

# Риски, сопряжённые с этическими аспектами проведения клинических исследований

Хохлов А. Л.<sup>1</sup>, Полозова Е. А.<sup>1</sup>, Комисарова В. А.<sup>1</sup>, Чудова Н. В.<sup>2</sup>, Цызман Л. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Россия, Ярославль

<sup>2</sup> — Совет по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации

**Аннотация.** Проведение клинического исследования тесно сопряжено с этической обоснованностью, с обеспечением прав и безопасности субъектов, участвующих в них. Только посредством проведения испытаний становится возможно получение достоверных данных для включения в практику новых лекарственных препаратов, которые призваны спасать миллионы жизней. В условиях постоянно развивающейся отрасли клинических исследований наука не стоит на месте, и становится необходимым проведение всё новых и новых исследований: педиатрических, гериатрических, биомедицинских продуктов и исследований, затрагивающих остросоциальные проблемы, и, безусловно, все они сопряжены с определёнными рисками при их проведении. В настоящее время очень актуален вопрос этичности проведения исследований в условиях пандемии COVID-19, когда необходимо принимать быстрые решения в интересах всего человечества, оценивая всевозможные риски, которые они могут за собой повлечь.

**Ключевые слова:** клинические исследования; риски; этические аспекты; COVID-19

**Для цитирования:**

Хохлов А.Л., Полозова Е.А., Комисарова В.А., Чудова Н.В., Цызман Л.Г. Риски, сопряжённые с этическими аспектами проведения клинических исследований // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №1. — С.61-68. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-61-68

## Risks associated with the ethical aspects of conducting clinical trials

Khokhlov AL<sup>1</sup>, Polozova EA<sup>1</sup>, Komisarova VA<sup>1</sup>, Chudova NV<sup>2</sup>, Cyzman LG<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Russia, Yaroslavl

<sup>2</sup> — Ethical Council of the Ministry of Health of Russian Federation

**Abstract.** Conducting of clinical trials is closely associated with the ethical justification, with ensuring the rights and safety of the subjects participating in them. Only through trials, it becomes possible to obtain reliable data for the inclusion of new drugs in practice, which are designed to save millions of lives. In the constantly developing field of clinical research, science does not stand still and it becomes necessary to conduct more and more new research: pediatric, geriatric, biomedical products and research involving acute social problems, and of course they all involve certain risks during their implementation. The question of the ethics of conducting research in the context of the COVID-19 pandemic is very relevant at the moment, when it is necessary to make quick decisions in the interests of all mankind, assessing all possible risks that they may entail.

**Keywords:** clinical trials; risks; ethical aspects; COVID-19

**For citation:**

Khokhlov AL, Polozova EA, Komisarova VA, Chudova NV, Cyzman LG. Risks associated with the ethical aspects of conducting clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(1):61-68. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-61-68

## Введение

Необходимость клинических исследований не вызывает сомнения, но при их планировании и реализации необходимо разрешить две важные задачи: получение обоснованных доказательств эффективности медицинского вмешательства и отсутствие риска для участников клинического исследования [1].

Основные этические и правовые принципы клинических исследований (КИ), сформулированные в Хельсинской декларации Всемирной ассоциации врачей, принятой на 18-й Генеральной ассамблее Всемирной ассоциации врачей, декларируют: «обязанность исследователя — защита жизни, здоровья, неприкосновенности частной жизни и достоинства испытуемых» [1].

При решении всех этих проблем неизбежно придётся сталкиваться с определёнными рисками, которые могут быть связаны с любым этапом подготовки и проведения исследований.

За время существования клинических испытаний лекарственных средств были зафиксированы серьёзные и подчас трагические нарушения этики, являющиеся предпосылками к появлению соответствующих нормативных документов, обеспечивающих безопасность субъектов КИ [3—7]. Несмотря на важность данного вопроса и предпринятые меры по защите

прав и обеспечению безопасности субъектов клинических исследований, и в настоящее время всё равно можно столкнуться с нарушениями этики.

В условиях пандемии COVID-19 появились новые неожиданные риски. Актуальными стали вопросы, связанные разработкой новых лекарственных препаратов и вакцин, получением доказательств о новых эффектах при COVID-19 уже зарегистрированных по другим показаниям лекарственных препаратов, организацией работы клинических центров. Рассматривая риски, связанные с этикой проведения клинических исследований, нельзя не отметить глобальную проблему: смещение акцентов от безоговорочного доминирования индивидуального здоровья и прав испытуемых к более полноценному учёту интересов общества и популяций. К основным целям проведения медицинских исследований также добавлены и эпидемиологические причины — понимание развития и эффектов заболевания не только по отношению к испытуемым, но и по отношению к обществу. В связи с этим необходимо обратить особое внимание на правильную организацию и выполнение процедур, связанных с управлением рисками при проведении клинических исследований, при этом этическая составляющая является одна из самых важных. И в этом направлении работы ключевая роль принадлежит этическим комитетам.

### Этические комитеты, современное состояние

В настоящее время этические комитеты формируются на междисциплинарной основе из лиц, обладающих опытом и достаточной квалификацией для научной и медицинской информации, а также с опытом применения этических требований, компетентных в вопросах фармакологии, фармакотерапии, использования изделий и материалов медицинского назначения, гражданских прав и свобод [9]. В состав комитета входит нечётное число человек, в том числе мужчины и женщины разных возрастных категорий, представители различных профессий (медики, учёные, а также не относящиеся к ним группы — священнослужители, юристы и др.). Члены этического комитета должны быть хорошо знакомы с культурными и этическими традициями региона, население которого предполагается привлекать к участию в исследовании.

В нашей стране этические комитеты пошли по пути принятия зарубежного опыта и выбрали европейскую модель этических комитетов, которые имеют общественный характер и обладают рекомендательными полномочиями.

Комитеты по этике, занимающиеся вопросами клинических исследований, начали создаваться при крупных медицинских исследовательских центрах в Москве с начала 1990-х гг. Иногда инициаторами их образования были международные фармацевтические компании, проводившие клинические исследования и заинтересованные в создании условий, соответство-

вавших GCP. На данный момент ЛЭК, работающие в крупных больницах, научно-исследовательских центрах, высших учебных заведениях высшего медицинского образования, осуществляют дальнейшее наблюдение за разрешёнными Министерством здравоохранения Российской Федерации исследованиями, проводимыми на территории, курируемой ими [10].

Помимо локальных, работают комитеты по этике федерального уровня, например, Совет по этике при МЗ РФ, осуществляющий организацию и проведение этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения в целях выдачи заключения об этической обоснованности возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения [11]; Этический комитет Министерства здравоохранения Российской Федерации действует для вынесения заключения об этической обоснованности либо об этической необоснованности возможности применения методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и согласования протокола клинической апробации [12]; Российский комитет по биоэтике при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО в пределах своей компетенции осуществляет экспертно-консультативное обеспечение деятельности Комиссии [13].

Министерством здравоохранения Российской Федерации сформирован Состав совета по этике, созданного в целях выдачи заключений об этической обоснованности возможности проведения клинического исследования биомедицинского клеточного продукта [8, 11, 14]. Большую работу в совершенствовании принципов этической экспертизы, формировании «этического мышления врача», образовании в области биоэтики проводит академик РАН Чучалин А.Г. Им создана библиотека по биоэтике, которая является масштабным научным и образовательным проектом. В ряде высших учебных заведений созданы сетевые кафедры ЮНЕСКО, такие как секции кафедры ЮНЕСКО факультета глобальных процессов Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (*заведующий кафедрой профессор Саямов Ю.Н.*). Сетевые кафедры ЮНЕСКО призваны осуществлять научную и образовательную деятельность по проблемам биоэтики, укрепления международного академического сотрудничества по изучению и исследованиям глобальных проблем и возникающих социальных и этических вызовов. Следует подчеркнуть, что для реализации комплекса задач в современных условиях в нашей стране особое значение имеет развитие организационной структуры этических комитетов и системы образования для членов этических комитетов [15]. Необходимость дальнейшего совершенствования ра-

боты этических комитетов в нашей стране отметил *Рогов Е.С.*, независимый эксперт в области GLP/GCP: «Вопрос независимости локальных комитетов стоит остро. Мне видится такая схема. Возможно утвердить общие правила, которые бы принимали комитеты на официальном уровне, с внесением в соответствующий реестр, подтверждая таким образом, что они действуют по единым стандартам, но при этом на принципе независимости. Во всём мире сейчас имеется запрос на этическую экспертизу. Права пациентов — это большая тема, и её острота будет с каждым годом возрастать» [15].

### **Потенциальные риски, связанные с этической экспертизой клинических исследований**

Можно выделить следующие потенциальные риски для здоровья, которые должны рассматриваться и проверяться этическим комитетом: физический ущерб, психологический ущерб, вторжение в личную жизнь, нарушение конфиденциальности, социальные и экономические травмы.

Физический ущерб могут нанести процедуры, предусмотренные протоколом исследования, также же повлиять на здоровье субъектов может побочное действие исследуемого лекарственного препарата.

Вторжение в личную жизнь субъектов является отдельным видом риска, возникающим при скрытом наблюдении за участниками исследования. Для оценки его этичности рассматриваются следующее:

- является ли нарушение частной жизни приемлемым с точки зрения представлений испытуемых;
- является ли исследуемый вопрос таким важным, чтобы вторжение было оправданным;
- может ли исследование быть изменено таким образом, чтобы его можно было проводить без вторжения в личную жизнь субъектов.

При проведении некоторых исследований может потребоваться использование больничных, а также других записей, касающихся субъекта, но при этом исследователь обязан сохранять их конфиденциальность. Нарушение может привести к психологической травме субъекта или создать социальные проблемы: боязнь влияния на репутацию и социальный статус участника исследования. Зоны особой чувствительности — это информация, касающаяся злоупотреблений алкоголем или наркотиками, психических заболеваний, инфицированности ВИЧ, сексуального поведения и др. Поэтому необходимо, чтобы исследовательская команда проявила высокий профессионализм в работе с пациентами с учётом специфики проекта [16].

Для избегания рисков, связанных с этими проблемами, необходимо, чтобы во время процедуры подписания информационного листа пациента/добровольца с формой информированного согласия

врач-исследователь объяснил субъекту, что ему будет обеспечена конфиденциальность, что он может задать любые интересующие его вопросы, что врач-исследователь будет находится с ним на связи круглосуточно по вопросам, касающимся проекта, самочувствия субъекта, и что он может выйти из исследования на любом этапе, не боясь разглашения информации или того, что он может остаться впоследствии без медицинской помощи.

В информационном листке субъекта исследования, согласно нормативным требованиям и СОП спонсора или контрактной исследовательской организации, должна быть включена контактная информация локального этического комитета, так как каждый субъект имеет право получить исчерпывающую информацию, в том числе от членов ЛЭК данного клинического центра.

Также не стоит забывать о рисках, связанных непосредственно с добровольным информированным согласием (согласие информированного пациента/добровольца) [17]. Этот документ гарантирует, что будущие испытуемые понимают характер исследования и могут осознанно и добровольно принять решение о своём участии или отказе от него в исследовании по данному протоколу. Информированное согласие призвано защищать всех задействованных лиц исследования: как испытуемого, к самостоятельности которого проявляется уважение, так и исследователя, который в противном случае вступает в противоречие с законом.

Данный документ подаётся на рассмотрение в НЭК/ЛЭК для того, чтобы удостовериться, что в него включена вся необходимая информация для субъекта. Содержание информационного листа добровольца регламентируется национальными и локальными нормативными документами. А задачей НЭК/ЛЭК является одобрение документа к использованию в исследовании, посредством проведения этической экспертизы с проверкой наличия всей необходимой информации для субъекта клинического исследования, для того чтобы он мог осознанно подойти к вопросу участия в нём.

К информационному листку субъекта клинического исследования должны предъявляться следующие требования:

- информированное согласие подписывают все включённые пациенты перед проведением процедур скрининга (отбора);
- каждый участник до подписания информированного согласия должен быть чётко проинформирован о его целях, возможных побочных эффектах, возможности отказаться от подписания информированного согласия без негативных последствий и обо всех экспериментальных процедурах исследования;
- информированное согласие должно содержать описание прогнозируемых рисков;
- информированное согласие должно содержать



описание потенциальной выгоды для участника исследования (если речь идёт об исследованиях биоэквивалентности — то выгода — это денежное вознаграждение, если это фазовые исследования — то речь идёт о получении терапии и круглосуточного наблюдения за пациентами, включёнными в исследование);

- информированное согласие должно содержать описание всех (особенно экспериментальных) процедур согласно протоколу исследования;
- должно содержаться указание на конфиденциальность информации субъекта;
- должны быть прописаны возможные риски для субъектов, связанные с участием в клиническом исследовании, а также необходимы указания на способы борьбы с последствиями, наличие компенсаций и их размер в случае осложнений и т. д.;
- информированное согласие должно содержать контактные данные лица, ответственного за получение информации об исследовании, права включённого участника исследования, а также куда обращаться в случае любых проблем у испытуемого;
- заявление о том, что участие в исследовании является добровольным, что отказаться от исследования можно в любое время без потери выгоды, так или иначе предназначенной объекту исследования [18].

Если речь идёт о здоровых добровольцах, участвующих в исследованиях биоэквивалентности то, нельзя молчать о существующей проблеме, о появлении новой профессии «доброволец клинического испытания». Итальянские СМИ подняли серьёзную проблему для общества: в связи с кризисом всё больше молодых людей участвуют в тестировании новых лекарственных препаратов, причём многие «работают» на таком поприще годами, не зная сути эксперимента и последствий для собственного здоровья. Фармацевтические компании объясняют это желанием сохранить коммерческую тайну перед конкурентами, но оправдан ли подобный подход, когда речь идёт о здоровье людей [19]? Сами испытуемые охотно делятся с журналистами впечатлениями. Многие утверждают, что начали участвовать в подобных экспериментах из чистого любопытства, а уже после поняли, что на этом можно неплохо заработать. Единственное неудобство — в течение всего периода проведения эксперимента нельзя покидать определённую территорию, что объясняется тем, что для чистоты эксперимента испытуемые должны соблюдать строгую диету, не употреблять пищевые добавки, алкоголь и курить. Как утверждает один из них: «Я уже трижды участвовал в экспериментах, и подал ещё одну заявку, однако на этот раз мне было отказано в связи с моей непригодностью. За две недели эксперимента мой гонорар составлял 3 600 евро» [20].

Во-первых, риски могут связаны с тем, что, если у добровольца возникнут какие-либо жалобы, ухудшение самочувствия, нежелательное явление, он может умолчать об этом с целью получения большей суммы денег, поскольку размер вознаграждения пропорционален участию в клиническом исследовании; особенно остро этот вопрос стоит для четырёхэтапных исследований биоэквивалентности [21].

Во-вторых, руководством по проведению клинических исследований установлен срок, в течение которого не рекомендуется повторно принимать участие в исследовании до полного выведения исследуемого препарата [21].

Не стоит забывать об этих острых проблемах, когда встаёт вопрос о выборе суммы вознаграждения для пациентов, которая должна быть одобрена этическим комитетом, с учётом рисков, которым могут подвергнуться добровольцы в ходе исследования. Этическим комитетам рекомендуется тщательно проверять способы привлечения добровольцев в клинические исследования, для того чтобы не способствовать неосознанному участию добровольцев ради выгоды в исследованиях, в ущерб научным изысканиям и детальному изучению побочных эффектов готовящихся к регистрации и выходу на рынок исследуемых препаратов [22].

При проверке этичности проведения клинического исследования принципиально важно понимать, кто должен будет входить в исследуемую популяцию для данного лекарственного препарата в заявленной лекарственной форме. Существуют уязвимые группы испытуемых, например, дети, гериатрические пациенты, пациенты с ВИЧ/онкологией, женщины репродуктивного возраста.

При проведении клинических исследований с участием детей запрещается убеждать родителей и ребёнка в том, чтобы они приняли решение об участии в исследовании с помощью финансовых или иных материальных механизмов. Запрещено привлекать к участию в исследованиях детей, содержащихся в домах для сирот, исправительных учреждениях, а также необходимо резко ограничить участие детей из социально неблагополучных семей. При этом согласно Хельсинской декларации согласие ребёнка должно быть получено в дополнение к разрешению его родителей [15].

Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными или могут забеременеть, должны находиться под особым контролем этических комитетов. 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 [15].

Гериатрические пациенты — это особая группа пациентов, таких исследований по всему миру проводится очень мало, в нашей стране особое внимание этим пациентам уделяется в российском национально-клиническом гериатрическом центре, на базе данного центра функционирует локальный этический комитет, который тщательно рассматривает и проводит экспертизу предоставляемых документов. Проведение исследования с участием возрастных пациентов уже само по себе большой риск, так как чаще всего это пациенты, у которых есть сопутствующие заболевания, и эти больные могут быть зависимы от мнения родственников [23].

Информация, содержащаяся в информационном листке, должна быть составлена с учётом особенностей возрастной группы исследуемой популяции. Не стоит забывать о высоком риске возникновения СНЯ/СНР у пациентов крайних возрастных групп, а ЛЭК в свою очередь должен принимать во внимание эти вопросы, одобряя проведение такого исследования на базе своего клинического центра.

Клинические испытания проводятся крупномасштабно с вовлечением многих стран и клиник. Появляются проблемы, связанные с тем, что «развивающиеся» страны переносят их в менее развитые, а результаты используют только у себя, так как для «бедных» стран новшества оказываются недоступными даже с экономической точки зрения [1]. Насколько этично сокрытие результатов в рамках мировой необходимости борьбы с серьёзными болезнями? Как сохранить приоритет медицины, основанной на доказательствах, над приоритетами достижения прибыли и развития фармацевтического рынка? Вопросы, касающиеся этики проведения клинических исследований, каждый национальный этический комитет должен рассматривать отдельно, не забывая о человечности и необходимости взаимопомощи в мировом сообществе.

#### Клинические исследования в условиях пандемии COVID-19

Новый вызов послужил бурному и быстрому развитию научных исследований в области вирусологии, фармакологии, биологии и медицины. На первый план вышли либо уже известные лекарственные препараты, показавшие свою эффективность при предшествующих вспышках коронавирусной инфекции, либо препараты из различных фармакологических групп, которые теоретически могли оказаться эффективными при борьбе с коронавирусной инфекцией. Но далеко не все препараты оказались действенными, а доказательства — иногда противоречивыми. Так, эффективность рекомендуемых в лечении коронавируса инфекционных лекарственных препаратов лопинавир/ритонавир в одном из исследований, выполненном *Bin Cao* (2020 г.) в Китайской народной республике, оказалась недостаточной.

В рандомизированное контролируемое открытое исследование были включены госпитализированные взрослые пациенты с подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2. У пациентов имелись респираторные симптомы и сатурация кислорода 94 % или менее или отношение  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  менее 300 мм рт. ст. Пациентов рандомизировали в отношении 1:1 в группу лопинавира/ритонавира (400 и 100 мг) 2 раза в день на 14 дней в дополнение к стандартной терапии или только в группу стандартной терапии. В качестве первичной конечной точки рассматривали время до клинического улучшения самочувствия (улучшение на 2 балла по 7-бальной шкале или выписка из госпиталя). Всего 199 пациентов включили в исследование, из них 99 рандомизировали в группу лопинавира/ритонавира и 100 — в контрольную группу. Применение лопинавира/ритонавира не приводило к статистически значимому уменьшению времени до клинического улучшения (коэффициент рисков, 1,24; 95 % доверительный интервал 0,90-1,72). Смертность на протяжении 28 дней достоверно не различалась (19,2 % в основной группе и 25 % в контрольной группе). Доля пациентов, у которых выявляли РНК вируса в различные временные промежутки, также была схожей в той и другой группе. В модифицированном ИТТ-анализе (*англ.* intention-to-treat), лопинавир/ритонавир приводил к сокращению времени клинического улучшения только на 1 день по сравнению с группой стандартной терапии. Терапия лопинавиром/ритонавиром была прекращена у 13 пациентов (13,8 %) в связи с нежелательными явлениями. Сделано заключение, что у госпитализированных взрослых с тяжёлой инфекцией Covid-19 применение лопинавира/ритонавира не имеет преимуществ перед стандартной терапией [25]. Насколько правильно организовано было данное исследование? Не подвергаются ли пациенты, получающие данные препараты, в том числе в рамках проводимых в настоящее время клинических исследований, дополнительному риску?

Особенности обращения лекарственных препаратов в условиях предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций определены Постановлением Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. №441. Согласно Постановлению, «допускается государственная регистрация лекарственных препаратов (ЛП) при предоставлении не в полном объёме документов указанных в части 7 статьи 18 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств». Кроме того, данным Постановлением допускается возможность применения лекарственных препаратов в период чрезвычайной ситуации по показаниям, не указанных в инструкции по медицинскому применению. Так, в условиях пандемии появились новые показания для ряда лекарственных препаратов в ходе борьбы с данной инфекцией. Здесь большая роль будет принадлежать врачебным комиссиям медицинской организации и консилиума врачей (пункт 30 Постановления).

Кроме того, в пункте 32 Постановления зафиксировано, что «изучение эффективности применения ЛП осуществляется в рамках малоинтервенционного исследования с соблюдением принципов надлежащей клинической практики в соответствии с протоколом (программой) научного исследования, утверждённым независимым этическим комитетом...».

Создание новых ЛП и вакцин требует гораздо больше усилий, но в условиях пандемии КИ и регистрация должны проводиться в более сжатые сроки при соблюдении качества всех процедур. Согласно Постановлением Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. №441 (пункт 4), «допускается государственная регистрация лекарственных препаратов при предъявлении не в полном объёме документов, указанных в части 7 ст. 18 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств». В связи с этим, качеству выполнения клинических исследований и проведения экспертных оценок и принадлежит особое значение.

Становление и бурное развитие клинических исследований проходило главным образом в период, когда все эпидемии миновали. Стандартные операционные процедуры (СОП) большинства клинических центров не предусматривали столь неожиданные явления, как пандемия, а также связанные с ними противопандемические ограничительные мероприятия и карантин. Встал вопрос об этичности продолжения исследований в принципе. Как правильно ответить на вопрос, насколько оправданным является приглашение пациентов в центр и проведение процедур по протоколу для спасения исследования? Кроме того, какие исследования следует продолжать, взвесив все риски «за» и «против» (например, препараты списка ЖНВЛП)? И какие исследования необходимо выполнить с соблюдением минимальных сроков (например, лекарственные препараты для лечения коронавирусной инфекции, а также вакцины)? Каким образом защитить пациентов и добровольцев от возможного инфицирования? Следует ли меры по предупреждению инфекции, в случаях необходимости дополнительных процедур, включить в качестве поправок к протоколу?

В письме Министерства здравоохранения РФ от 27.03.2020 г. «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19» указывается, что «организаторами клинических исследований лекарственных препаратов в сотрудничестве с исследователями и локальными этическими комитетами в интересах участников клинических исследований и с учётом гарантии достоверности данных могут вноситься корректировки в стандартные операционные процедуры. Любые корректировки должны основываться на оценке риска каждого отдельного текущего исследования». В этой ситуации целесообразно рассмотреть использование альтернативных методов мониторинга, расширить возможности взаимодействия с пациента-

ми на дому, принимать меры по минимизации рисков, воздействующих на целостность исследования. В Руководстве по управлению клиническими исследованиями в условиях COVID-19 пандемии, созданной с участием ЕМА и др. европейских структур (Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic Version 1 (20/03/2020)), также даются подробные рекомендации по организации клинических исследований в условиях пандемии. Значимость поддержания высоких стандартов проведения клинических исследований на высоком уровне является приоритетным требованием независимо от новых вызовов [2].

Таким образом, в условия чрезвычайных ситуаций необходимо выступать единым фронтом всем участникам процесса: регуляторам, производителям ЛП, контрактным исследовательским организациям и клиническим центрам. Локальные этические комитеты (ЛЭК) становятся ключевыми структурами по борьбе за спасение исследований. В нестандартных условиях необходимо не только с особой скрупулёзностью рассматривать этичность проведения исследования, но и быстро и со всей ответственностью принимать решения. Например, ускорять сроки рассмотрения документов, оперативно вносить поправки в положение и СОПы ЛЭК, принимать электронные варианты документов, проводить заседания при помощи телекоммуникаций. Создание новых лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции и вакцин также требует принятия оперативных решений в сжатые сроки. Учитывая, что большинство ЛЭКов расположены на территориях медицинских организаций, ограничительные мероприятия и карантин коснулись также и членов этических комитетов. Заседания этических комитетов в ряде случаев стали проводиться в онлайн-режиме, что, к сожалению, пока не нашло отражения в стандартных операционных процедурах большинства ЛЭКов.

### Заключение

В настоящее время возрастают требования к этическому сопровождению клинических исследований. Дополнительные риски стали более очевидными в связи с пандемией коронавирусной инфекции. Стоит обратить внимание на следующие проблемы проведения клинических исследований в условиях карантина: организация визитов пациентов, госпитализация здоровых добровольцев/пациентов. Имеют значение также следующие факторы: действия ЛЭКов, создание СОПов НЭК и ЛЭК о действиях в условиях карантина, делегирование полномочий одного ЛЭК другому ЛЭК, мониторинговый план, проблемы с доставкой исследуемого препарата и т. д. Необходимо проработать единую стратегию реализации функций удалённого мониторинга по проектам в целом (официальный запрос от спонсора, договор с поставщиками баз



данных, договор с клиническим центром, если применимо). В этих условиях могут измениться основные документы по проекту: мониторинговый план, планы по безопасности, управлению данными, управлению рисками. Перечисленные факторы должны способствовать дальнейшему развитию удалённого риск-ориентированного мониторинга в нашей стране. Особое внимание должно уделяться подготовке экспертов, входящих в локальные этические комитеты, дальнейшее совершенствование соответствующих образовательных программ.

Вместе с тем научная ценность результатов, получаемых в ходе клинических исследований, не должна противопоставляться соблюдению этических норм, направленных на защиту каждого пациента, участвующего в исследовании [24]. Этические стандарты, соответствующие современным требованиям к проведе-

нию клинических испытаний, являются результатом международных усилий по согласованию различных методов разработки ЛС и рационализации клинических исследований. Учитывая все вышеописанные риски, связанные с этической стороной проведения исследования, необходимо обеспечить все условия для проведения клинических исследований на самом высоком уровне, с выполнением обязательств как перед пациентами, так и перед обществом, принимая во внимание не только острую необходимость разработки современных лекарственных средств, но и эпидемиологическую обстановку в мире.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Хохлов Александр Леонидович**

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN-код: 9389-8926

д. м. н., член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ярославль

**Полозова Елизавета Александровна**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: lisapolozova1996@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-8265-1119

аспирант кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ярославль

**Комиссарова Виктория Александровна**

ORCID ID: 0000-0002-2366-2934

аспирант кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ярославль

**Чудова Наталья Валентиновна**

ORCID ID: 0000-0002-0788-0675

начальник отдела экспертизы клинических исследований ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Россия, Москва

**Цызман Любовь Геннадьевна**

ORCID ID: 0000-0002-0911-5002

старший аналитик отдела экспертизы клинических исследований ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Россия, Москва

**Khokhlov Alexander**

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN code: 9389-8926

MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of the Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Russia, Yaroslavl

**Polozova Elizaveta**

*Corresponding author*

e-mail: lisapolozova1996@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-8265-1119

postgraduate student of the Department of clinical pharmacology Yaroslavl state medical University of the Ministry of Health of Russia, Russia, Yaroslavl,

**Komissarova Victoria**

ORCID ID: 0000-0002-2366-2934

postgraduate student of the Department of clinical pharmacology Yaroslavl state medical University of the Ministry of Health of Russia, Russia, Yaroslavl

**Chudova Natalia**

ORCID ID: 0000-0002-0788-0675

Head of the Department review of clinical research FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Moscow

**Tsyzman Lubov**

ORCID ID: 0000-0002-0911-5002

senior analyst of the Department review of clinical research FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Moscow

# Литература / References

1. Миронов П.И. Этическая экспертиза клинических исследований: Хельсинская Декларация-2008. ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», Уфа. [Mironov PI. Jetcheskaja jekspertiza klinicheskikh issledovanij: Hel'sinskaja Deklaracija-2008. GOU VPO «Bashkirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet Roszdrava», Ufa. (In Russ).]
2. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 27.03.2020 «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии COVID — 19». [Электронный ресурс]. [Letter of the Ministry of health of the Russian Federation dated 27.03.2020 «Po-voprosam-provedeniya-klinicheskikh-issledovanij-lekarstvennyh-preparatov-v-usloviyah-pandemii-koronavirusa-covid-19». (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/po-voprosam-provedeniya-klinicheskikh-issledovanij-lekarstvennyh-preparatov-v-usloviyah-pandemii-koronavirusa-covid-19> Ссылка активна на 02.04.2020.
3. Баскин Ю.Г., Сусленкова Э.Б. Методика проведения натурно-виртуального лабораторного эксперимента // *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. — 2009. — Т.9. — С.3-12. [Baskin JuG, Suslenkova JeB. Metodika provedeniya naturno-virtual'nogo laboratornogo jeksperimenta. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafa*. 2009;9:3-12. (In Russ).]
4. Леонов В.П. Ошибки статистического анализа биомедицинских данных // *Международный журнал медицинской практики*. — 2007. — Т.2. — №4. — С.19-35. [Leonov VP. Oshibki statisticheskogo analiza biomeditsinskih dannyh. *Mezhdunarodnyj zhurnal medicinskoj praktiki*. 2007;2(4):19-35. (In Russ).]
5. Агеева Н.А. Теоретическое обоснование биоэтики в контексте гуманизма // *Экономические и гуманитарные исследования регионов*. — 2014. — №4. — С.36-41. [Ageeva NA. Teoreticheskoe obosnovanie biojetiki v kontekste gumanizma. *Jekonomicheskie i gumanitarnye issledovaniya regionov*. 2014;(4):36-41. (In Russ).]
6. Ludbrook J, Dudley H. Why permutation tests are superior to t and F tests in biomedical research. *The American Statistician*. 1998;52(2):127-132.
7. Курзанов А.Н. Экспериментальные исследования в ракурсе биоэтики // *Вестник международной академии наук* (Русская секция). — 2007. — №1. — С.7-13. [Kurzanov AN. Jeksperimental'nye issledovaniya v rakurse biojetiki. *Vestnik mezhdunarodnoj akademii nauk* (Russkaja sekcija). 2007;(1):7-13. (In Russ).]
8. Хохлов А.Л., Чудова Н.В., Цызман Л.Г. Правовое регулирование биомедицинских клеточных продуктов // *Медицинская этика*. — 2017. — №1. — С.3-11. [Hohlov AL, Chudova NV, Cyzman LG. Pravovoe regulirovanie biomeditsinskih kletocnyh produktov. *Medicinskaja jetika*. 2017;(1):3-11. (In Russ).]
9. Хохлов А.Л., Чудова Н.В., Цызман Л.Г. Результаты анализа работы совета по этике при Минздраве России // *Медицинская этика*. — 2018. — №2. — С.17-22. [Hohlov AL, Chudova NV, Cyzman LG. Rezul'taty analiza raboty soveta po jetike pri Minzdrave Rossii. *Medicinskaja jetika*. 2018;(2):17-22. (In Russ).]
10. Астахова А.В., Афанасьев В.В. и др. Клиническая фармакология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 976 с. [Astahova AV, Afanas'ev VV, et al. Klinicheskaja farmakologija: nacional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ).]
11. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 02.03.2018 «О формировании состава совета по этике». [Электронный ресурс]. [Letter of the Ministry of health of the Russian Federation dated 02.03.2018 «O formirovanii sostava soveta po jetike». (In Russ).] Доступно по: <https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/037/718/original/DOC005.pdf?> Ссылка активна на 25.12.2019.
12. Положение о Российском комитете по биоэтике при комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО. [Электронный ресурс]. [Polozhenie o Rossijskom komitete po biojetike pri komissii Rossijskoj Federacii po delam UNESCO [Internet] (In Russ).] Доступно по: <http://www.bioethics.ru/rus/staff/> Ссылка активна на 28.02.2020.
13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. N 435н «Об Этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями) Приложение N 1. Положение об Этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс]. [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of July 10, 2015 N 435n «Ob Jetcheskom komitete Ministerstva zdravoochranenija Rossijskoj Federacii» (s izmenenijami i dopolnenijami) Prilozhenie N 1. Polozhenie ob Jetcheskom komitete Ministerstva zdravoochranenija Rossijskoj Federacii. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/71148664/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/#frien> ds Ссылка активна на 25.12.2019.
14. Комисарова В.А. Обзор систем национальных этических комитетов в странах зарубежья и России // *Медицинская этика*. — 2020. — Т.8. — №1. — С.65-71. [Komisarova VA. Review of systems of national ethical committees in foreign countries and Russia. *Medicinskaja jetika* 2020;8(1):65-71. (In Russ).]
15. Этика проведения клинических исследований: время острых тем. [Jetika provedeniya klinicheskikh issledovanij: vremja ostryx tem. (In Russ).] Доступно по: <https://gmpnews.ru/2019/11/etika-provedeniya-klinicheskikh-issledovanij-vremya-ostryx-tem/>. Ссылка активна на 02.04.2020.
16. Косарев В.В., Бабанов С.А. Этика биомедицинских исследований: проблемы и решения // *Медицинский альманах*. — 2009. — Т.9. — №4. — С.41-45. [Kosarev VV, Babanov SA. Jetika biomeditsinskih issledovanij: problemy i reshenija. *Medicinskij al'manah*. 2009;9(4):41-45. (In Russ).]
17. Промышленная фармация. Путь создания продукта: монография / Ж.И. Аладышева, В.В. Береговых, Н.Б. Демина [и др.]; под ред. А.Л. Хохлова и Н. В. Пятигорской. — М.: 2019. [Promyshlennaja farmacija. Put' sozdaniya produkta: monografija # ZhI Aladyшева, VV Beregovyh, NB Demina [i dr.]; pod red. AL Hohlova i NV Pjatigorskoj. Moscow: 2019. (In Russ).]
18. Маккиарини П., Кондратьева Е. Особенности этической экспертизы при планировании и проведении клинических исследований в регенеративной медицине // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. — 2011. — Т. VI. — №4. — С.111-118. [Makkiarini P, Kondrat'eva E. Osobennosti jetcheskoj jekspertizy pri planirovanii i provedenii klinicheskikh issledovanij v regenerativnoj medicine. *Kletocchnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija*. 2011;VI(4):111-118. (In Russ).]
19. Sackmann EK, Fulton AL, Beebe D J. The present and future role of microfluidics in biomedical research. *Nature*. 2014;507(7491):181-189.
20. Вараксин А.Н. Статистический анализ биологической и медицинской информации: проблемы и решения // *Международный журнал медицинской практики*. — 2006. — Т.2. — №1. — С.35-38. [Varaksin AN. Statisticheskij analiz biologicheskoi i medicinskoj informacii: problemy i reshenija. *Mezhdunarodnyj zhurnal medicinskoj praktiki*. 2006;2(1):35-38. (In Russ).]
21. Ромодановский Д.П., Горячев Д.В., Хохлов А.Л., и др. «Patient's risk» при проведении исследований биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов // *Медицинская этика*. — 2018. — №1. — С.26-32. [Romodanovskij DP, Goryachev DV, Khokhlov AL., et al. Patient's risk in studies of bioequivalence of highly variable drugs. *Medicinskaja jetika*. 2018;(1):26-32. (In Russ).]
22. Современные подходы к проведению биоаналитических исследований при создании лекарственных препаратов / А.Л. Хохлов, М. Рыска, В.Г. Кукес [и др.]; под ред. А.Л. Хохлова. — М.: 2018. [Sovremennye podhody k provedeniju bioanaliticheskikh issledovanij pri sozdanii lekarstvennyh preparatov / AL Hohlov, M Ryska, VG Kukes [i dr.]; pod red. AL Hohlova. Moscow: 2018. (In Russ).]
23. Протоколы по обеспечению безопасности медицинской помощи в многопрофильном стационаре. Клейменова Е.Б., Яшина Л.П. — М.: 2019. [Protokoly po obespecheniju bezopasnosti medicinskoj pomoshhi v mnogoprofil'nom stacionare. Klejmenova EB, Jashina LP. Moscow: 2019. (In Russ).]
24. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике / Гуськова Т.А., Хохлов А.Л., Романов Б.К. [и др.]. — Москва-Ярославль: «Авер плюс»; 2018. [Bezopasnost' lekarstv: ot dokliniki k klinike. Gus'kova TA, Hohlov AL, Romanov BK [i dr.]. Moskva-Jaroslavl: «Aver pljus»; 2018. (In Russ).]
25. <https://internist.ru/publications/detail/lopinavir-ritonavir-v-lechenii-koronavirusa-otrishatelnye-rezultaty/>