

Этические принципы клинических исследований

Жамалиева Л.М.
ОНПРидМ

История этического вопроса

- Столетиями люди лечили и проводили эксперименты
лечение=исследование



Клинические исследования и клиническая практика

- Клинические исследования:
 - Изучают биологию, здоровье, болезни...
 - Создают генерализуемое знание, полезное для всех, т.е. служат коллективному благу
 - Может давать индивидуальное благо, но это не цель
- Клиническая практика:
 - Цель: диагностика, лечение, защита, уход – каждому
 - Удовлетворяет потребностям, отвечает ожиданиям
 - Поддерживает благополучие пациентов, имеет объяснимое ожидание успеха

2 фундаментальных вопроса:

- Должны ли мы проводить исследования с людьми? Почему ?
- Если да, то как нам следует их проводить?

Две стороны

- Прогресс невозможен без исследований
- Человек не должен быть средством достижения цели, он – сама цель
- неприкосновенность, безопасность, достоинство, свобода выбора

Первичный этический момент

- Просить человека принять на себя риски и бремя участника исследования для пользы общества и других пациентов (потенциал для эксплуатации – неэтично)

Индустрия лекарств: До-1900

- Многие продукты оказались наркотиками или на 90% содержали алкоголь
 - В 1898 Bayer продала героин как «лучший супрессант кашля»
- Патентованные лекарства продаются на 75 млн \$ ежегодно
- Возмущение общественности и Конгресса США привели к созданию in the “**Pure Food and Drugs Act of 1906**” (на этикетках д.б. ингредиенты)



Patent medicines

Сироп сульфаниламида (1937)

- В 1937 г американская компания S. E. Massengill выпустила сульфаниламид в жидкой форме – для детей, в качестве растворителя был выбран диэтиленгликоль. Продукт имел приятный малиновый вкус
- В октябре 1937 г АМА получила большое количество отчетов о пациентах с:
 - Выраженными абдоминальными болями
 - Тошнотой и рвотой
 - Почечной недостаточностью
 - Умерших
- 105 человек в 15 штатах умерли, в том ч. 34 ребенка
- Диэтиленгликоль – яд, однако, производитель не сделал **ничего незаконного**
- Химик компании Гарольд Уоткинс покончил жизнь самоубийством



«Federal Food, Drug and Cosmetic Act» (1938)

- Требуется доказательство безопасности для утверждения и последующей коммерциализации (NDA)
- Безрецептурные лекарства должны иметь адекватные предостережения и инструкции по использованию
- Положения о гражданской и уголовной ответственности

Талидомид

- 1959 г. Западная Германия. Для уменьшения утреннего недомогания во время беременности и бессонницы
- Хотя FDA не дал разрешение, 40 американским врачам было разрешено использовать талидомид в клинических испытаниях
- В середине 60-х годов, 10-12 тыс. врожденных пороков во всем мире



Kefauver-Harris Drug Amendments (1962)

- Были приняты после талидомидовой трагедии
 - ужесточены требования к безопасности
 - Должна быть доказана как эффективность, так и безопасность до маркетинга
 - Требования регистрации в FDA, и дали FDA “четко определенные полномочия требовать соблюдения надлежащей производственной практики”
- В 1966 FDA выпустило Guidelines for Reproduction Studies
 - Новый препарат должен иметь исследования по репродукции по меньшей мере на двух видах животных с применением двух уровней доз

Этика проведения клинических исследований

Этика клинических исследований до второй мировой войны

- Не было правил относительно проведения клинических исследований
- Исследователи руководствовались своей совестью и этикой коллег и наставников
- В 1932 началось Tuskegee Study под эгидой службы ОЗ США
 - Проспективное обсервационное исследование нелеченного латентного сифилиса у 400 бедных черных мужчин

Исследования нацистских врачей

- Нацистские врачи проводили жестокие и смертельные эксперименты над заключенными в концлагерях и пленными во время II мировой войны
- 9 декабря 1946 г состоялся военный суд в Нюрнберге, Германия



Нюрнбергский кодекс (1947)

- Нюрнбергский кодекс описывает 10 принципов этического проведения исследований с людьми
- Основные принципы:
 - Должно быть получено добровольное согласие
 - Должно быть выполнено предварительное исследование с животными, чтобы определить риск
 - Исследования должны проводиться лицами, имеющими научную квалификацию
- Принята ООН в 1948
- Признан как международный свод правил медицинских исследований

Хельсинкская декларация 1964

- В ответ на талидомидовую трагедию 18th Всемирная Медицинская Ассамблея, проводимая в Хельсинки, приняла резолюцию по исследованиям с участием людей
- Основные принципы исследований с участием людей
- Требует информированного согласия от субъектов исследования
- Требует этическое одобрение и просмотр исследования

National Research Act of 1974

- Исследование Tuskegee проводилось до 1972. По оценкам, 100 субъектов умерло в результате не-лечения
- Конгресс США принял Национальный Закон исследований
 - Требовал рассмотрения протоколов исследований **IRB** на соответствие этическим стандартам
 - Создать комиссию по изучению этических проблем в медико-биологических и поведенческих исследованиях

IRB – institutional review board – институциональный наблюдательный совет

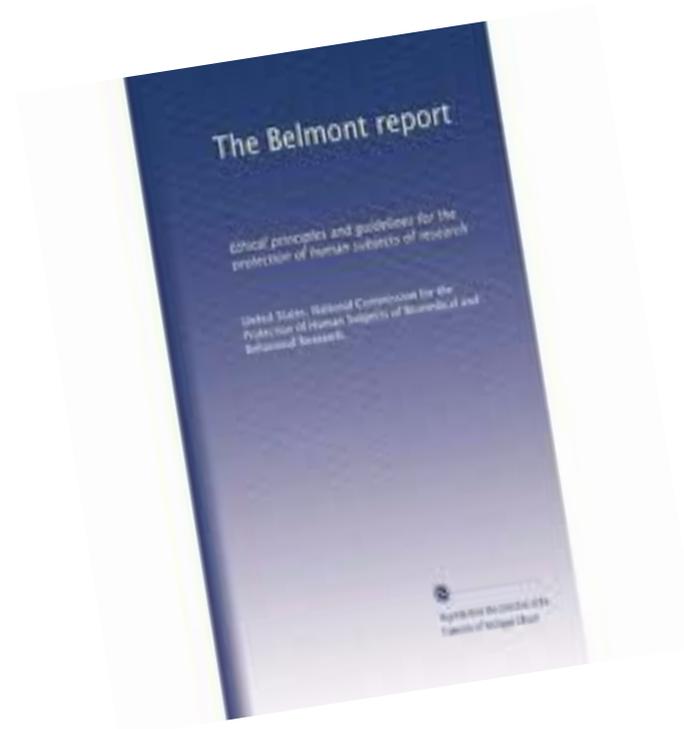
Исследование Tuskegee



The Belmont Report 1978

3 базовых принципа медицинских исследований

- Автономия (уважение к личности)
- Благодеяние («не навреди»)
- Справедливость (равное распределение затрат и выгод)



The Belmont Report

- **Автономность**
 - Уважение к решению человека относительно участия в испытании
 - Исследователи должны предоставить потенциальному участнику полную информацию об исследовании, чтобы помочь принять информированное решение
- **Благодеяние**
 - Субъект должен получить пользу, или, хотя бы, не получить вред
 - Польза должна превышать риск
- **Справедливость**
 - Защита подгрупп пациентов, особенно уязвимые популяции, от несправедливого таргетирования или взятия на себя бремени исследования, которое будет преимуществом для других
 - Равенство и справедливый отбор субъектов

Продолжающиеся проблемы в клинических исследованиях

- Смерть 18-летнего пациента в клиническом испытании генной терапии в Университете Пенсильвании в 1999:
Были нарушены правила:
 - Он был включен в качестве замены другого волонтера, несмотря на высокий уровень аммиака, что было критерием исключения
 - Соккрытие информации Университетом о серьезных побочных эффектах генной терапии у двух пациентов
 - Отсутствие в документах информации о смерти обезьян при данном способе лечения
- Случай в институте Кеннеди-Кригера (1993)
 - Исследователи, не оглашая реальных целей, побуждали чернокожие семьи селиться в дома, окрашенные свинцовыми белилами, чтобы исследовать уровни свинца в организмах детей.
- Закрытие академических клинических исследовательских программ по различным причинам (Duke, Johns Hopkins, etc)

Современные тренды в Надзоре и Регуляциях

- Усиленная инфраструктура для надзора клинических исследований в учебных заведениях
- HIPAA – право на защиту неприкосновенности личной медицинской информации
- Добровольная аккредитация IRBs
 - AAHRPP: программы защиты институциональных исследований с участием людей