии. В результате, отсутствие контролируемых клинических исследований в подавляющем большинстве областей педиатрии, приводит к тому, что многие неэффективные или даже опасные вмешательства применяются у детей до того, как их эффективность и безопасность была оценена в рандомизированном исследовании, и, в то же время, появление в педиатрической практике некоторых эффективных вмешательств необоснованно откладывается [3]. Во многом это происходит из-за негативного отношения общества к клиническим исследованиям, как к «экспериментам на людях»: одно и то же вмешательство психологически представляется более приемлемым (и для врача, и, особенно, для родителей), если оно проводится под видом «обычного лечения», а не «участия в клиническом испытании», несмотря на то, что в первом случае ребенок подвергается, несомненно, большему риску. Одно и то же нежелательное явление, наблюдаемое на фоне вмешательства, проведенного в рамках клинического испытания, вызовет более негативную реакцию (и доктора, и родителей), чем если оно появится при «обычном лечении». Вместе с тем, неоднократно было показано как при исследованиях с участием взрослых, так и у детей, что результаты лечения в рамках рандомизированных контролируемых клинических испытаний независимо от того, в какую группу пациент был рандомизирован (включая группу плацебо) в среднем превышают результаты лечения вне испытаний [4,5,6], что может быть объяснено следующим образом [4,6]:

- согласно Хельсинкской Декларации [7], лечение в контрольной группе должно соответствовать наиболее высоким на момент исследования стандартам лечения данного заболевания, а предполагаемая эффективность экспериментального лечения должна быть не ниже или выше, чем стандартного;
- в лечебных учреждениях, где проводятся клинические исследования, врачи часто обладают более высокой квалификацией;
- наблюдается более внимательное отношение и лучший уход за больными-участниками клинического испытания.

Существуют и другие препятствия для того, чтобы клинические испытания с участием детей проводились и становились базисом «медицинской практики, основанной на доказанном» для педиатров. Поскольку дети относятся к наиболее «уязвимым» группам населения, то к исследованиям, если они проводятся в соответствии с нормами GCP, предъявляются более жесткие требования относительно методологии и этики. Стоимость и длительность таких исследований возрастают, а результат может не оправдать ожиданий спонсора (фармацевтической фирмы), поскольку все же основные потребители лекарств — взрослые пациенты. Осознавая важность проблемы, медицинские организации многих стран (США, Великобритании, стран Европейского союза, Австралии) разработали и приняли положения о проведении рандомизированных клинических испытаний в педиатрии [8–15].

В США с 2002 г. действует закон, согласно которому срок действия патента (т.е. эксклюзивного права на производство и продажу лекарственного препарата) на все лекарственные средства, которые прошли испытания с участием детей, независимо от того, было ли в результате одобрено применение препарата у детей или нет, продлевается на 6 месяцев [16].

Результатом такой поддержки со стороны FDA (Food and Drug Administration — Управление Контроля Пищевых продуктов и Лекарственных препаратов) и Правительства стало то, что за последние 5 лет в США проведено большее количество исследований с участием детей, чем за предыдущие 30 лет [17]. Соответствующие законодательные документы готовятся к принятию и в Европейском Союзе [18, 19].

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

- Хельсинкская декларация (2000 г.);
- Конституция РФ;
- Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. N 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.

И, разумеется, наиболее сложной, острой и обсуждаемой стороной проблемы клинических исследований в педиатрии является этическая. Этическая экспертиза клинических испытаний составляет цель работы Этических Комитетов. При рассмотрении Этическими Комитетами протоколов исследования, которые предполагают участие детей, должны присутствовать специалисты, компетентные в этических, клинических и психологических вопросах педиатрической практики. Важнейшими задачами Этических Комитетов являются защита здоровья и прав детей при проведении исследований, оценка их научной и клинической обоснованности и важности предполагаемых результатов. Считается, что клиническое исследование с участием детей может рассматриваться как этически приемлемое, если:

- необходимые данные не могут быть получены на взрослых;
- исследование рационально спланировано с учетом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур;
- исследование направлено на получение результатов для совершенствования диагностики и лечения или способствующих обобщению и систематизации данных о детских заболеваниях;
- 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 данном заболевании;
- исследователь обладает достаточной информацией о любых возможных неблагоприятных последствиях исследования;
- испытуемым и их законным представителям предоставлена вся информация, необходимая для получения их осознанного и добровольного согласия.

Набор пациентов для исследования должен основываться на добровольном согласии пациента и/или его родителей или опекунов. Расходы, связанные с исследованием (проживание, переезд), должны быть компенсированы. Вместе с тем, запрещается убеждение родителей или ребенка принять участие в исследовании с помощью финансовых или иных материальных стимулов. Нельзя привлекать к клиническим исследованиям детей, находящихся в детских домах, исправительных учреждениях, а также резко ограничить участие детей из социально неблагополучных семей (Ст.40, п.7 Федерального Закона «О лекарственных средствах»). Должны быть веские причины для привлечения детей, находящихся в специализированных лечебных учреждениях. Этические Комитеты должны следить за тем, чтобы такие дети не привлекались к исследованию лишь в силу того, что они доступны и удобны для исследователя.

Этические Комитеты должны проявлять особое внимание при привлечении ВИЧ-инфицированных детей. Многие из них – выходцы из социально неблагополучных семей, многие находятся на попечении государства. С одной стороны, таким детям нужна защита, с другой стороны, их нельзя лишать возможности участвовать в исследовании, которое может принести им пользу и часто является единственной возможностью получить высокоэффективное лечение и надлежащий уход [20].

Согласно международным правилам, обязательным является получение информированного согласия потенциальных участников перед включением в любое клиническое исследование [21].

Разумеется, доктрина информированного согласия может иметь лишь ограниченное применение в педиатрии [22]. Письменное согласие на участие в клиническом исследовании дают родители или юридические опекуны ребенка (согласно п. 1 ст. 54 Семейного Кодекса Российской Федерации, «ребенком признается лицо, не достигшее возраста восемнадцати лет – совершеннолетия»). Перед возможным включением в исследование родителям или юридическим опекунам ребенка предоставляют письменное информированное согласие и форму разрешения на участие ребенка в исследовании, которая обсуждается с родителем (опекуном) до рассмотрения вопроса с ребенком. Этический Комитет должен определить, необходимо ли получить разрешение от обоих родителей и условия, при которых один из родителей может рассматриваться как «обоснованно недоступный».

Свободные от родительской опеки дети могут самостоятельно подписывать форму информированного согласия. Это так называемые «независимые» несовершеннолетние (материально независимые и/или не живущие с родителями, состоящие в браке, беременные или сами являющиеся родителями, а также объявленные независимыми в судебном порядке) или «зрелые» несовершеннолетние (нуждающиеся в лечении по поводу «взрослых» болезней – передающихся половым путем, лекарственной или алкогольной зависимости) [23].

Согласие ребенка требуется получать в том случае, когда по оценке Этического комитета, ребенок может его дать. Этический комитет, в свою очередь, должен принимать во внимание возраст, зрелость и психологическое состояние привлекаемых детей. Ребенок должен участвовать в принятии решения соразмерно своему развитию и предоставлять свое согласие всегда, когда это допустимо, но никто не должен выяснять взгляды ребенка без намерения принять их во внимание.

Из уважения к детям как к развивающимся личностям, их необходимо спрашивать, хотят ли они принять участие в исследовании, особенно если исследование не предусматривает вмешательства, которое может принести ребенку прямую пользу, а ребенок может понять и оценить, что означает быть добровольцем, приносящим пользу другим людям. Данное согласие означает, что ребенок имеет право отказаться или прервать учас-

тие в исследовании в любой момент, что может быть отменено решением родителей в случаях, если отказ от участия в исследовании будет угрожать его здоровью.

Хотя Законодательством РФ не определен нижний предел возраста, с которого ребенку должна передаваться информация о состоянии его здоровья, ст. 57 Семейного Кодекса Российской Федерации 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...»* [24]. В каком же возрасте ребенок способен принять адекватное решение? Большинство исследовавших этот вопрос склоняется к тому, что с 14 лет дети способны к абстрактному мышлению и их жизненный опыт позволяет им осознанно подойти к оценке пользы и риска предполагаемого вмешательства [25].

Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан определяют права несовершеннолетних при осуществлении медицинского вмешательства, в том числе и биомедицинских исследований: в п. 5 ст. 24 *«Права несовершеннолетних»* указано, что *«несовершеннолетние имеют право на получение необходимой информации о состоянии здоровья в доступной для них форме»*; в этой же статье отмечено, что *«несовершеннолетние старше 15 лет имеют право на добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство или на отказ от него...»*.

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

Бывают клинические ситуации, когда больной упорно отказывается от вмешательства. Нежелание больного должно быть тщательно взвешено, особенно, когда планируемое вмешательство не является для него необходимым и может быть отменено или 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.

Таким образом, очевидно, что прогресс в лечении детей не может быть достигнут без проведения больших контролируемых клинических исследований, а результаты таких исследований будут иметь большое значение не только для педиатрической практики, но и для здоровья общества в целом. Многие тяжелые заболевания берут начало в детском возрасте, поэтому изучение заболеваний у маленьких детей – сахарного диабета, язвенной болезни, и др., может в будущем определить стратегию профилактики этих «взрослых» болезней. Отсутствие

научно-исследовательской работы в педиатрии подвергает больных детей еще большему риску, но, как и в любом клиническом исследовании, научная ценность получаемых результатов должна быть уравновешена соблюдением этических норм, направленных на защиту всех детей — участников клинических испытаний. И в заключении — результаты интересного исследования,

проведенного *P. Alderson* (1993 г.) в одной из американских хирургических клиник. Согласно опросу, проведенному автором среди детей, уже принимавших участие в одном клиническом испытании, 95% детей были согласны принять участие еще в одном исследовании и главной причиной их согласия было желание помочь другим детям и внести свой вклад в медицину [25].

Литература

1. GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE ICH Harmonised Tripartite Guideline Having reached Step 4 of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 1 May 1996, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH.
2. Chessels J.M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: present issues and future prospects. *Blood Rev* 1992; 6:193-203.
3. Caldwell P.H.Y., Murphy S.B., Butow P.N. et al. Clinical trials in children. *Lancet* 2004; 364: 803-11.
4. Smyth R.L., Weindling A.M. Research in children: ethical and scientific aspects. *Lancet* 1999; 354 (suppl II): 2124.
5. Vist G.E., Hagen K.B., Devereaux P.J., Oxman A.D. Outcomes of patients who participate in randomised controlled trials versus those of similar patients who do not participate (protocol for a Cochrane methodology review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001.
6. Schmidt B., Gillie P., Caco C., Roberts J., Roberts R. Do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trial? *J Pediatr* 1999; 134: 151-55.
7. WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996 and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.
8. American Academy of Pediatrics. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations (RE9503). <http://www.aap.org/policy/00655.html> (accessed Mar 30, 2004).
9. National Institute of Health. NIH policy and guidelines on the inclusion of children as participants in research involving human subjects. <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-024.html> (accessed April, 2004).
10. Working party on research on children, MRC. The ethical conduct of research on children. December, 1991.
11. Royal College of Paediatrics and Child Health: ethics advisory committee—guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Arch Dis Child* 2000; 82:177-182.
12. International Conference on Harmonisation. ICH topic E11 clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199EN.pdf> (accessed April, 2004).
13. Europa. Ethical Rules for FP6. http://europa.eu.int/comm/research/science-society/ethics/rules_en.html (accessed Mar 30, 2004).
14. National Health and Medical Research Council. <http://www.health.gov.au/nhmrc/> (accessed April, 2004).
15. RACP. Paediatric policy: ethics of research in children. <http://www.racp.edu.au/hpu/paed/ethRes.htm> (accessed April, 2004).
16. 107th Congress of the United States of America. Best pharmaceuticals for children Act, S.1789 109. <http://www.fda.gov/cder/pediatric/PL107-109.pdf> (accessed Mar 30, 2004).
17. US Food and Drug Administration. Drug research and children. *FDA Consumer Magazine*, January-February, 2003. http://www.fda.gov/fdac/features/2003/103_drugs.html (accessed Mar 30, 2004).
18. Position paper «Promotion of Paediatric Research in The European Union», 2002. http://www.efpia.org/4_pos/sci_regu/Paeds020123.pdf (accessed Mar 30, 2004).
19. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Considerations in support of an effective proposal for medicinal products for paediatric use: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2003.
20. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Ю.Б.Белоусова. Москва — 2000.
21. Faden R., Beauchamp T.L., King N.M. A History and Theory of Informed Consent. New York, NY: Oxford University Press; 1986.
22. Shield J.P.H., Baum J.D., Children's Consent to Treatment, *BMJ*, 1994, 308, 1182-83.
23. Informed Consent, Parental Permission, and Assent in Pediatric. *Practice Committee on Bioethics, Pediatrics*, 1995; 95: 2: 314-317.
24. СЕМЕЙНЫЙ КОДЕКС РФ Статья 57. Право ребенка выражать свое мнение. Принят Государственной Думой 8 декабря 1995 года N 223-ФЗ.
25. Alderson P. Children's consent to surgery. 1993 Buckingham: Open University Press, Chap. 6.