

# Медицинская ЭТИКА

Рецензируемый научно-методический журнал

## 2018 г. №1 (6)

### Главный редактор

Хохлов А.Л.

### Председатель редакционного совета

Чучалин А.Г.

### Редакционная коллегия

Александровский Ю.А.	Мионов А.Н.
Багненко С.Ф.	Моштова Л.К.
Баранов А.А.	Насонов Е.Л.
Баранова И.А.	Павлов А.В.
Богомильский Р.М.	Петров В.И.
Гусев Е.И.	Печатников Л.М.
Дергачева М.В.	Рождественский Д.А.
Зильбер А.П.	Рошаль Л.М.
Ивашкин Г.Т.	Румянцев А.Г.
Каграманян И.Н.	Савченко В.Г.
Кубакова А.В.	Сидоров П.И.
Кукес В.Г.	Силуянова И.В.
Лепяхин В.К.	Стародубов В.И.
Малеев В.В.	Шляхто Е.В.
Маликов А.Я.	

### Международный редакционный совет

Гавриленко Л.Н. (Беларусь)	Рахимов К.Д. (Казахстан)
Наджарян А.В. (Беларусь)	Топчян А.В. (Армения)
Байдудлаева Ш.А. (Казахстан)	Тилекеева У.М. (Кыргызстан)

### Редакционный совет

Дмитриева Е.В.	Ильенко Л.И.
Богданова Н.В.	Короткова А.В.
Власов Я.В.	Мизерницкий Ю.Л.
Волченко Н.Н.	Михайлова Н.А.
Григорян В.А.	Мосолов С.Н.
Гуськова Т.А.	Ревазова Ю.А.
Дурнев А.Д.	Сорокина Е.В.
Жилыев Е.В.	Хомяков С.М.
Иванов А.В.	

### Ученый секретарь

Чудова Н.В.

### Секретарь

Лилеева Е.Г.

### Адрес редакции:

150010, Ярославль, ул. Попова, 24  
тел.: +7(4852) 460 935  
e-mail: elileeva2006@yandex.ru

### Учредитель

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

### Издатель

ИП Иришкин Дмитрий Андреевич  
Адрес издателя:  
143532, г. Дедовск, ул. Подмосковная, д. 7  
e-mail: genius-media@mail.ru

Подписано в печать: 28.03.2018.

Дата выхода в свет: 06.04.2018

Отпечатано: ООО «Монолит»

Адрес типографии:  
129626, г. Москва, Рижский проезд, д. 9

16+

Тираж: 1000 экз.

Распространяется бесплатно.

### При поддержке

Ассоциации Международных  
Фармацевтических Производителей



Журнал зарегистрирован в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
Регистрационный номер:  
ПИ №ФС77-71241 от 27 сентября 2017 г.

Мнение редакции может не совпадать с мнением  
авторов. Перепечатка материалов и использование их  
в любой форме, в том числе и в электронных СМИ,  
возможны только с письменного разрешения издателя.

© ИП Иришкин Дмитрий Андреевич, 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

### УВАЖЕНИЕ И ЗАЩИТА ПРАВ ПАЦИЕНТА

#### Саямов Ю.Н.

Биоэтика и ЮНЕСКО . . . . . 3

#### Власов Я.В., Чураков М.В., Жулев Ю.А., Мясникова И.В.

Этика и Деонтология как одни из важнейших тем обсуждения пациентским сообществом  
в рамках VIII Всероссийского конгресса пациентов . . . . . 10

#### Виноградов А.Ф.

Этические принципы деятельности врача . . . . . 17

### ПЛАНИРОВАНИЕ ДИЗАЙНА И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### Гуськова Т.А.

Экспериментальная оценка безопасности клинического применения антибактериальных средств . . . . . 21

#### Ромодановский Д.П., Горячев Д.В., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Шитова А.М., Еременко Н.Н.

«Patient's risk» при проведении исследований биоэквивалентности  
высоковариабельных лекарственных препаратов . . . . . 26

#### Ячков И.И., Джурко Ю.А., Шитов А.Н.

Основные ошибки в аналитической части исследований биоэквивалентности и фармакокинетики . . . . . 33

### ЛЕКАРСТВО И ГЕНЕТИКА

#### Ревазова Ю.А.

Этическая составляющая в фармакогенетических исследованиях . . . . . 39

#### Поздняков Н.О., Яворский А.Н., Рыбачкова Ю.В., Емельянов Е.С., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Поздняков С.О.

Фармакогенетические особенности терапии пациентов с атеросклерозом . . . . . 42

### ВНУТРЕННЯЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ

#### Власов Я.В., Чураков М.В., Громова Т.Н., Долгих Г.Т., Долгих Т.А.

Исследование удовлетворенности от медицинской помощи и качества жизни пациентов  
с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом . . . . . 49

### ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

#### Гурьева М.Э.

Современна ли биоэтика? . . . . . 57

#### Семенова Н.В.

Информированное согласие и границы автономии  
в клинических исследованиях с участием уязвимых групп пациентов . . . . . 63

#### Решетько О.В., Луцевич К.А., Луцевич Т.С.

Этическая дилемма клинического исследования и клинического испытания лекарственных средств  
во время беременности . . . . . 66

#### Семенов-Тянь-Шанский В.А.

Качество локальной этической экспертизы клинических исследований в России . . . . . 71

#### Дартау А.А., Мизерницкий Ю.А.

Эвтаназия: за и против . . . . . 79

### ВОПРОСЫ ОБРАЗОВАНИЯ

#### Кетова Г.Г., Барышева В.О.

Оценка уровня знаний студентов лечебного и фармацевтического факультетов  
в области клинических исследований . . . . . 83

# Medical ETHICS

Reviewed scientific and methodological journal

## 2018. No. 1 (6)

### Editor-in-Chief

Khokhlov A.L.

### Head of Editorial Council

Chuchalin A.G.

### Editorial Board

Aleksandrovsky Yu.A.	Mironov A.N.
Bagenko S.F.	Moshetova L.K.
Baranov A.A.	Nasonov E.L.
Baranova I.A.	Pavlov A.V.
Bogomil'sky R.M.	Petrov V.I.
Gusev E.I.	Pechatnikov L.M.
Dergacheva M.V.	Roshal' L.M.
Zilber A.P.	Rozhdestvensky D.A.
Ivashkin G.T.	Rumyantsev A.G.
Kagramanyan I.N.	Cavchenko V.G.
Kubakova A.V.	Sidorov P.I.
Kukes V.G.	Siluyanova I.V.
Lepakhin V.K.	Starodubov V.I.
Maleev V.V.	Shlyakhto E.V.
Malikov A.Ya.	

### International Editorial Council

Gavrilenko L.N. (Belarus)	Rakhimov K.D. (Kazakhstan)
Nadzharjan A.V. (Belarus)	Topchan A.V. (Armenia)
Baidullaeva Sh.A. (Kazakhstan)	Tilekeeva U.M. (Kirgizstan)

### Editorial Council

Dmitrieva E.V.	Il'enko L.I.
Bogdanova N.V.	Korotkova A.V.
Vlasov Ya.V.	Mizernitsky Yu.L.
Volchenko N.N.	Mikhailova N.A.
Grigoryan V.A.	Mosolov S.N.
Gus'kova T.A.	Revazova Yu.A.
Durnev A.D.	Sorokina E.V.
Zhilyaev E.V.	Khom'yakov S.M.
Ivanov A.V.	

### Scientific Secretary

Chudova N.V.

### Secretary

Lileeva E.G.

### Founder

Yaroslavl State Medical University  
Yaroslavl, Russia

### Publisher

Irishkin Dmitry  
+7(495) 518 1451  
genius-media@mail.ru

Supported by  
Association of International  
Pharmaceutical Manufacturers (AIPM)



Requests for permission to reprint material  
from this journal should be addressed to publisher  
e-mail: genius-media@mail.ru

Circulation – 1000 copies.

© SE Irishkin Dmitry Andreevich, 2018

## CONTENTS

### RESPECT AND PROTECTION OF PATIENT'S RIGHTS

<b>Sayamov Y.N.</b> Bioethics and UNESCO . . . . .	3
<b>Vlasov Ya.V., Churakov M.V., Zhulev Yu.A., Myasnikova I.V.</b> Ethics and Deontology among the most important topics for the patient community to discuss within the framework of the VIII All-Russian Congress of Patients . . . . .	10
<b>Vinogradov A.F.</b> Ethical principles of the doctor's activity . . . . .	17

### DESIGN PLANNING AND EVALUATION OF RESEARCH RESULTS

<b>Guskova T.A.</b> Experimental assessment of safety of clinical use of antibacterial drugs . . . . .	21
<b>Romodanovsky D.P., Goryachev D.V., Khokhlov A.L., Myroshnikov A.E., Shitova A.M., Eremenko N.N.</b> Patient's risk in studies of bioequivalence of highly variable drugs . . . . .	26
<b>Yaichkov I.I., Dzhurko Y.A., Shitov L.N.</b> The main error in the analytical part of bioequivalence studies and pharmacokinetics . . . . .	33

### DRUG AND GENETICS

<b>Revazova Y.A.</b> Ethics in pharmacogenetic studies . . . . .	39
<b>Pozdnyakov N.O., Yavorskiy A.N., Rybachkova J.V., Emelianov E.S., Khokhlov A.A., Miroshnikov A.E., Pozdnyakov S.O.</b> Pharmacogenetic features of therapy of patients with atherosclerosis . . . . .	42

### INTERNAL PICTURE OF ILLNESS

<b>Vlasov Ya.V., Churakov M.V., Gromova T.N., Dolgikh G.T., Dolgikh T.A.</b> Research of multiple sclerosis patients satisfaction with health care and quality of life . . . . .	49
---	----

### DISCUSSION

<b>Guryleva M.E.</b> Is bioethics contemporary? . . . . .	57
<b>Semenova N.V.</b> The informed consent and borders of autonomy in clinical trials with participation of vulnerable groups of patients . . . . .	63
<b>Reshetko O.V., Lutsevich K.A., Lutsevich T.S.</b> Ethical dilemma of clinical research and clinical trials of medicines during pregnancy . . . . .	66
<b>Semenov-Tyan-Shanskiy V.</b> Quality of local ethics expertise of clinical trials in Russian Federation . . . . .	71
<b>Dartau L.A., Mizernitsky Yu.L.</b> Euthanasia: pro et contra . . . . .	79

### QUESTIONS OF EDUCATION

<b>Ketova G.G., Barysheva V.O.</b> Assessment of the level of knowledge of students of the medical and pharmaceutical faculties in the field of clinical trials . . . . .	83
---	----

## Биоэтика и ЮНЕСКО

**Саямов Ю.Н.** профессор, заведующий кафедрой ЮНЕСКО по изучению глобальных проблем и возникающих социальных и этических вызовов

МГУ имени М.В.Ломоносова  
119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1

Автор для корреспонденции: Саямов Юрий Николаевич; e-mail: y.sayamov@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 01.02.2018.

*Автор прослеживает развитие биоэтических представлений, формирование программы ЮНЕСКО по биоэтике и структуры деятельности в этой сфере, предпринимая попытку анализа современного состояния дел в данной области и возникающих новых биоэтических вызовов и угроз для человека, приобретающих подчас экзистенциальное значение.*

**Ключевые слова:** биоэтика, ЮНЕСКО, вызовы.

**К**ратко о ЮНЕСКО, кафедрах и программах. Как известно, Организация Объединенных Наций по вопросам образования, науки и культуры была создана в 1945 году сразу же вслед за ООН в качестве ее специализированного учреждения. Секретариат ЮНЕСКО в Париже имеет по основным направлениям деятельности 4 программных сектора: образования, науки, культуры и коммуникации. Генеральные конференции раз в 4 года избирают Исполнительный совет, собирающийся 2 раза в год, и Генерального директора. [1]. В ноябре 2017 года очередная 39-я сессия Генеральной конференции избрала Генеральным директором Организации министра культуры Франции госпожу Одри Азуле, которая сменила на этом посту представительницу Болгарии Ирину Бокову. В 195 государствах-членах их участие в деятельности ЮНЕСКО координируют национальные комиссии по делам ЮНЕСКО. Такая комиссия работает и в нашей стране в качестве межведомственного органа в составе МИД России. Ее председателем является министр С.В.Лавров, ответственным секретарем — Г.Э.Орджоникидзе [2].

В 1992 году была учреждена программа УНИТВИН (*UNITWIN — University Education Twinning and Networking Scheme*). Речь шла о создании во всем мире системы дополнительного университетского образования посредством учреждения в рамках этой инновационной программы совершенно нового института кафедр и сетей ЮНЕСКО [3]. Программа была призвана стать действенным инструментом повышения потенциала общества посредством продвижения, обмена, более эффективного использования и расширения познаний и научно-образовательного опыта современного мира, выступив

в качестве нового элемента стратегии развития [4]. Программа предоставляла университетскому сообществу возможности объединения усилий с ЮНЕСКО для достижения целей глобальной повестки дня. Основными участниками Программы становились университеты и другие высшие образовательные и научные учреждения [5]. Кафедры и сети ЮНЕСКО быстро подтвердили свою эффективность. В настоящее время в мире существует более 700 кафедр ЮНЕСКО в 126 государствах. Кафедра МГУ является среди них единственной по своей тематике. В 2017 году во время Генеральной конференции в Париже состоялось торжественное заседание по случаю 25-летия кафедральной программы.

Важным элементом стало создание сетей и сетевых секций кафедр, рекомендованное ЮНЕСКО как не менее эффективное средство развития Программы УНИТВИН, чем создание новых кафедр. Кафедра МГУ имеет сетевые секции по разным аспектам глобальной проблематики в Москве (3 секции), Санкт-Петербурге (2 секции), Саратове, Ханты-Мансийске, Белгороде, Ростове-на-Дону, а также в Тбилиси, Харькове, Лондоне, Париже, Граце, Зальцбурге, Пенджабе, Мандсауре и в других городах России и Зарубежья.

Организация Объединенных Наций по вопросам науки, культуры и образования (ЮНЕСКО), занимаясь социальными и этическими вызовами, стоящими перед человечеством, уделяет особое внимание проблемам биоэтики [6]. Биоэтика как междисциплинарная область знания на стыке философии, права, медицины, социологии, политологии, демографии, культурологии, религиоведения обращается к нравственным аспектам отношения человека к жизни и

смерти. Она включает в себя широкий круг социально-экономических, морально-этических и юридических проблем, исходя из того, что общечеловеческие ценности не должны рассматриваться отдельно от биологических фактов, и имея своей целью разработку моральных и нравственных норм, требований и принципов, создания механизмов, обеспечивающих использование научно-технических достижений во благо человека и природы. Она охватывает изучение проблем врачами, биологами, философами, богословами, юристами, психологами, политологами и представителями других научных дисциплин. Она предусматривает образовательную деятельность и представляет собой бурно развивающийся социальный институт со сложной системой международных, национальных, региональных и локальных этических комитетов. Биоэтика в определенном смысле является правозащитным движением в своей области.

Программа ЮНЕСКО по биоэтике была предложена Генеральным директором ЮНЕСКО Федерико Майором, биохимиком по профессии, и начала осуществляться с 1993 года. Позже, в своей статье, написанной для юбилейного издания ЮНЕСКО по случаю 20-летия Программы по биоэтике [7], Федерико Майор отмечал, что востребованность и важность этой программы непосредственно объяснялись растущим значением биоэтики для человека, основой прав и обязанностей которого в обществе выступали его достоинство и равенство. Задаваясь вопросами, является ли этически приемлемым все, чего можно достигнуть, и допустимо ли использование какого-либо инструмента во всем спектре возможностей его применения, он отвечал на оба вопроса отрицательно. Знание всегда позитивно, считает Ф. Майор, но не всегда его применение, которое на самом деле может быть извращенным. Именно поэтому, указывает он, этика стала столь востребованной, в особенности, в связи с расширяющимся новым знанием и влиянием экономических интересов на его применение [8].

ЮНЕСКО внесла большой вклад в успешное завершение проекта по геному человека, что открыло беспрецедентные возможности для здравоохранения, но одновременно и новые этические и социальные вызовы. Знаменитый французский ученый-гематолог Жан Бернар в числе первых в мире занялся определением базовых этических принципов биологических исследований [9]. Проанализировав различные аспекты моральных последствий биологической революции, он обратился к смежным областям знания — медицине, философии, теологии, политике, экономике и праву, прокладывая вместе с работавшими параллельно американским психиатром из Мэрилендского университета Юджином Броди [10], Федерико Майором [11], испанским генетиком из Мадридского

университета Хуаном Рамоном Лакаденой [12] и другими учеными [13, 14] путь к пониманию биоэтики как составной части проблематики обеспечения прав человека и самого важного из них — права на жизнь. Именно Жан Бернар, стремившийся сделать медицину гуманитарной дисциплиной, инициировал учреждение во Франции Национального консультативного комитета по этике наук жизни и здоровья и возглавил его в 1983 году. В 1990 году он выступил за повсеместное создание комитетов по биоэтике и подтолкнул ЮНЕСКО к формированию и введению три года спустя международной программы по биоэтике. Юрист Ноэль Ленуар, возглавивший Международный комитет по биоэтике, полагал, что концепция биоэтической протекции должна распространяться на все формы жизни [15].

Обратившись к новым социальным и этическим вызовам, которые возникли как следствие развития науки и технологий, ЮНЕСКО занялась разработкой проблематики генетики человека и биоэтики на глобальном уровне. Важным достижением в этой работе стало принятие в октябре 2005 года Всеобщей декларации по биоэтике и правам человека (*Universal Declaration on Bioethics and Human Rights*) [16].

Декларация помогла определить универсальные принципы, на основе которых можно было искать адекватный ответ на все новые дилеммы и противоречия, встающие перед человечеством в результате развития науки и технологий. Наряду с общими биоэтическими принципами в Декларацию были включены положения о социальной ответственности и обращено внимание на важность сокращения пропасти в неравенстве между Севером и Югом. ЮНЕСКО рассматривает Декларацию как уникальный инструмент в сфере биоэтики, поскольку договоренности о ее содержании были приняты и утверждены глобальным форумом государств. Этому документу предшествовали формировавшие его основу Всеобщая декларация по геному и правам человека (1997 г.) [17] и Международная декларация о генетических данных человека (2003 г.) [18]. Наряду с ними, для международного правового регулирования в области биоэтики используются такие нормативные документы, как Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г., используется редакция 2000 г.) [19], Конвенция о правах человека и биомедицине Совета Европы (1997 г.) и дополнительные протоколы к ней, касающиеся запрета клонирования человека, трансплантологии, биомедицинских исследований [20], Декларация ООН о клонировании человека (2005 г.) [21].



Программа ЮНЕСКО по биоэтике осуществляется в рамках деятельности Сектора социальных и гуманитарных наук Секретариата ЮНЕСКО в Париже. В 1993 году для управления Программой был создан ее Секретариат. Международный комитет по биоэтике (МКБ) составили 36 экспертов, предложенные государствами-членами и назначенные Генеральным директором ЮНЕСКО по рекомендации Секретариата Программы. В 1999 году структура Программы была дополнена Межправительственным комитетом по биоэтике (МПКБ), также в составе 36 членов, которые представляли государства, избранные в состав Комитета на 4-летний срок. Таким образом, в ЮНЕСКО действуют два комитета по биоэтике — международный и межправительственный [22]. В 1997 году была учреждена Международная комиссия по этике научного знания и технологий (*World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology*), значительную часть деятельности которой составили вопросы биоэтики.

Рост внимания мирового сообщества к биоэтической проблематике подтвердило создание Межведомственного комитета ООН по биоэтике для координации деятельности спецучреждений ООН в этой сфере [23].

В Совете Европы этой тематикой стал заниматься Руководящий комитет по биоэтике. Рабочая группа по биоэтике существует и в рамках ВОЗ. В 2017 г. 19 октября был широко проведен Всемирный день биоэтики. В кафедральной программе ЮНЕСКО появились кафедры ЮНЕСКО по биоэтике и ее различным аспектам. Одна из наиболее активных кафедр ЮНЕСКО по биоэтике действует с 2001 года в университете Хайфы. В 2005 году был запущен проект Глобальной этической обсерватории, в электронную базу данных которой стали размещаться обучающие материалы и программы по биоэтике, а также сведения об ученых всего мира, способных выступать экспертами по биоэтическим проблемам и их отдельным аспектам [24]. Все это свидетельствовало о росте значения биоэтики и внимания к ней.

Биоэтика составляет важнейшую часть современной биополитики, под которой в широком смысле понимается применение в политической и социальной сфере положений наук о жизни (биологии, экологии, генетики и др.) [25]. Биоэтика рассматривает этические проблемы, связанные с проблематикой жизнеобеспечения в различных ее формах и часто именуется *этикой жизни* [26]. Для решения задач биоэтики большое значение имеет разработка и применение биозаконодательства — свода законов, регулирующих деятельность человека в его отношениях с собой и с природой [27].

Биоэтика представляет собой междисциплинарную сферу, и выступает как исследования и практика применения их результатов в отношении этических, философских и антропологических проблем, возникающих в связи с прогрессом науки, в целом, и биомедицинской науки, в частности, и внедрением новейших технологий в различных сферах жизни, среди которых особое место занимают медицина и здравоохранение [28].

Термин «биоэтика» представляет собой весьма многозначное понятие. Считается, что впервые этот термин употребил в 1927 году немецкий пастор Фриц Яр (1885—1953), предлагая свой биоэтический императив, который в отличие от Канта требовал уважительного отношения не только к человеку, но и к животным и растениям [29]. В этом он перекликался с жившим в то же время другим теологом и гуманистом, лауреатом Нобелевской премии Альбертом Швейцером (1875—1952), создавшим этику благоговения перед любой жизнью, которая предполагала признание человеком его нравственного долга в отношении всех других живых организмов [30]. Задолго до них истоки биоэтической мысли обнаруживаются в буддизме (философия ахимсы — непричинения зла никому), в трудах и воззрениях античного гуманиста, мыслителя и математика Пифагора (VI в. до н.э.), Аристотеля (384—322 г. до н.э.), Плутарха (46—100 г. н.э.), Фомы Аквинского, Франциска Ассизского (XIII в.), Томаса Мора (1478—1535), Мишеля де Монтеня (1533—1592), Рене Декарта (1596—1650), Генри Мора (1614—1687), Джона Локка (1632—1704), Вольтера (1684—1778), Жан Жака Руссо (1712—1778), Иммануила Канта (1724—1804), Джереми Бентама (1748—1832), высказывавших разные, подчас противоположные биоэтические взгляды [31].

Американский ученый, один из основателей ныне широко известного Общества дикой природы Альдо Леопольд (1887—1948) [32] и позже его коллега по Висконсинскому университету Ван Ренселлер Поттер (1911—2001) первоначально обозначали биоэтику как некий особый вариант экологической этики. Позже Поттер в своей книге «Биоэтика: мост в будущее» [33] наметил основные пути развития экологических и этических идей Леопольда в их приложении к области биологических исследований и медицинской практики.

Однако много раньше Поттера проблемы биоэтики применительно к медицине обозначил наш соотечественник Викентий Викентьевич Вересаев в своей революционной книге «Записки врача» (1901) [34]. В. Вересаев выступил за этику в науке в широком, философском смысле, которая, прежде всего, должна охватить во всей полноте вопрос о взаимном отноше-

нии между врачебной наукой и живой личностью. Вересаев видел главную задачу этики во всестороннем теоретическом выяснении вопроса об отношении между личностью и врачебной наукой в тех границах, за которыми интересы отдельного человека могут быть приносимы в жертву интересам науки. Он подчеркивал, что вопрос и о правах человека перед посягающей на эти права медицинской наукой неизбежно становится коренным, центральным вопросом врачебной этики. По существу, именно Вересаева следует считать отцом биоэтики, хотя сам термин он не использовал. В дальнейшем биоэтический нигилизм деятелей типа Н.А. Семашко сдержал развитие биоэтики в нашей стране и затушевал первопрородческую роль Вересаева в этой области.

Большой вклад в формирование биоэтических представлений внес великий русский ученый В.И. Вернадский (1863—1945) — основатель биохимии и биогеохимии, разработавший биосферную теорию, которая стала вершиной экологического мышления [35]. В 1940 г. выдающийся советский биолог Д.П. Филатов выступил за «этику любви к жизни», в идее которой отчетливо ощущаются биоэтические начала. В 1952 г. другой отечественный ученый А.А. Любищев написал статью «Основной постулат этики», которая, по его мнению, должна быть универсальной, научной и синтетической. Большой вклад в развитие биоэтических представлений внесли выдающиеся отечественные ученые Ю.М. Лопухин [36] и А.Г. Чучалин [37]. Однако имена отечественных ученых, заложивших основы современной биоэтики, наши же отечественные исследователи практически не упоминают в своих статьях и диссертациях, перетаскивая из одной в другую ссылки на того же Яра, Леопольда, Поттера и др.

В настоящее время развитие биоэтики в России предполагает осмысление не только иностранных, но и отечественных этических традиций, анализ их философских оснований и перспектив, которые они открывают в новом отношении человека к жизни.

В дальнейшем понятие биоэтики в различных странах и на глобальном уровне обрело новые смыслы по мере того, как биологическая жизнь людей всё больше и больше подчинялась социальным, политическим, культурным, морально-нравственным, духовным потребностям, открывая поле для общественного диалога, призванного обеспечить согласование достижений науки с интересами человека [38]. Однако, современное мировое сообщество оказалось интеллектуально и морально неподготовленным к революционным научным открытиям. Опасность знания, которым обладает современный человек, заключается в появившейся возможности вмешиваться в основы жизни на земле и менять посредством новейших технологий стиль

жизни и образ мышления. Перед обществом встали вопросы о способах выживания человека как биологического вида и сохранении биосферы Земли. Сегодня биотехнологии:

- выводят устойчивые к болезням растения, что позволяет не применять химические средства защиты, вредные для человека и природы;
- решают проблему биопереработки бытовых отходов с помощью микроорганизмов;
- используя особые микроорганизмы, очищают воды мирового океана от продуктов нефтехимии;
- дают дешёвое белковое питание для борьбы с голодом в бедных странах;
- обеспечивают новые возможности переработки и хранения продуктов питания.

Этим список отнюдь не исчерпывается. Биотехнологии открывают блестящие перспективы в поддержании здоровья человека и лечении различных болезней посредством получения белков растений, животных и человека, необходимых для производства широкого спектра лекарств; направленного транспорта лекарств в организме человека; диагностики и последующего лечения наследственных болезней и др. Однако новые технологии породили новые этические проблемы, опасные для благополучия человека.

Развитие научных знаний сегодня требует больших материальных затрат, что ведет к удорожанию квалифицированного медицинского обслуживания. Получение качественных медицинских услуг становится привилегией богатых людей.

Успехи трансплантологии позволяют спасти жизни многих людей. Это привело к дефициту донорских органов, что криминализировало всю сферу трансплантологии и породило денежную эксплуатацию как доноров за услуги, так и реципиентов, продающих свои органы.

Биотехнологии позволяют расширять и удешевлять производство лекарственных средств для лечения редких болезней. Однако, фармацевтические фирмы из-за коммерческого расчета либо их не производят, либо искусственно поддерживают высокие цены. Допускаются нарушения прав испытуемых при клинических исследованиях новых лекарств.

Использование современных методов диагностики помогает выявить людей, страдающих редкими и врожденными генетическими заболеваниями. Но информация о таких заболеваниях может использоваться в дискриминационных целях: увольнение с работы, отказ в страховке, нанесение морального ущерба. Возможна перспектива возникновения биологически низшего класса, представители которого окажутся париями общества. Решение демографической проблемы с помощью искусственного воспроизводства

создает сложные этические проблемы в отношении родителей и ребенка.

На фоне искусственного продления жизни с помощью новейших лекарств и методик лечения происходит старение населения в экономически развитых странах.

Развитие профилактической медицины позволяет спасти многие жизни, но имеет своим следствием неконтролируемый рост населения и обострение демографической ситуации в мире.

Человек от рождения до смерти в силу своей биосоциальной природы оказывается под контролем медиков. Это позволяет вовремя выявлять болезни и их лечить. Но это же приводит к ограничению права человека распоряжаться своим телом и принимать решения относительно своей жизни и смерти.

Внедрение новых технологий изменило традиционное понимание жизни и смерти — их начала и конца. Это породило проблему прав нерожденных детей на жизнь, эвтаназию, поддержание жизни с помощью искусственных аппаратов жизнедеятельности.

Долгое время врачи зачастую даже не подозревали о новых последствиях, а когда сталкивались — не знали, как их избежать. Все моральные и правовые проблемы, возникавшие в ходе их профессиональной деятельности, обсуждались за закрытыми дверями. Врачебные ошибки утаивались от общественности. Медицина всё больше и больше утрачивала своё гуманистическое содержание: в техническом плане становилась более совершенной, но при этом более «бездушной». Технократическое мышление в медицине, ориентация на технику и технологии привели к кризису традиционной медицинской этики. Её принципы и правила стали утрачивать функцию регулирования медицинской и фармацевтической практики с позиции добра и справедливости. Таким образом, новые возможности медицины и фармации, связанные с лечением, управлением человеческой жизнью, психикой, сознанием и деятельностью, вступили в противоречие с моральными ценностями и принципами. Это привело к тому, что доверие людей к медицине в целом было основательно подорвано.

Перед обществом встали важные вопросы:

- соответствует ли современная наука принципам уважения человеческой личности?
- как относиться к уже накопленным биомедицинским знаниям, если они могут быть использованы и во благо, и во зло человеку?
- развивать ли научный поиск и где этические пределы научных изысканий?
- какова роль ученого, которому зачастую неподконтрольны его открытия, и медика, использующего новые методы вмешательства в организм человека?

Составной частью биоэтики выступает медицинская этика, которая исторически представлена в четырех основных моделях:

- модель Гиппократ («не навреди»). В знаменитой дискуссии 1975 года двух выдающихся мыслителей — японца Дайсаку Икеды и англичанина Арнольда Тойнби — последний высказывался за то, чтобы клятвой Гиппократ руководствовались все, а не только медики;

- модель Парацельса («делай добро»), когда на первый план выдвигаются такие этические принципы, как гуманизм, милосердие, благодеяние и врачевание рассматривается как творение любви к ближнему;

- деонтологическая модель исходит из нравственной безупречности медика и соблюдения его долга;

- биомедицинская модель предполагает внедрение новых моделей взаимоотношений, основанных на автономии пациента и уважении его прав на информированное согласие, конфиденциальность и правдивость. В этих целях в медицинских и научно-исследовательских учреждениях создаются комитеты по биоэтике, которые постепенно складываются в глобальную сеть, поскольку вопросы, связанные с исследованием на человеке, трансплантацией органов, эвтаназией, искусственным воспроизводством потомства, клонированием, геной инженерией затрагивают интересы человечества в целом. Сложные биоэтические проблемы затрагивают многие стороны развития современных сообществ. Выводы и рекомендации этических комитетов серьёзно влияют на качество общественного мнения, подготавливая его к решению сложнейших проблем морального и правового характера, касающихся каждого человека [39]. Ведь, к примеру, первая в мире операция по пересадке сердца, которую выполнил южноафриканский хирург Кристиан Барнард 3 декабря 1967 г., породила наряду с восторгами обвинения в убийстве.

Идеология экологического движения является исторически первой и наиболее существенной предпосылкой формирования биоэтики. Научно-технический прогресс не только представляет собой источник цивилизационных благ, но и зачастую угрожает существованию человека, разрушая природную среду его обитания. Существует предел использования природных ресурсов. В докладе Римского клуба «Пределы роста» (1972 г.) констатировалось, что человек вышел за границы этого предела. Недавно был опубликован доклад-2018, приуроченный к 50-летию Римского клуба и выражающий его консолидированную позицию. Доклад имеет название: «Капитализм, близорукость, население и разрушение планеты» [40]. Клуб, прежде всего, видит необходимость достижения баланса в отношениях между человеком и природой на основе устойчивого развития и экологического



сознания. Эта позиция находится на первом месте в списке первоочередных задач. Если и дальше жить по прежним правилам, коллапс не заставит себя долго ждать, — утверждает доклад. В этой связи представляется важным формировать новый нравственный императив: то, что было допустимо в прошлом, уже недопустимо сегодня. Экологическое образование и воспитание на всех уровнях необходимо дополнить биоэтическим в единой системе представлений в качестве инструмента формирования массового экологического и биоэтического сознания.

Между тем, ситуация в рассматриваемой области ухудшается. Она характеризуется усугублением существующих и появлением новых биоэтических вызовов [41]. Гипертрофированная толерантность привела к гендерной шизофрении, к нормализации противоестественного, к атакам на семейный уклад, чрезвычайно опасным для биоэтического здоровья общества. Пропаганда гомосексуализма и лесбиянства, внедряемая в западную интеллектуальную продукцию, выражается сейчас, к примеру, в обязательном включении в фильм героев-извращенцев. Это недавно дополнилось кампанией против так называемого «харассмента», объявившего естественный интерес мужчины к женщине «демонической фаллократией».

Падение нравов отмечается и в медицинской среде. Совсем недавно один хирург в Англии был уличен в том, что расписывался на внутренних органах пациентов во время операций.

Однако имеются и гораздо более весомые основания для беспокойства. Есть признаки того, что продолжается разработка биологического оружия на новых принципах с использованием последних научных и технологических достижений с тем, чтобы сделать его направленным — например, действующим на русских, но безопасным для европейцев. Предполагается, что именно в этих целях США пытаются собрать биоматериал в России, но, потерпев несколько неудач и конфискаций на российской таможене уже собранных образцов, переключились на Украину, где это сделать проще, а народ с биологической точки зрения, по существу, тот же.

Боевые вирусы незаметны и дешевле ядерного оружия, но могут представить не меньшую угрозу. Бывшие советские биотехнологические лаборатории в Грузии и Прибалтике сейчас используются американцами. Есть предположение, что вирус, выкосивший поголовье свиней на Юге России, был запущен из лаборатории в Грузии, а вирус ложной пневмонии, на самом деле — опасного инфекционного легочного заболевания, мог прийти из Прибалтики.

Не менее опасны биотехнологии, призванные сделать человека управляемым. Саммит Бильдербергского клуба, который многие считают клубом те-

невых правителей мира, в 2017 г. обсуждал тему человека будущего как человека, управляемого элитами. Имеется в виду менять человека, а также животных и растения, которыми он питается, посредством генной инженерии. Генная модификация должна быть направлена на создание управляемого со слабого волей и здоровьем человека, который будет постоянно нуждаться в медикаментозной поддержке и не сможет дожить до пенсионного возраста. Журнал «Сан» показал на своей обложке прообраз «человека будущего» — дегенерата с длинными конечностями и меньшим количеством зубов, которых будет достаточно, чтобы жевать генно-модифицированную пищу [42]. Крупнейший акционер лидера в сфере ГМО — компании «Монсанто», миллиардер Билл Гейтс, предложивший проект «зеленой революции» в Африке на основе ГМО-растений, выделил недавно 120 млн долл. на проекты генной инженерии. Тех, кто выступает против ГМО, указывая на неизученность и непредсказуемость последствий их применения, подвергают преследованиям те, кто делает на этом бизнесе огромные деньги. Это касается и наших ученых. Известен пример российского биолога Ирины Ермаковой, выступающей против ГМО, которой закрыли доступ в зарубежные научные журналы, перестали приглашать на международные симпозиумы и угрозами принуждали отказаться от своей позиции [43].

На пороге нового технологического уклада следует готовиться к генетическим войнам, в ходе которых может решаться вопрос о том, кто имеет шанс уцелеть. Разрабатывается вирусное и генное оружие, призванное радикально сократить население Земли. На это же направлены проекты, такие как недавно ставший известным секретный проект «Берег» в ЮАР, разрабатывавший бактерии, которые делали чернокожее население бесплодным. Сейчас в ЮАР работает кафедра ЮНЕСКО по нано-этике, которая ведет ряд исследований в контексте биоэтической проблематики. По этим вопросам готовится международная конференция в ЮАР в ноябре 2018 г.

В России пока нет кафедры ЮНЕСКО по биоэтической проблематике. С тем, чтобы включиться в кафедральную программу и использовать ее в целях научно-образовательного развития, не обязательно создавать такую кафедру, что может занять годы. Можно, следуя рекомендациям ЮНЕСКО, создать сетевую кафедру по данной проблематике на базе уже существующей кафедры МГУ и тем самым включиться в сеть и приступить к работе.

Глобальные социальные и этические вызовы ставят перед человечеством вопросы экзистенциального характера, на которые надо совместными усилиями мирового научного сообщества искать и находить адекватные ответы.



## Список литературы

1. <http://www.ru.unesco.org>.
2. <http://www.unesco.ru>.
3. [http://www.ru.unesco.org/en/unitwin/university\\_twinning\\_and\\_networking](http://www.ru.unesco.org/en/unitwin/university_twinning_and_networking).
4. Документ ЮНЕСКО ED/HEД/UNITWIN/2006/PI/1 rev. UNESCO, 2006.
5. Программа ЮНИТВИН ЮНЕСКО. Документы ЮНЕСКО. Париж, 2007.
6. См.: GuideN°.1 Establishing Bioethics Committees Published in 2005 by the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization 1,rue Miollis 75732 Paris Cedex 15 France.
7. Federico Mayor Zaragoza. Dignity as the foundation for all Human Rights, in Global Bioethics: What for? Twentieth anniversary of UNESCO's Bioethics Programme, p. 47-52. German Solinis (ed.). Published in 2015 by the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, 7, place de Fontenoy, 75352 Paris 07 SP, France.
8. Ibid. p. 48.
9. J. Bernard, 1990, De la biologie a l'ethique. Paris, Buchet/Chastel.
10. E.B. Brody, 1993, Biomedical Technology and Human Rights, Paris, UNESCO.
11. F. Mayor, 1987, Manana siempre es tarde. Madrid, Espasa-Calpe.
12. J.R. Lacadena, 2013. Patentes de genes humanos, si o no? Reflexiones en torno a la sentencia del Tribunal Supremo de los Estados Unidos, in Revista de Derecho y Genoma Humana, No.38, p. 167.
13. E. Corral García, 2013, El derecho a la reproducción humana. Debe permitirse la maternidad subrogada?, in Revista de Derecho y Genoma Humana, No. 38, p. 45.
14. M. Casado, 1996, Estudios de Bioética y Derecho, Barcelona, Cedes, see 'Buscando acuerdos universales' and intra pp. 69-72.
15. N. Lenoir, 1998, Respect de la vie et droit du vivant, in: The ethics of life / L'ethique du vivant, Paris, UNESCO, pp. 175-211.
16. <http://www.unescodoc.unesco.org> Universal Declaration on Bioethics and Human Rights, 2006.
17. <http://www.un.org> Всеобщая декларация о геноме человека и правах человека. Принята 11 ноября 1997 года Генеральной конференцией Организации Объединенных Наций по вопросам образования, науки и культуры.
18. Международная декларация о генетических данных человека Принята резолюцией Генеральной конференции ЮНЕСКО по докладу Комиссии III на 20-м пленарном заседании 16 октября 2003 года.
19. Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации. Этические принципы при проведении медицинских исследований с привлечением человека.
20. Конвенция о правах человека и биомедицине Совета Европы (1997).
21. Декларация Организации Объединенных Наций о клонировании человека Принята резолюцией 59/280 Генеральной Ассамблеи от 8 марта 2005 года.
22. См.: GuideN°.1 Establishing Bioethics Committees...
23. <http://webarchive.unesco.org/frame/20151214145100/>  
<http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001448/144835R.pdf>.
24. <http://www.unesco.org/shs/ethics/geobs>.
25. См.: Биоэтика: проблемы и перспективы. М., 1992;
26. The ethics of life. L'ethique du vivant. UNESCO, Paris, 1998.
27. Биоэтика: принципы, правила, проблемы. М., 1998.
28. Введение в биоэтику. М., 1998.
29. Fritz Jahr. Bio-Ethik: eine Umschau über die ethischen Beziehungen des Menschen zu Tier und Pflanze — 1927.
30. Швейцер А. Культура и этика. — М., 1973.
31. Тищенко П.Д. К началу биоэтики. *Вопросы философии* 1994; 3.
32. См.: Meine, Curt. 1988. Aldo Leopold: His Life and Work. Madison, Wis.: University of Wisconsin Press.
33. Potter Van. Rensselaer Bioethics: Bridge to the Future. Engwood Cliffs N. J., 1971; Поттер В. Р. Биоэтика. Мост в будущее. К., 2002.
34. Викентий Вересаев. Записки врача. ЭКСМО. М., 2010.
35. Вернадский В. И. Собрание сочинений. М.: Наука, 2013.
36. Лопухин Ю. М. Биоэтика. Избранные статьи и доклады. М., 2003;
37. Председатель Комиссии РАН по научной этике (с 2017 года).
38. Биоэтика и биотехнологии: пределы улучшения человека. М.: Издательство Московского гуманитарного университета, 2017.
39. Global Bioethics: What for? Twentieth anniversary of UNESCO's Bioethics Programme Germ n Solin s (ed.) Published in 2015 by the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, 7, place de Fontenoy, 75352 Paris 07 SP, France   UNESCO 2015 ISBN 978-92-3-100061-4.
40. Доклад Римского клуба-2018. Von Weizsaecker, T., Wijkman, A. Come On! Capitalism, Short-termism, Population and the Destruction of the Planet. — Springer, 2018.
41. <http://www.unesco.org/shs/ethics> UNESCO documents and materials on bioethics. UNESCO, 2017.
42. Пробраз человека будущего. Сан.
43. Экология и жизнь. Сайт Ирины Ермаковой.

## BIOETHICS AND UNESCO

## Sayamov Y.N.

Moscow State University  
Moscow, Russia

Corresponding author: Sayamov Yury; e-mail: y.sayamov@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interests.

Received: 01.02.2018.

The author follows the development of bioethical insights, the forming of the UNESCO Program on bioethics and of the structure of activities in this sphere, thus undertaking the attempt to analyze the contemporary state of affairs in this field and new bioethical challenges and threats for the human being, acquiring often an existential meaning.

Keywords: bioethics, UNESCO, challenges.

# Этика и деонтология как одни из важнейших тем обсуждения пациентским сообществом в рамках VIII Всероссийского конгресса пациентов

Власов Я.В.<sup>1</sup> д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии  
Чураков М.В.<sup>2</sup> к.п.н., директор  
Жулев Ю.А.<sup>3</sup> со-председатель  
Мясникова И.В.<sup>3</sup> со-председатель

1 — ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»  
443099, г.Самара, ул. Чапаевская, 89

2 — Центр гуманитарных технологий и исследований  
Самара

3 — Всероссийский Союз пациентов  
Самара

Автор для корреспонденции. Власов Ян Владимирович; e-mail: sams99@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 22.01.2018.

*Всероссийский конгресс пациентов — одно из крупнейших ежегодных общественно-государственных мероприятий в сфере здравоохранения. Конгресс организует диалог между руководителями органов власти, представителями пациентского движения и профессиональных сообществ по актуальным темам развития здравоохранения. Конгресс — точка проектирования технологий пациентского движения и общественного участия в здравоохранении. Здесь общественные организации, и общественные советы обмениваются опытом, обучаются, вырабатывают коллективные решения. Конгресс подводит итоги общественного участия в здравоохранении за год и ставит задачи на следующий период. Его рекомендации учитываются в деятельности профильных федеральных ведомств. Одной из ключевых тем VIII Всероссийского конгресса пациентов стала медицинская этика и деонтология.*

**Ключевые слова:** этика, деонтология, пациент, органы власти, врач, организация здравоохранения, общественные советы, общественные организации.

## Введение

Взаимоотношения врача и системы здравоохранения, врача и общества, медицинских работников между собой, обретают все большее значение как факторы, определяющие качество здравоохранения. Взаимоотношения врача и пациента, врача и родственников, позиция каждой из сторон становятся все более значимыми терапевтическими и профилактическими факторами.

В условиях развития здравоохранения как отрасли, изменения идеологических и организационных подходов, экономических коллизий, изменения в системе подготовки специалистов и информирования пациентов, развития лечебно-диагностических технологий, исследований, фармакотерапии, информатизации здравоохранения, вопросы развития медицинской этики и деонтологии нуждаются в широком обсуждении.

Важно, что бы такое обсуждение было не только профессиональным, но и межсекторным — с участием медицинских работников, представителей руководящей системы — органов законодательной и исполнительной власти, органов управления здравоохранением, с участием общественных экспертов из различных профессиональных сфер, представителей пациентского сообщества. А так же оно должно учитывать запросы, нужды и возможности получателей услуг, с тем, чтобы обеспечивать внедрение пациент-ориентированного подхода в здравоохранении.

В рамках такого подхода в Москве 29 ноября — 1 декабря 2017 года был проведен VIII Всероссийский конгресс пациентов.

Одним из направлений работы конгресса было обсуждение вопросов развития медицинской этики и деонтологии. В составе конгресса был проведен специализированный круглый стол «Проблемы этики и деонтологии в здравоохранении. Роль пациентских

организаций в реализации общественного контроля и независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями».

Настоящая статья раскрывает подход организаторов Всероссийского конгресса пациентов к общественно-государственному диалогу, как средству оптимизации работы системы здравоохранения, установлению взаимопонимания во взаимоотношениях между государственными руководителями, специалистами, пациентами, и представляет результаты работы Конгресса в 2010—2017 годах.

### **История и организаторы Всероссийского конгресса пациентов**

Организатором Всероссийского конгресса пациентов является Всероссийский союз пациентов (Всероссийский союз общественных объединений пациентов, ВСП). Это общественная организация, объединяющая сегодня 17 общероссийских и межрегиональных организаций пациентов и 200 региональных организаций пациентов, представляющих интересы более 7 миллионов граждан Российской Федерации.

Союз развивает пациентское движение и организует его взаимодействие с органами власти, профессиональным сообществом и другими социальными партнерами.

На постоянной основе ВСП участвует в работе общественных переговорных площадок при Государственной Думе, Правительстве РФ, Министерстве здравоохранения Российской Федерации, Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения, Общественной Палате РФ, Совете по делам инвалидов при Президенте РФ и при других государственных и общественных профильных структурах.

ВСП организует работу сети советов общественных организаций пациентов при федеральных и региональных органах управления здравоохранением (на 2017 год — 132 совета в 72 регионах России).

Ведет методическую, информационную и консультативную работу посредством системы мероприятий (конференций, семинаров для общественных экспертов, школ врачей и пациентов, общественно-профессиональных дискуссий, исследований сферы здравоохранения) и их освещения через систему интернет сайтов (головной сайт — [www.patients.ru](http://www.patients.ru)).

С 2010 года ВСП ежегодно организует Всероссийский конгресс пациентов. Мероприятие проводится при поддержке Минздрава России, Минпромторга России, МИД, ФАС, Росздравнадзора, ФОМС, ОПРФ, Национальной медицинской палаты, Департамента Экономического и Социального Развития ООН (ЭКОСОС) с участием представителей ВОЗа.

Конгресс — место открытого диалога между органами государственной власти и представителями

пациентского движения. Это крупнейшее общественно-государственное мероприятие в сфере здравоохранения.

Программа Конгресса посвящается актуальным темам развития здравоохранения с учетом специфики текущего периода.

В первый день Конгресса традиционно проводится брифинг Министра здравоохранения России с участием представителей ключевых для сферы федеральных ведомств. Организуются панельные дискуссии по актуальным проблемам здравоохранения, с участием представителей ключевых федеральных ведомств, ведущих научно исследовательских институтов и учреждений практической медицины, общественных организаций, профессиональных сообществ.

Во второй и третий дни конгресса, проводятся семинары по развитию некоммерческих организаций (НКО) пациентов и общественных советов, взаимодействию пациентов с органами власти, медицинским сообществом, развитию общественного контроля в сфере здравоохранения. Здесь вырабатывается методология деятельности общественных объединений пациентов, осуществляется обмен опытом, вырабатываются коллективные решения.

Ежегодно в Конгрессе участвуют представители более 200 НКО из всех субъектов Российской Федерации, а также участники из дальнего и ближнего зарубежья.

По итогам Конгресса принимается Резолюция с рекомендациями, которые в дальнейшем учитываются в деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации и ключевых профильных ведомств.

Очная сессия мероприятия традиционно проводится в течении 3-х дней и служит целям подведения итогов за год и постановки задач общественного участия в здравоохранении на следующий период. При этом, фактически, работа Конгресса продолжается и в течении года.

Долгосрочными, общими результатами деятельности ВСП, в целом, и Конгресса, в частности, являются:

1. Соорганизация пациентского сообщества: создание сети НКО, советов;
2. Организация межсекторного взаимодействия: повышение статуса НКО в глазах партнеров, представление мнения пациентов, организация диалога;
3. Содействие оптимизации системы здравоохранения: привнесение в идеологию отечественного здравоохранения концепции пациент — ориентированного здравоохранения, выявление системных и локальных проблем, выработка предложений;
4. Представление отечественного опыта на мировом уровне.

Некоторые локальные результаты работы Конгресса в 2010—2017 гг. выглядят следующим образом:

- лист проблем пациентов и пакет резолюций, формируемые ежегодно Конгрессом, стали одной из основ планирования деятельности Минздрава России и Минпромторга России по взаимодействию с ВСП;

- участниками разработана методология деятельности общественных советов по защите прав пациентов. Методология основана на изучении практик советов и НКО, включает описание целеполагания и специфики деятельности советов, Шкалу оценки советов, набор методик по организации работы советов, пакет методических документов;

- по результатам апробации Методологии, Общественный совет по защите прав пациентов при Росздравнадзоре в 2011 году занял 4 место в России среди 67 общественных советов при исполнительных органах федеральной власти (Рейтинг ОПРФ, 2011 г.) — всего подобный рейтинг проводился в 2010 и 2011 году [1];

- по итогам работы III Конгресса (2012 год) МИД России было принято решение о поддержке ВСП на мировой арене. Организаторам предложено на постоянной основе проводить мероприятия ВСП под эгидой МИД. Начато текущее взаимодействие ВСП и МИД на территории ООН. Соорганизатор Конгресса — Общероссийская организация инвалидов больных рассеянным склерозом получила экспертно-консультативный статус в ООН;

- по результатам VI Конгресса (2015 г.) Минздрав России внес изменения в действующую нормативно-правовую базу (ФЗ-323), дал разъяснения по вопросам: льготного лекарственного обеспечения, разработке стандартов лечения, диагностики и лечения пациентов с редкими заболеваниями, проблеме пациентов с онкологическими заболеваниями;

- в 2014—2015 годах были внесены в льготные перечни лекарств ЖНВЛП, ОНЛП, 7ВЗН более 30 лекарственных препаратов по направлениям онкология, онкогематология, рассеянный склероз, гемофилия, ревматология, муковисцидоз, болезнь Гоше, нефрология, редкие заболевания;

- в соответствии с предложением V и VI конгрессов (2014—2015 гг.) Минздравом России разработана методика оценки удовлетворенности пациентов оказанием медицинских услуг в ЛПУ. Принято решение об организации общественных проверок удовлетворенности пациентов услугами, а так же приняты изменения в ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» — были введены понятия «биоаналог» и «взаимозаменяемость препаратов» [2];

- в 2013—2016 гг. наибольшую значимость приобрели активности, связанные с общественным кон-

тролем качества оказания медицинской помощи и развитием общественных советов при исполнительных органах власти [3].

Основой для организации Всероссийского конгресса пациентов является текущая деятельность Всероссийского союза пациентов. Помимо взаимодействия с органами власти на федеральном уровне, работа ВСП в 2010—2017 годах включила в себя:

- обучение на более чем 1200 школах и семинарах, 400 вебинарах, 23 конференциях более 45 000 активистов, более чем 400 общественных объединений;

- проведение более 30 исследований мнений пациентов, организацию 3000 заседаний советов, 40 горячих линий;

- внесение более 1500 предложений поправок в более чем 350 федеральных и региональных нормативных актов.

### **VIII Всероссийский конгресс пациентов**

Темой конгресса стало «Взаимодействие власти и пациентского сообщества как основа построения пациент-ориентированного здравоохранения в Российской Федерации»

Конгресс пациентов состоялся в 29 ноября — 1 декабря 2017 г. в Москве, в Бизнес центре «Москва Сити».

В нем участвовало 536 представителей из 75 регионов России, а также делегации из Киргизии и Казахстана.

В работе Конгресса приняли участие представители Государственной думы Российской Федерации, Минздрава России, Минпромторга России, Минтруда России, МИД, Росздравнадзора, ОПРФ, Национальной Медицинской Палаты, ВОЗ, ОНФ, Госкорпорации «Росатом», Холдинга «Вертолеты России», представители более 130 общественных советов при федеральных и региональных органах власти в сфере здравоохранения и 160 НКО. Работу Конгресса освещали представители более 70 СМИ.

Основными темами VIII Всероссийского конгресса пациентов стали:

- проблемы развития здравоохранения на современном этапе;

- организация общественного контроля в сфере здравоохранения;

- пути повышения доступности и качества медицинской помощи в РФ;

- проблемы лекарственного обеспечения страны на современном этапе;

- вопросы качества и доступности реабилитации пациентов;

- пути совершенствования медико-социальной экспертизы;



- развитие информационных технологий в сфере здравоохранения;
- взаимодействие медицинского и пациентского сообществ.

Данные темы были сквозными для всех обсуждений. Так же, каждой из них было посвящено специализированное заседание.

Одной из важных точек общественно — профессиональной дискуссии стал Круглый стол: «Проблемы этики и деонтологии в здравоохранении. Роль пациентских организаций в реализации общественного контроля и независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями».

Обсуждение было проведено под председательством — Академика РАН, профессора, д.м.н., Заведующего кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова А.Г. Чучалина.

На круглом столе были обсуждены вопросы независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями, этических принципов и поведения, инструментов разрешения конфликтов, роли общественных организаций.

По мнению ВСП, недовольство пациентов во многом объясняется тем, что сегодня врачи не знают, как подойти к больному, как с ним обращаться. Из программ медицинских вузов исчезла учебная дисциплина «Этика и деонтология», которая воспитывала у студентов понимание медицинской морали, врачебной этики, профессионального отношения к пациенту.

Отдельной темой стала проблема качества оказания медицинской помощи. Отладка работы системы независимой оценки качества оказания медицинской помощи проводится уже пять лет совместно с Минздравом России и ВСП. Независимой оценке подлежат более 12,5 тысяч медицинских организаций по всей стране. Законодательство прописывает ответственность руководителей за неприятие мер по устранению выявленных недостатков, а результаты независимой оценки учитываются при оценке работы и руководителей медицинских организаций и руководителей органов власти и субъектов России. Основной критерий оценки — доступность информации о медицинской организации. Однако, несмотря на четкое указание в приказе № 956Н, какая именно информация должна быть представлена на сайтах учреждений, требования Минздрава до сих пор плохо реализованы на местах

Первые три года существования независимой оценки, выявили недочеты, допущенные при формировании системы. 24 ноября 2017 года Государственная Дума приняла закон о совершенствовании независимой оценки. В соответствии с законом, незави-

мая оценка остается одной из форм общественного контроля. Компетентность медицинских работников из критериев оценки исключена, остались только доброжелательность и вежливость. Такой важный показатель, как время ожидания медицинских услуг, теперь отнесен к комфортности предоставления медицинских услуг. Удовлетворенность оказанием услуг остается в критериях, и добавлен пункт «доступность медицинских услуг для инвалидов».

Представитель Минздрава обратила внимание на новую задачу, встающую перед Всероссийским союзом пациентов. Общественные советы по проведению независимой оценки теперь будут формироваться общественными палатами РФ и регионов из числа представителей общественных организаций. В этой связи общественным организациям необходимо проявить высокую активность и принять участие в формировании таких советов в регионах.

Одна из самых непростых тем, затронутых на круглом столе Конгресса, — разрешение конфликтов, возникающих при оказании медицинской помощи. По информации руководителя Центра медиации и общественного взаимодействия РГСУ А.Н. Островского, с 2011 года в России существует один из самых нереализованных законов — о досудебном урегулировании конфликтов с участием посредника. Посредник должен быть нейтральным, независимым, его выбирают стороны. Медиация — это и есть посредничество. Сейчас проект по медиации реализует Национальная Медицинская Палата — это профессиональное объединение врачей, созданное для защиты профессиональных интересов врачей, а медиатор в любом случае должен быть нейтральным. Может ли быть медиатором представитель пациентской организации — это надо обсуждать, но медиатором может быть член общественного совета при органах исполнительной власти.

Представители пациентского сообщества обращают внимание на то, что до недавнего времени врач полностью руководил лечением, сегодня же все более говорится о роли самого пациента в своей судьбе. Когда пациент приходит к врачу, прежде всего, ему нужна информация, которая идет не только от врача к пациенту, но и от пациента к врачу. Врач сообщает, каким образом будет производиться лечение, а пациент вправе участвовать в выборе препаратов, или клинических исследований, вправе полностью отказаться от лечения. В данном случае, роль пациента поднимается достаточно высоко. Но у пациента есть не только право обсуждать лечение с врачом и принимать решение, но и должна быть ответственность за свое здоровье, за принятое решение. Пациент также ждет облегчения своего состояния, он обращается к врачу с надеждой, что ему помогут, с надеждой на понимание и внимание от врача.

Все тематические обсуждения (8 круглых столов) получили высокие оценки участников Конгресса — от 4 до 4,9 баллов по 5-бальной шкале (данные получены по результатам анкетного опроса 90 участников конгресса, проведенного в третий день конгресса 1 декабря 2017 г.)

Здесь необходимо помнить о специфике участников конгресса. Пациентов по объективным причинам, в первую очередь, волнуют наиболее остро стоящие для них вопросы доступности и качества медицинской помощи, доступности льготного лекарственного обеспечения и статуса инвалида.

На этом фоне специализированный круглый стол, посвященный вопросам медицинской этики и деонтологии занял место в середине списка наиболее востребованных тем.

Таким образом, темы медицинской этики и деонтологии оцениваются представителями пациентского сообщества, как весьма важные. По значимости они следуют за вопросами физического выживания и сохранения здоровья, чуть обгоняя более далекие для граждан вопросы организации работы системы здравоохранения.

Второй и третий дни VIII Всероссийского конгресса пациентов были посвящены тренингу представителей общественных советов при органах управления здравоохранением и общественных организаций пациентов.

Основной задачей тренинга была организация обмена опытом: содействие НКО и советам в самоорганизации, в развитии отношений взаимопонимания и сотрудничества с внешними партнерами.

Разработчиками была определена концепция, при которой пространство тренинга очерчивается профессиональными тренерами, а содержательно оно наполняется внутренними экспертами Всероссийского союза пациентов.

Для этого разработка и организация тренинга, контроль за соблюдением технологических требований к процессу, решение специальных коммуникативных задач было поручено специализированной организации — Центру гуманитарных технологий и исследований «Социальная Механика». А формирование у участников общего видения ситуации, достижение внутренних договоренностей, проведение тематических занятий взяли на себя эксперты ВСП.



Диаграмма 1. Оценка участниками Конгресса важности круглых столов



Диаграмма 2. Оценка участниками Конгресса важности сессий тренинга

На этапе подготовке пациентскими НКО были предложены более 30 тем мастер классов, из которых для представления на Конгрессе были отобраны 11.

Наиболее важными для участников стали сессии, посвященные немедицинской реабилитации, работе с МСЭ, юридическому сопровождению пациента, письменной коммуникации с органами власти при защите прав пациентов, управлению проектами.

Необходимо отметить, что, в соответствии с запросом пациентских организаций красной нитью через тренинговые сессии проходила тема коммуникации пациента с внешними партнерами, установления с ними отношений взаимопонимания и взаимодействия.

Организованное пациентское сообщество готово к активным и конструктивным действиям, готово к сотрудничеству и взаимодействию. Будучи погруженными в проблематику и мотивированными на решение проблем, пациенты понимают, что основные ресурсы решения их вопросов находятся в руках контрагентов — органов власти, профессиональных сообществ, бизнеса. Поэтому пациенты заинтересованы в том, чтобы понять по каким правилам «играют» их партнеры, на каком языке говорят и посредством каких каналов взаимодействуют. А наиболее развитые пациентские структуры ориентируются на создание переговорных межсекторных площадок, где такая коммуникация могла бы осуществляться.

Непосредственные итоги VIII Всероссийского конгресса пациентов подводит Резолюция. В части повышения качества и доступности медицинской помощи, этики и деонтологии Резолюция в частности рекомендует:

- Минздраву России — ввести кодекс профессиональной этики как основу взаимоотношения врача и пациента, врача в обществе и врача в медицинском сообществе.
- Министерству образования России, Минздраву России — повысить качество подготовки медицинского персонала в вопросах этики и деонтологии в системе основного и дополнительного профессионального образования, вернуть курс этики и деонтологии в систему высшего медицинского образования;
- Органам государственной власти субъектов Российской Федерации — способствовать проведению Школ пациентов;
- Минздраву России — разработать методические рекомендации по работе ЛПУ с обращениями па-

циентов и решению конфликтных ситуаций, включить оценку работы по профилактике конфликтных ситуаций в систему оценки деятельности ЛПУ.

### Заключение

Функционирование системы здравоохранения — один из показателей развития государственных и общественных структур и качества их взаимодействия. Система здравоохранения нуждается в вовлечении общественных ресурсов для решения наиболее значимых вопросов. В том числе вопросов подготовки кадров, установления взаимоотношений и конструктивного взаимодействия между медицинскими работниками, пациентами, управляющими и общественными структурами. Для выстраивания взаимоотношений необходим диалог. Инициаторами такого диалога должны становиться эксперты и организации из различных социальных секторов - государственного, профессионального, общественного - готовые представлять позиции своих групп, готовые слушать собеседников, осознающие необходимость стратегического развития системы здравоохранения на принципах пациент-ориентированности, эффективности, открытого и конструктивного многостороннего взаимодействия. Реализовываться такой диалог должен на открытых общественно-профессионально-государственных переговорных площадках. Взаимодействие, выстраиваемое по итогам диалога, должно предусматривать возможность удовлетворения сторонами своих интересов, и реализации профессиональных, гражданских, личностных потребностей в созидательной деятельности.

Одной из таких площадок является VIII Всероссийский конгресс пациентов, организуемый Всероссийским союзом пациентов при поддержке партнеров из различных социальных секторов.

### Список литературы

1. Власов Я.В., Жулёв Ю.А., Чураков М.В. Создание общероссийской системы общественного контроля в сфере здравоохранения. Сборник методических и информационных материалов. М., 2014. 148 с.
2. Власов Я.В., Синеок Е.В. Проблема законотворчества в регуляции обращения лекарственных средств в Российской Федерации. *Медицинская этика* 2015; (1): 35-45.
3. Власов Я.В., Каменева А.И. Анализ деятельности общественных советов по защите прав пациентов при территориальных органах федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения в 2015 году. *Вестник Росздравнадзора* 2016; (5): 168-175.

**ETHICS AND DEONTOLOGY AMONG THE MOST IMPORTANT TOPICS FOR THE PATIENT COMMUNITY TO DISCUSS WITHIN THE FRAMEWORK OF THE VIII ALL-RUSSIAN CONGRESS OF PATIENTS**

***Vlasov Ya.V.<sup>1</sup>, Churakov M.V.<sup>2</sup>, Zhulev Yu.A.<sup>3</sup>, Myasnikova I.V.<sup>3</sup>***

1 – Samara State Medical University  
Samara, Russia

2 – Center for Humanitarian Technology and Research  
Samara, Russia

3 – All-Russian Patients' Union

**Corresponding author:** *Vlasov Yan*; e-mail: sams99@inbox.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interests.

**Received:** 22.01.2018.

The All-Russian Congress of Patients is one of the biggest annual public-government events in healthcare. The Congress organizes a dialogue between top authorities, representatives of the patient movement and professional communities on current issues in healthcare development. The congress is the site to design technologies for the patient movement and public participation in healthcare. There are voluntary organizations and public councils exchanging experiences, get trained, find solutions together. The congress sums up the results of public participation in healthcare for the past year and sets tasks for the period to come. Its recommendations are taken into account in the activities of the relevant federal agencies. One of the key themes of the VIII All-Russian Congress of Patients was medical ethics and deontology.

**Keywords:** ethics, deontology, patient, authorities, physician, healthcare structure, public councils, voluntary organizations.



# Этические принципы деятельности врача

**Виноградов А.Ф.** д.м.н., профессор, Засл. врач России, Почётный работник высшей школы России, Засл. деятель науки России

Тверской государственный медицинский университет Минздрава России  
Тверь

Автор для корреспонденции. *Виноградов Анатолий Федорович*

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 22.01.2018.

*Статья посвящена вопросам медицинской этики в практической деятельности врача. Автор анализирует моральные и законодательные аспекты врачебной этики.*

**Ключевые слова:** *врачебная этика, нравственные принципы, гуманизм, прагматизм, деятельность врача.*

Особое место в деятельности врача занимает врачебная этика, т.е. наука о роли нравственных начал в деятельности медиков, об их высокогуманном отношении к больному как о необходимом условии успешного лечения и укрепления здоровья.

Врачебная этика есть отражение борьбы гуманизма и прагматизма, ибо смысл жизни — в гуманизации сущего (его очеловечивании), именно поэтому на знамени гуманистов начертано: «что я могу дать людям?». На знамени прагматиков: «что я могу взять у людей?».

Гуманизм	Прагматизм
добро	зло, насилие
коллективизм	эгоизм, эгоцентризм, индивидуализм
альтруизм, бескорыстие	меркантильность, корыстолюбие
любовь (духовный компонент)	секс (физиологический компонент)

Это борьба гуманного (человеческого) и анимального (животного) представлена условно на схеме:

Человек — биосоциальное существо, это сопряжение гуманного и анимального, позволяющее ему выживать и продолжать род. Человечество еще очень молодо, в нем еще сильны животные инстинкты, хотя и подавляемые духовной сферой, контролируемые сознанием.

Поэтому абсолютный гуманизм — это нелепость в слегка очеловеченном животном мире. Представьте себе абсолютную доброту: человек все отдал людям (чужим, незнакомым) и умер от голода. Добро доведенное до абсурда.

С другой стороны — самый яркий прагматик, эгоист и стяжатель, насилием и подлостью сколотивший свое состояние, мечтает и желает, чтобы все окружающие считали его добрым и человечным. Для этого он жертвует часть награбленного на общественные нужды, использует средства массовой информации для рекламы его мнимых добродетелей, т.е. активно перекрашивается в гуманиста.

Именно поэтому будущее за гуманизмом, гуманизм победит, т.к. смысл жизни каждого человека в гуманизации сущего, в очеловечивании окружающего мира, и на этом поприще врачам уготовлена особая роль.

Врачи, по определению, хранители человечества, оберегатели его от соматических и духовных напастей, формирователи физического, психического, репродуктивного и психо-социального здоровья, хранители лучших гуманистических традиций.

Прагматизм далеко не безобиден, ибо в его арсенале есть различное оружие, различные методы воздействия на отдельного человека и целые народы во имя своих целей, нередко ничего общего не имеющие с целями homo sapiens- человека разумного.

Каноны врачебной этики включают 10 основных позиций:

- 1) право на здоровье;
- 2) право на жизнь;
- 3) право на эксперимент;
- 4) право на ошибку;
- 5) заслон технократизму;
- 6) право на самопожертвование;
- 7) врачебная тайна;
- 8) несовместимость врача и пыток;
- 9) ятрогения;
- 10) этические проблемы современных медицинских технологий.

1. Право на здоровье является фундаментальным правом человека, закрепленным резолюцией XXVIII сессии Всемирной Ассамблеи здоровья ВОЗ. Конечной целью Всемирной Организации Здравоохранения является достижение всеми народами максимально высокого уровня здоровья. Право на здоровье, как неотъемлемое право любого человека (даже преступника) закреплено Конституцией многих стран, в том числе и России.

Статья 5 Закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» говорит о недопустимости дискриминации граждан при оказании медицинской помощи по какому-либо признаку. Согласно этой статье, «Государство обеспечивает гражданам охрану здоровья независимо от пола, расы, возраста, национальности, языка, наличия заболеваний, состояний, происхождения, имущественного и должностного положения, места жительства, отношения к религии, убеждений, принадлежности к общественным объединениям и от других обстоятельств».

В «Кодексе врачебной этики Российской Федерации» также содержится требование отказа от дискриминации. Согласно Кодексу, «как в мирное, так и в военное время врач должен оказывать медицинскую помощь любому в ней нуждающемуся независимо от возраста, пола, расы, национальности, вероисповедания, социального положения, политических взглядов, гражданства и других немедицинских факторов, включая материальное положение».

2. Право на жизнь означает только одно: врач не имеет права распоряжаться жизнью больного, способствуя активно или пассивно ее угасанию. Одной из широко обсуждаемых в современном обществе проблем является допустимость эвтаназии.

Эвтаназией — от греческого слова «eu» (хорошо) и «Thanatos» (смерть) — принято называть приближение смерти больного по его просьбе какими-либо действиями или средствами, в том числе прекращением искусственных мер по поддержанию жизни. Термин «эвтаназия» ввел английский философ Фрэнсис Бэкон (1561-1626) для обозначения легкой безболезненной смерти. Эвтаназия запрещена законодательно в большинстве государств, в том числе в России, однако во всем мире есть много ее сторонников.

Врач и эвтаназия, под которой понимают добровольный уход из жизни с помощью яда или иного средства, несовместимы. В клятве Гиппократова и клятве российского врача есть строчки прямо указывающие на недопустимость эвтаназии.

Тяжелый больной — это трагедия семьи, ее мучение, но эвтаназия не выход, это убийство! И с врачом, допустившим эвтаназию, необходимо поступать как с убийцей. Врач воспитан всей системой медици-

ны дарить и оберегать жизнь! И помнить о праве на жизнь он обязан постоянно.

К эвтаназии врача могут склонять не только измененные родственники, но и сами пациенты; не редко призывы к эвтаназии возникают в богатых семьях, где смерть человека может обогатить весь родственный Клан, и в этом случае в дело может идти подкуп врача, единственным щитом которого может выступить только его совесть и клятва.

Эвтаназию порождает прагматизм, о котором надо помнить. Убить беспомощного в животном мире или в племенах, стоящих на низших ступенях развития — это обычное явление; так выгодно, так спокойнее и сытнее (его и съесть можно, и об этом должен знать и помнить врач).

3. Право на эксперимент. Достижение высокого уровня здоровья требует постоянного внедрения современных технологий в диагностику и лечение.

Несмотря на предварительные испытания (на животных и добровольцах), применение новых способов диагностики и лечения напоминает эксперимент. Даже известные препараты могут дать побочный эффект (осложнение), а новые — тем более. Поэтому врач имеет право на эксперимент в рамках инструктивного материала. В то же время, аморальным является эксперимент без согласия человека, особенно насильственный эксперимент, что преследуется законом.

Преступными признаны опыты на людях в фашистских и японских концлагерях (операции не нуждающимся в них, заражение пленными особо опасными инфекциями, испытания на пленными боевых отравляющих веществ), распыление ядовитых дефолиантов над джунглями Вьетнама.

Очень часто эксперимент — это результат малого знания и, следовательно, чреват ошибками. Все клинические исследования на людях должны проводиться в рамках Хельсинкской Декларации и принципов GCP (good clinical practice).

4. Право на ошибку врача закреплено медицинским сообществом как признание несовершенства медицины; это дань несовершенству медицинских знаний и торопливости при внедрении новых технологий; тем более, что врач при неполном знании несет полную ответственность за пациента. Врач невиновен, если он все выполнял по инструкции, по предписанному протоколу.

5. Заслон технократизму. К ошибкам часто приводит чрезмерное увлечение технической стороной обследования или технократизм, то есть преклонение врача перед «господином анализом».

Молодой врач, нередко не собрав анамнез, пренебрегая осмотром и оценкой клинико-анамнестических данных сразу направляет его на лабораторные,

инструментальные и иные технические исследования, что непрофессионально, а в настоящее время ... ещё и дорого!

С другой стороны, весь спектр исследований делают люди, которые могут ошибаться; то есть в технократизме уже заложены две мины замедленного действия, которые провоцируют принятие неверного решения.

Мы говорим: «нет технократизму» как подходу, но «да здравствует современная техника и современные технологии», умело используемые как дополнение к клиническим методам обследования.

6. Право на самопожертвование. Как бы во «искупление» прав на эксперимент и ошибку, врачу дается святое право на самопожертвование, что означает самоотверженность при спасении жизни больного, подвижничество, приоритет интересов больного над личными интересами врача.

И без самопожертвования — нет личности врача. Доктору Гаазу принадлежат такие вечные истины как «Самый верный путь к счастью не в желании быть счастливым, а в том, чтобы других делать счастливыми...» «Торопись делать добро...». Весь мир обошло изречение Ван Тьюльпа «Светя другим — сгораю».

Проходят века, а принцип высокогуманного отношения к больному остается и без него немислима медицина и настоящее врачевание.

Вся жизнь Гиппократ и Авиценны представляется как подвиг, как эталон самоотверженности. Швейцер всю свою жизнь посвятил африканским народам, в борьбе с опасными и особо опасными заболеваниями, в том числе с проказой. Пастер испытал на себе вакцину от бешенства. И такие подвиги не единичны.

Профессор биолог В.И. Маховко испытала на себе состояние клинической смерти, а проф. Э.В. Ермольева почти все антибактериальные препараты, которые она создала, синтезировала, испытала на себе.

Ежедневный подвиг тысяч врачей — это донорство в экстренных случаях, ибо когда возникал дефицит крови, особенно в хирургической практике, первыми готовы были сдать кровь врачи и медсестры тех больниц, где шли операции. Постоянная готовность к донорству медицинских работников, начиная со студенческой скамьи, является благороднейшим проявлением самоотверженности, причем медик отдает часть себя для спасения жизни (самоотдача, самоотверженность).

7. Врачебная тайна. Врачи, жертвуя собой, оберегают жизнь больного и его здоровье, оберегают душевный покой и обязаны хранить в тайне все, что связано с анамнезом жизни и болезни в аспекте не только интимных сторон, но и всех аспектов самого заболевания, быта, взаимоотношений в семье, трудовой деятельности пациента.

Врачебная тайна — это святое, это не прихоть, а суровая необходимость, охраняемая законом; разглашающий ее подвергается судебному преследованию. Известны случаи суицидальных попыток при разглашении сведений о больном, т.е. при прямом нарушении врачебной тайны.

Исключением может быть ряд ситуаций, когда разглашение допустимо и обязательно, ибо сокрытие информации, например, об особо опасных инфекциях может серьезно угрожать обществу, вызывать эпидемии и гибель ни в чем не повинных людей, что также может быть наказуемым.

Сохранение врачебной тайны — один из основных принципов медицинской этики.

8. Несовместимость врача и пыток. Врач и пытка несовместимы. Врач не имеет право участвовать в пытках как физических, так и моральных, независимо от административных решений. Участие в пытках карается судебным преследованием, лишением диплома и всеобщим презрением.

Эта позиция актуальна и сегодня, т.к. подобные деяния имеют место в криминальной среде и иногда в силовых структурах, что порой становится достоянием гласности.

Преступно для медицинского сообщества и сокрытие информации о конкретных медицинских работниках, принимавших участие в пытках.

9. Ятрогения. Врач сам может послужить источником опасности для пациента, вызвав привитие идеи болезни здоровому или преувеличив тяжесть состояния больному. Преступно, если он это делает сознательно, в целях личной выгоды.

К ятрогении относятся и некомпетентные выступления отдельных врачей в средствах массовой информации и даже научных журналах, поддерживающие самолечение и знахарство.

Чаще всего встречается преувеличение тяжести состояния, когда по некомпетентному и (реже) злому умыслу больной задерживается в стационаре, и у него на фоне гипердиагностики, гиперлечения, необоснованно назначенного постельного режима может возникнуть гиподинамия, явления госпитализма и ряд побочных явлений на медикаментозную терапию.

Опасным является и необоснованные рекомендации в популярных журналах, неудачные научно-популярные беседы на телевидении, лечебные шоу. Вошли в обиход аморальные фразы типа: «Раскрутка больного на бабки». Всё это несовместимо со званием врача.

10. Этические проблемы внедрения современных технологий. Мир столкнулся с этической стороной ряда открытий.

Успехи трансплантологии породили проблемы получения доброкачественных «свежих» органов от погибших и живых доноров; а, следовательно, породили

проблему и тенденцию сокращения сроков оживления, заинтересовывая родственников высокой ценой органов, изымаемых для трансплантации.

Искусственное оплодотворение — это юридическая проблема отцовства и материнства. Не стихает полемика в отношении установления отцовства; кого считать истинной матерью при варианте суррогатного материнства? Нередко нравственные аспекты остаются в стороне по вине медицинских работников.

Успехи реанимации дали возможность продлить жизнь, в том числе и на вегетативном уровне на относительно длительный срок. И опять возникли проблемы; а сколько суток поддерживать жизнь? А можно ли ее не поддерживать, если родственники отказываются или не могут оплатить? А если родственники настаивают на прекращении лечения (особенно в связи с разделом наследства).

Развитие генной инженерии также породило ряд сложных вопросов о правомерности существенного вмешательства в генные структуры. Еще большее потрясение вызвали проблемы клонирования, к которым наше общество оказалось нравственно не готовым.

Таким образом, соблюдение врачебной этики является единственным механизмом гуманизации де-

йствий человека и особенно медицинского работника в сложных перипетиях современной жизни, культивируемого высокопоставленными чиновниками прагматизма как государственного подхода особенно в вопросах сохранения здоровья нации.

Врачебная этика пронизывает формирование здоровья человека, как активный, непрерывный поступательный, этапный и спиралеобразный процесс развертывания индивидуальной генетической программы. Она облагораживает и деятельность врача, и деятельность чиновника от медицины, и деятельность всего медицинского сообщества в условиях нарастающей прагматизации общества, и дегуманизации различных процессов, включая и непопулярные правительственные решения.

Врачебная этика — это мощная защита врачебной совести, путеводная нить в бушующем океане человеческих страстей, с другой стороны — это методологическая основа медицинской деонтологии, определяющей нравственный уровень поступков и действий медицинских работников при выполнении своих обязанностей.

## ETHICAL PRINCIPLES OF THE DOCTOR'S ACTIVITY

*Vinogradov A.F.*

Tver State Medical University  
Tver, Russia

Corresponding author: *Vinogradov Anatoly*

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interests.

Received: 22.01.2018.

The Article is devoted to the issues of medical ethics in the practical activity of the doctor. The author analyzes the moral and legislative aspects of medical ethics.

Keywords: medical ethics, moral principles, humanism, pragmatism, doctor's practice



## Экспериментальная оценка безопасности клинического применения антибактериальных средств

Гуськова Т.А. д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Заслуженный деятель науки России, ведущий научный сотрудник отдела доклинических исследований Центра трансфера фармацевтических технологий имени М.В. Дорогова

Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского  
Ярославль

Автор для корреспонденции. Гуськова Татьяна Анатольевна; e-mail: tagus@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 06.01.2018.

*Группа антибактериальных препаратов обладает рядом особенностей, которые необходимо учитывать как при проведении доклинических токсикологических исследований, так и при оценке безопасности их применения при бактериальных инфекциях в клинике. Высокая чувствительность ряда экспериментальных животных (морские свинки, хомяки, кролики), обусловленная антибактериальной активностью данной фармакологической группы, затрудняет определение органов — мишеней, патология которого используют антибактериальные препараты, практически никогда не протекает изолированно, в него вовлекаются различные органы и системы, функциональное состояние которых может оказывать существенное влияние на переносимость препаратов этой фармакологической группы.*

**Ключевые слова:** антибактериальные препараты, чувствительность экспериментальных животных, эндокринная система, функциональное состояние органа-мишени, оценка безопасности препаратов.

Группа антибактериальных препаратов обладает рядом особенностей, которые необходимо учитывать как при проведении доклинических токсикологических исследований, так и при оценке безопасности их применения в клинике. Положительным с точки зрения химиотерапевтической эффективности является способность антибактериального препарата проникать через гистогематические барьеры, поскольку инфекционный очаг может иметь различную локализацию, однако, проникая в различные органы и ткани препараты способны влиять не только на микроорганизмы, но и на ткани макроорганизма, оказывая токсическое действие.

Следует также иметь в виду, что антибактериальные препараты широкого спектра действия способны подавлять нормальную микрофлору кишечника у экспериментальных животных и человека, что может привести к расстройству всасывания, нарушению пищеварения, авитаминозу и другим нежелательным явлениям.

Анализ литературы и собственные исследования по влиянию антибактериальных препаратов на организм животных и человека выявили ряд особенностей, отличающих эту фармакологическую группу от других. Эти особенности могут оказать существенное влияние на результаты изучения токсичности анти-

бактериальных препаратов и выводы по безопасности их применения в клинике. Имеются сведения о повышенной чувствительности отдельных видов животных к антибиотикам. Сравнительное изучение токсичности тетрациклина, окситетрациклина и хлортетрациклина на хомяках золотистых показало высокую чувствительность хомяков ко всем трем препаратам [9]. Животные теряли в массе и погибали на 3—4-й день от начала применения антибиотиков. Патоморфологические нарушения были наиболее выражены в желудочно-кишечном тракте: наблюдался некроз эпителия, тяжелое поражение стромы кишки, выражающееся в отеке и набухании коллагеновых волокон и их гибели, а также в появлении в обнаженной слизистой оболочке большого количества микроорганизмов. Указанные изменения мало зависели от метода введения препаратов.

Повышенная чувствительность к тетрациклинам показана также у кроликов [4]. Картина интоксикации идентична таковой у хомяков.

Морские свинки высоко чувствительны ко многим антибактериальным препаратам. При введении морским свинкам препаратов группы тетрациклинов внутрь в дозе 10 мг/кг в день животные после 2—3 введений быстро теряли массу тела и погибали в течение 5—12 дней. Из содержимого кишечника животных выделили ки-

шечную палочку и протей, которые отсутствовали у контрольной группы морских свинок. Причиной гибели морских свинок исследователи считают изменение нормальной микрофлоры кишечника под действием антибиотика. Нормальная кишечная флора у морских свинок состоит главным образом из грамположительных микроорганизмов. Поскольку аэробные грамположительные бактерии, включая энтерококки, чувствительны к пенициллину, то нормальная кишечная флора подавляется и заменяется грамотрицательной флорой, включая *Coliform Bacillus*. В подтверждение этого механизма авторы приводят эксперименты, в которых интерперитениальная инъекция стерильной культуры *Coliform Bacillus* вызывала аналогичные симптомы интоксикации у морских свинок, а введение тетрациклина безмикробным морским свинкам не вызывало у них токсической реакции [11]. Приведенные данные, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что в феномене повышенной чувствительности к тетрациклинам решающее значение имеет нарушение антибиотиком нормального состава кишечной микрофлоры, размножение в результате этого микроорганизмов, малочувствительных к данному антибиотику, а также инвазия их в организм. Интоксикацию у хомяков и морских свинок при введении тетрациклинов авторы связывают с развитием суперинфекции, в генезе которой принимают участие, с одной стороны, изменение под влиянием антибиотиков нормальной микрофлоры кишечника, а с другой — активация функции коры надпочечников под действием тетрациклинов. Описана высокая чувствительность морских свинок к эритромицину и левомицетину. Однако повышенная чувствительность морских свинок отмечена не только к антибиотикам, но и к синтетическим антибактериальным препаратам.

Проведенное нами изучение токсичности синтетических антибактериальных препаратов: сульфаниламидов (сульфалена и сульфатона) и производных ди-N-окси хиноксалина (диоксидина и хиноксидина), показало большую чувствительность к ним морских свинок по сравнению с животными других видов.

Так, ультрапродолгованный сульфаниламидный препарат сульфален при введении в дозах 250 мг/кг и 500 мг/кг вызывал у морских свинок отставание в нарастании массы тела и частичную гибель животных в группе, в то время как крысы переносили препарат в указанных дозах более длительный срок без видимых изменений. Патоморфологическое изучение структуры внутренних органов животных показало наличие патологических изменений в кишечнике. Все отделы тонкого и толстого кишечника у морских свинок были вздуты, заполнены жидким содержимым. При микроскопическом исследовании в стенке кишки отмечался некроз эпителия и верхушек ворсинок. Посевы на селективную среду Эндо содержимого и

стенки тонкого и толстого кишечника морских свинок обнаружили наличие энтеробактерий, которые отсутствовали у интактных животных. Это дало основание предположить, что изменение микрофлоры кишечника под влиянием сульфалена является непосредственным источником интоксикации у морских свинок и обуславливает высокую чувствительность их к препарату. Аналогичные эффекты наблюдались и при изучении сульфатона.

Производные ди-N-окси хиноксалина — диоксидин и хиноксидин при введении в дозе 100 мг/кг морским свинкам вызывали у животных явления интоксикации уже после 2—3 введений препаратов, в то время как крысы, мыши и кролики переносили эти препараты в течение месяца без каких-либо признаков интоксикации. Морские свинки отказывались от пищи, теряли массу тела. После 6—7 введений у них отмечалась адинамия и снижение температуры тела до 34,8°C при 36,7°C в контрольной группе; в крови имел место лейкоцитоз.

После 5-дневного применения в дозе 100 мг/кг диоксидина внутрь или подкожно, а хиноксидина внутрь, все отделы тонкого и толстого кишечника у морских свинок вздуты, заполнены жидким содержимым. При микроскопическом исследовании в стенке кишки отмечался некроз эпителия и верхушек ворсинок. У морских свинок из всех отделов кишечника, также как и при введении сульфаниламидов, были высеяны энтеробактерии, которые отсутствовали у интактных животных, что подтвердило предположение о том, что изменение микрофлоры кишечника под влиянием диоксидина и хиноксидина приводит животных к гибели.

Таким образом, данные литературы, касающиеся антибиотиков, и результаты наших исследований синтетических антибактериальных препаратов позволяют считать, что гиперчувствительность морских свинок является характерным свойством этого вида животных по отношению к антибактериальным препаратам широкого спектра действия. Причем, этот эффект не связан с истинной токсичностью препаратов, а обусловлен именно их антибактериальной активностью.

Эту особенность следует учитывать при исследовании хронической токсичности этой группы препаратов. В частности, гиперчувствительность морских свинок может препятствовать выявлению органа-мишени, воздействие на который не связано с антибактериальной активностью.

Еще одной особенностью доклинического токсикологического изучения антибактериальных препаратов является выбор доз. При оценке безопасности любого лекарственного средства очень важным является соотношение дозы, вызывающей нарушение гомеостаза у животных с терапевтическими дозами для животных и человека.

Терапевтические дозы антибактериальных препаратов для большинства экспериментальных моделей острых бактериальных инфекций достаточно высокие, что связано со спецификой этих моделей. Это в большинстве случаев острые септические процессы, приводящие животных к гибели в первые 24—48 часов после инфицирования [6, 14]. Для получения терапевтического эффекта на таких моделях необходимы высокие дозы антибактериальных препаратов. В клинике же эффективные дозы значительно ниже. Поэтому минимальная доза для хронического токсического эксперимента обычно близкая к экспериментальной терапевтической дозе не может быть использована при изучении антибактериальных препаратов. Трудность выбора минимальной дозы обусловлена еще и тем, что величина химиотерапевтической дозы в эксперименте зависит от вида возбудителя инфекционного процесса. Особенно важен выбор доз антибактериальных препаратов для применения в педиатрии при проведении токсикологических исследований на неполовозрелых животных [5].

Планируя хронический токсикологический эксперимент, выбор минимальной дозы антибактериального препарата целесообразнее соотносить с дозой, рекомендованной для клинического изучения с учетом коэффициентов пересчета доз с человека на соответствующий вид экспериментальных животных [2]. Последующие дозы следует увеличивать до получения токсического эффекта. Кроме того, обычное применение антибактериальных препаратов в клинике составляет

10—14 дней, поэтому минимальный срок введения этой группы соединений должен быть не менее месяца. Оценка токсических эффектов антибактериальных препаратов при более длительном введении экспериментальным животным особенно важна, когда эти препараты назначаются для лечения хронических инфекций. Так в настоящее время все чаще стали использовать фторхинолоны в комплексном лечении туберкулеза легких. В настоящее время в стандарт лечения туберкулеза легких, кроме специфических противотуберкулезных препаратов, входит ежедневный прием Левофлоксацина в дозе 1000 мг, Моксифлоксацина — 400 мг. [8, 10]. Для оценки безопасности такого лечения необходимо определение токсикологического профиля каждого фторхинолона при длительном введении (6 месяцев и более), и в сочетании с противотуберкулезными препаратами [7]. В частности, необходимо оценить фотосенсибилизирующее действие таких комбинаций, поскольку фторхинолоны обладают этим видом активности.

Основная задача доклинических токсикологических исследований антибактериальных препаратов заключается в определении органов-мишеней. Так при изучении токсичности антибактериального препарата диоксидина было установлено, что органом-мишенью при его применении являются надпочечные железы. Было установлено падение содержания аскорбиновой кислоты и увеличение количества холестерина в надпочечниках (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс, получавших диоксидин в течение 1,5 месяцев (n = 5, P = 0,05)

Доза препарата (мг/кг)	Содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках (мг%)
10	406 (345,0 ÷ 467,0)
20	(267,0 ÷ 361,0)*
50	82,6 (64,6 ÷ 100,6)*
Контроль	444,7 (401,7 ÷ 487,7)

\* — Достоверное отличие от контроля.

Таблица 2

Содержание холестерина в надпочечниках крыс после 7-дневного внутрибрюшинного введения диоксидина в дозе 250 мг/кг (n = 5; P = 0,05)

Препарат	Концентрация холестерина (мг%)	
	100 мг/кг	250 мг/кг
Диоксидин	3441 (2870 ÷ 4012)*	9246 (2728 ÷ 15764)*
Контроль	2364 (1854 ÷ 2874)	56 ÷ 2886

\* — Достоверное отличие от контроля.

После 7-дневного введения диоксидина крысам в дозе 250 мг/кг, когда имело место снижение в надпочечниках аскорбиновой кислоты и увеличение холестерина, масса желез в первые дни нарастала, а затем снижалась. Таким образом, было установлено, что диоксидин в высоких дозах ингибирует синтез кортикостероидных гормонов в надпочечных железах. Этот эффект был подтвержден данными определения кортизола в крови крыс, получавших диоксидин [3].

Компенсаторные возможности организма чрезвычайно велики, так признаки функциональной недостаточности надпочечных желез у крыс проявляются только при поражении 9/10 ткани надпочечников [12]. Гистологическое исследование надпочечных желез позволяет выявить патологические изменения в их структуре [13]. Так гистологическое исследование надпочечников крыс, получавших диоксидин, показало, что на фоне снижения концентрации аскорбиновой кислоты, и повышения концентрации холестерина после 7-дневного введения диоксидина в дозе 250 мг/кг основные изменения наблюдаются в коре надпочечных желез. В сетчатой зоне коры надпочечников, в основном на границе коркового и мозгового слоев, имеют место полнокровие и кровоизлияния. При окраске суданом в корковом слое определяется значительное количество мелкокапельных липидных включений, распределенных равномерно. Морфофункциональные изменения в надпочечных железах нарастают после прекращения введения диоксидина. Так через 2 недели после окончания введения препарата масса желез продолжала снижаться. Гистологические исследования выявили сдавление сетчатой зоны, дисконформацию пучковой зоны коры, гипертрофию мозгового вещества. Клетки внутренней части пучковой зоны резко растянуты, большинство из них лишены ядер, а имеющиеся ядра расположены эксцентрично. Гистохимическое исследование показало, что клетки заполнены крупными липидными каплями, накопление которых приводит к перерастяжению клеток пучковой зоны вплоть до нарушения клеточных границ. Таким образом, обращает на себя внимание прогрессирование процесса после прекращения введения препарата в высоких дозах, на фоне чего наступает гибель экспериментальных животных.

Таким образом, патоморфологические исследования, с обязательным использованием гистологических и гистохимических методов, позволяют определить дозовую зависимость выявленной патологии и оценить степень ее обратимости. Это очень важно, поскольку применение этих методов исследования возможно только на экспериментальных животных, а полученная информация имеет огромное значение для рекомендаций по безопасному применению препарата в клинике.

Экспериментальное изучение влияния антибактериальных препаратов на организм животных не должно ограничиваться исследованиями только на здоровых животных. Инфекционный процесс никогда не протекает изолированно. Так при сепсисе утрачиваются или снижаются функции целого ряда органов: почек, надпочечников, трофическая функция центральной нервной системы. Особую роль при инфекции играют надпочечники. Хорошо известно развитие острой надпочечниковой недостаточности при менингококковой инфекции (синдром Уотерхаузена-Фридериксена), стафилококковой и стрептококковой и пневмококковой инфекциях, а так же при пищевых токсикоинфекциях, сальмонеллезе и дизентерии. Причем, в первые часы интоксикации наблюдается повышение функции коры надпочечных желез, которое затем сменяется их угнетением. Если органом-мишенью для препарата являются надпочечные железы, то необходимо оценить его безопасность при различных функциональных состояниях этой системы. На примере диоксидина нами было показано, что функциональное состояние надпочечников имеет определенное значение для проявления адреналовой токсичности препарата. Надпочечники, находящиеся в состоянии напряжения (предварительная стимуляция коры надпочечных желез крыс введением АКГГ) были более чувствительны к диоксидину и патологические процессы в них развивались значительно быстрее. Надпочечники, находящиеся в состоянии угнетения (предварительное введение крысам дексаметазона) были менее чувствительны к препарату и процессы в них развивались значительно медленнее.

Такие исследования позволяют выявить возможные нежелательные эффекты у антибактериальных препаратов и рекомендовать меры, направленные на их устранение при применении в клинике.

Одним из направлений снижения возможных нежелательных явлений антибактериальных препаратов является разработка лекарственных форм для местного применения. Так создание лекарственной формы диоксидина в виде 1%-ного раствора, который не вызывал адреналовой токсичности, но обладал высокой антибактериальной активностью в отношении штаммов потенциальных возбудителей оториноларингологических инфекций, явилось перспективным лекарственным средством для лечения инфекций данной локализации [1].

### Список литературы

1. Гуськова Т.А., Дурнев, А. Д., Рейхарт Д. В., Чернявцева А. Антимикробная активность диоксидина в отношении штаммов потенциальных возбудителей оториноларингологических инфекций. *Химико-фармацевтический журнал* 2016; 50(7): 35-39.



2. Гуськова Т.А. Оценка безопасности лекарственных средств на стадии доклинического изучения. *Химико-фармацевтический журнал* 1990; (7): 10-15.
3. Гуськова Т.А., Зеленецкая В.С. и соавт. Влияние диоксида на кортикостероидную функцию надпочечников. *Химико-фармацевтический журнал* 1983; (10): 174-176.
4. Кивман Г.Я., Чумаченко Н.В., Смольникова Н.М. Сверхчувствительность кроликов к тетрациклину. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1959; (10): 52-55.
5. Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Гуськова Т.А. Доклиническое токсикологическое изучение антимикробного препарата «Сангвиритрин» на неполовозрелых животных. *Токсикологический вестник* 2016; (1): 6-12.
6. Падейская Е.Н., Кутчак С.Н. Экспериментальный менингоэнцефалит мышей, вызванный синегнойной палочкой, как химиотерапевтическая модель. *Сборник трудов ВНИХФИ* 1976; 5: 143-152.
7. Сюбаев Р.Д., Енгальцева Г.Н., Васильев А.Н. Доклиническая оценка безопасности препаратов, содержащих комбинации известных лекарственных средств. *Токсикологический вестник* 2014; (5): 2-7.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М.-Тверь: Триада, 2014. 56 с.
9. Харитонова А.М., Джексенбаев О.Ш. О сверхчувствительности некоторых животных к тетрациклам (экспериментально-морфологические исследования). *Архив патологии* 1968.; (5): 47-51.
10. Яковлев В.П. и соавт. Моксифлоксацин. М., 2002. 137 с.
11. De Somer O., Van de Voorde H., Eyssen H. and Van Dijk. A study on Penicillin Toxicity in Guinea Pigs. *Antibiotic. a. Chemotherapy* 1955; (5): 463-469.
12. Kourounakis P., Selye H. Stress, Steroids and resistance to drugs. *Biochem. and Esp. Biol.* 1976; 12(4): 477-487.
13. Kramer M. The proof of drug effects on endocrine glands or endocrine target organs by means of toxicological investigation. *Pharm. and Ther.* 1979; 5(1-3): 287-296.
14. Kruger Ch., Freiesleben H. et al. Model of experimental cystitis in albino Wistar rats. *Chemotherapy* 1976; 2: 303-309.

## EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF SAFETY OF CLINICAL USE OF ANTIBACTERIAL DRUGS

**Guskova T.A.**

Center for Transfer of Pharmaceutical Technologies named after M.V. Dorogov,  
Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky  
Yaroslavl, Russia

**Corresponding author:** *Guskova Tatyana*; e-mail: tagus@rambler.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interests.

**Received:** 06.01.2018.

The group of antibacterial drugs has a number of features that must be taken into account both in conducting preclinical toxicological studies and in assessing the safety of their use in bacterial infections in the clinic. The high sensitivity of a number of experimental animals (guinea pigs, hamsters, rabbits), caused by the antibacterial activity of this pharmacological group, makes it difficult to determine the target organs, the pathology of which is not related to the antibacterial activity of the drugs. The infectious process, for the treatment of which antibacterial drugs are used, practically never proceeds in isolation, various organs and systems are involved in it, the functional state of which can have a significant effect on the tolerability of the drugs of this pharmacological group.

**Keywords:** antibacterial drugs, sensitivity of experimental animals, endocrine system, functional state of target organ, safety evaluation of drugs.

# «Patient`s risk» при проведении исследований биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов

<b>Ромодановский Д.П.</b> <sup>1</sup>	к.м.н., главный эксперт управления №1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств
<b>Горячев Д.В.</b> <sup>1</sup>	д.м.н., директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств
<b>Хохлов А.Л.</b> <sup>2</sup>	д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии с курсом ИПДО
<b>Мирошников А.Е.</b> <sup>2</sup>	к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии с курсом ИПДО
<b>Шитова А.М.</b> <sup>3</sup>	к.ф.-м.н., научный сотрудник кафедры теоретической физики
<b>Еременко Н.Н.</b> <sup>1</sup>	к.м.н., главный эксперт управления №1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств

1 — ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России  
127051, Москва, Петровский бульвар, д.8, стр. 2

2 — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России  
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

3 — ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»  
150000, Ярославль, ул. Советская, д. 10.

Автор для корреспонденции. Ромодановский Дмитрий Павлович; e-mail: Romodanovsky@expmed.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.01.2018.

*Исследование биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов является сложной задачей и требует значительного размера выборки по сравнению с исследованиями препаратов с невысокой вариабельностью фармакокинетических параметров. Для возможности снижения размера выборки разработаны специальные подходы к оценке биоэквивалентности таких лекарственных препаратов. В то же время использование данных подходов может привести к увеличению ошибки I рода или, другими словами, к увеличению риска потребителей. В статье представлено определение высоковариабельного препарата, описаны существующие в настоящее время регуляторные рекомендации и подходы к изучению биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов. Представлен обзор работ, посвященных инфляции ошибки I рода в исследованиях биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов. Даны рекомендации по практическому применению методов коррекции инфляции ошибки I рода.*

**Ключевые слова:** исследования биоэквивалентности; биоэквивалентность; высоковариабельные препараты; риск потребителей; инфляция ошибки I рода.

## Введение

Согласно Конституции России, обязанностью государства применительно к лекарственным препаратам являются:

1) охрана здоровья человека от некачественных, небезопасных и (или) неэффективных лекарственных препаратов;

2) предоставление возможности применять качественные, безопасные и эффективные лекарственные препараты для оказания медицинской помощи, а также в целях укрепления здоровья человека и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия [1].

В связи с этим одной из основных задач здравоохранения является надлежащее регулирование обра-

щения лекарственных препаратов. Учитывая, что рынок лекарств в России представлен по большей части воспроизведенными лекарственными препаратами и их доля продолжает расти, перед контролирующими органами стоит важная задача по оценке качества и отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения воспроизведенных лекарственных средств.

Ключевым инструментом оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску их применения, согласно национальному законодательству (Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» в действующей редакции [7—9]), является исследование биоэквивалентности. Как и в любом другом клиническом исследовании, в исследованиях биоэквивалентности необ-

димо предусмотреть риски производителя и потребителя, который в дальнейшем будет получать исследуемый препарат.

В случае лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном или высокой вариабельностью параметров фармакокинетики эти риски значительно превышают риски для других лекарственных препаратов.

В нашей работе мы осветим проблему увеличения риска потребителей в случае исследований биоэквивалентности лекарственных средств с высокой вариабельностью параметров фармакокинетики и возможные способы их сохранения на допустимом уровне.

### Риск потребителя — взгляд со стороны статистики

Риск потребителя (*patient's risk, consumer's risk, user's risk*) в сравнительных клинических исследованиях — это риск, выраженный в вероятности найти различие, когда его нет или доказать эквивалентность, когда ее нет, т.е. это риск получения ложноположительного результата исследования. Другими словами, задачей исследования является доказать наличие сравнимого эффекта по конечным точкам между сравниваемыми препаратами.

Такие исследования требуют значительных затрат и увеличивают время, требуемое для выхода на рынок воспроизведенных препаратов. В связи с этим между разработчиками и регуляторами был найден «компромисс» — исследование биоэквивалентности, который позволяет вывести на рынок воспроизведенный препарат, эквивалентный референтному препарату в предустановленных допустимых границах признания, значительно быстрее и экономичнее, чем при проведении традиционных сравнительных исследований. Таким образом, исследования биоэквивалентности служат «инструментом» для доказательства эквивалентности воспроизведенного и референтного препаратов. Поэтому в исследованиях биоэквивалентности в отличие от традиционных исследований эквивалентности, риск потребителя — это вероятность не найти различие, когда оно есть, т.е. получить ложноотрицательный результат.

Согласно общепринятой терминологии риск потребителя это ошибка I рода ( $\alpha$ ) или вероятность отвергнуть нулевую гипотезу при применении статистического критерия [6].

Ошибка I рода ( $\alpha$ ) в рамках исследований биоэквивалентности связана с выходом на рынок некачественного препарата и жестко закреплена на уровне не более 5%.

Также в статистике выделяют ошибку II рода ( $\beta$ ), которая связана с риском производителя — не выход на рынок эквивалентного препарата. Величина  $(1-\beta)$  называется мощностью исследования и обычно устанавливается на уровне 80% ( $\beta$  не более 20%).

Между статистической гипотезой и ошибками I и II рода имеется определенная взаимосвязь (табл. 1).

В начале 80-х годов прошлого века биоэквивалентность считалась доказанной в случае отсутствия различий между средними: вывод формулировался на основании значений F по результатам дисперсионного анализа. Хаук (Hauck) и Андерсон (Anderson) [15] показали, что указанный метод является некорректным по отношению к доказательству эквивалентности. Было предложено тестировать следующие статистические гипотезы:

$$H_0: \mu_T - \mu_R \leq Q_1 \text{ или } \mu_T - \mu_R \geq Q_2,$$

где  $Q_1$  и  $Q_2$  — нижняя и верхняя принятые допустимые границы биоэквивалентности, а  $\mu_T$  и  $\mu_R$  — генеральные средние показателя для тестируемого препарата и препарата сравнения соответственно.

Альтернативная гипотеза при этом имела вид:

$H_A: Q_1 \leq \mu_T - \mu_R \leq Q_2$  (т.е. препараты биоэквивалентны).

В 1987 году Шуирманн (Schuirmann) [26] показал, что доказательство биоэквивалентности может опираться на процедуру двух односторонних t-тестов так, что статистическая гипотеза разбивается на две односторонние гипотезы:

$$H_{01}: \mu_T - \mu_R \leq Q_1 \quad H_{02}: \mu_T - \mu_R \geq Q_2$$

$$H_{11}: \mu_T - \mu_R > Q_1 \quad H_{12}: \mu_T - \mu_R < Q_2.$$

Указанная процедура получила название TOST (Two One-Sided Tests Procedure) и стала золотым стандартом в исследованиях биоэквивалентности. Процедура TOST может быть сформулирована в терминах доверительных интервалов. Препараты считаются биоэквивалентными, если  $(1-2\alpha)$  — доверительный интервал для  $\mu_T - \mu_R$  полностью находится внутри установленных пределов  $[Q_1; Q_2]$ .

Оценка биоэквивалентности осуществляется в предположении, что основные фармакокинетичес-

Таблица 1

Ошибки I и II рода в исследованиях биоэквивалентности

	Нулевая гипотеза отклонена	Нулевая гипотеза не отклонена
Препараты биоэквивалентны	Верно	Ошибка II рода ( $\beta$ )
Препараты небиоэквивалентны	Ошибка I рода ( $\alpha$ )	Верно

кие параметры  $C_{max}$  и  $AUC$  имеют лог-нормальное распределение, поэтому расчеты производят для логарифмически преобразованных данных, после чего доверительные интервалы подвергают обратной логарифмической трансформации и сравнивают с установленными границами в исходных единицах (80,00—125,00%).

**Высоковариабельные лекарственные препараты**

С регуляторной точки зрения среди множества лекарственных средств выделяют отдельную группу, которая характеризуется высокой вариабельностью таких фармакокинетических параметров, как  $C_{max}$  и  $AUC$ . Такие лекарства называют лекарственными препаратами с высоковариабельными фармакокинетическими параметрами (или высоковариабельными) [3, 4].

Согласно наиболее часто используемому определению, высоковариабельные лекарственные препараты — это препараты, у которых коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности ( $CV_{intra}$ ) по крайней мере одного из 2 основных параметров биоэквивалентности ( $C_{max}$  и  $AUC$ ) составляет  $\geq 30\%$ . Другими словами, это препараты, чья скорость и степень всасывания демонстрируют высокую вариабельность у одного и того же субъекта при приеме лекарственного препарата в одинаковой дозировке [3, 4].

Вариабельность может быть обусловлена многими факторами, которые включают физиологические и патофизиологические различия абсорбции, постабсорбционное распределение, факторы, ассоциированные со свойствами фармацевтической субстанции (*HVD* — *Highly Variable Drugs*), и факторы, ассоциированные с готовой лекарственной формой (*HVDP* — *Highly Variable Drug Products*).

В целом факторы, влияющие на вариабельность в исследованиях биоэквивалентности, можно разделить на 2 группы: контролируемые и неконтролируемые (табл. 2) [3, 4].

Влияние контролируемых факторов можно исключить надлежащим проведением исследования биоэквивалентности и/или надлежащей разработкой готового лекарственного препарата. Исключить влияние неконтролируемых факторов не представляется возможным, именно они и являются основной причиной отнесения лекарственных препаратов к высоковариабельным.

Таким образом, высоковариабельные лекарственные препараты — это лекарственные препараты с неустранимой высокой вариабельностью фармакокинетических параметров.

**Риск потребителя для высоковариабельных препаратов**

С учетом высокой вариабельности фармакокинетических параметров в исследованиях биоэквивалентности с традиционным дизайном, в стандартных границах признания биоэквивалентности (80,00—125,00%) с целью сохранения ошибки I рода на уровне 0,05 и мощности не менее 80%, требуется включение значительного количества добровольцев.

Проблема размера выборки становится актуальной уже для веществ с коэффициентом внутрииндивидуальной вариации выше 25%. Для препаратов с высокой вариабельностью фармакокинетических параметров вероятность вписаться в стандартные доверительные интервалы 80,00—125,00% в исследованиях с умеренным числом добровольцев становится очень низкой. Так, например, для коэффициента вариабельности 35%, точечной оценки 90% и целевой

Таблица 2

**Факторы, влияющие на вариабельность лекарственного препарата**

Неконтролируемые факторы	Контролируемые факторы
Обусловленные характеристиками субъекта: — между субъектами; — внутрисубъектные	Эффекты переноса
Обусловленные свойствами фармацевтической субстанции: — молекулярные свойства; — физико-химические свойства; — свойства твердой фазы.	Временные точки забора образцов для анализа
Взаимодействие субъект — лекарственная форма	Физиологические факторы: — опорожнение желудка; — прием пищи, жидкости и других лекарственных средств; — суточные изменения
Случайная ошибка	Различия в составе и технологии производства между исследуемым и референтным препаратами
	Качество проведения исследования биоэквивалентности



мощности 80% при стандартном подходе требуется 106 человек для простого перекрестного исследования.

Описанная проблема широко обсуждалась ещё в конце 80-х годов прошлого века. Предлагалось множество путей решений таких как, например, уменьшение уровня доверительного интервала (что неизбежно повлекло бы за собой возрастание риска для потребителя) или расширение доверительных интервалов. Простое расширение доверительных интервалов без учета особенностей внутрииндивидуальной вариабельности, в свою очередь, привело бы к существенному снижению мощности исследований, то есть возрастанию риска производителя. По этой причине было предложено расширять доверительные интервалы пропорционально вариабельности референтного препарата [11]. Концепция «one size fits all» («один размер подходит для всех») [10] сменилась концепцией «goal posts» («целевые ворота»). В дальнейшем предложенная идея получила широкое развитие [18, 25, 29, 30].

Было показано, что одно только расширение доверительных интервалов без ограничения точечной оценки может привести к тому, что будут признаны биоэквивалентными препараты, для которых отличия от референтного превысят допустимые 20%. Для коэффициента вариабельности близкого к 30%, включение дополнительного ограничения на точечную оценку не влияет на мощность исследования, тогда как для больших значений коэффициентов вариабельности точечная оценка будет иметь решающее влияние на процент успешных исследований [14].

В 2010 году были опубликованы официальные документы, в которых были подробно описаны два основных подхода, предложенные EMA и FDA [4].

### Биоэквивалентность в среднем с расширением границ признания (Average Bioequivalence with Expanding Limits, ABEL)

Данный подход является модификацией подхода биоэквивалентности в среднем (Average Bioequivalence (ABE)), рекомендуемой для высоковариабельных препаратов в руководствах European Medicines Agency (EMA), Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и в руководстве по экспертизе лекарственных средств [2, 5, 17]. Требуемый дизайн исследования — полный или неполный репликативный. Расширение границ применимо только для параметра  $C_{max}$ .

Его суть заключается в модификации базового уравнения биоэквивалентности ( $Q_1 \leq (\mu_T - \mu_R) \leq Q_2$  или  $(\mu_T - \mu_R)^2 \leq \theta^2_A$ ) путем добавления дополнительной переменной — внутрииндивидуальной вари-

абельности референтного препарата  $\sigma_{WR}$ , и регуляторной константы  $k$ .

$$(\mu_T - \mu_R)^2 / \sigma^2_{WR} \leq \theta^2_A / \sigma^2_{\theta}, \quad (1)$$

где  $\sigma_{\theta}$  и  $\sigma_W$  по сути служат для варьирования границ признания биоэквивалентности ( $\sigma_{\theta} = 0,294 \leftrightarrow (\ln 0,32+1)^{1/2}$  — константа соответствующая пограничному значению  $CV_{intra}=30\%$ ;

$\sigma_{WR}$  — оценка внутрииндивидуальной вариабельности  $C_{max}$  референтного препарата;

отношение  $\theta_A / \sigma_{\theta}$  равно  $\ln(1,25) / 0,294$  или  $0,223 / 0,294$  обозначают  $k$  ( $k = 0,76$ )).

Соответствующим образом видоизменяется и статическая гипотеза:

$$H_0: (\mu_T - \mu_R)^2 / \sigma^2_{WR} > \theta^2_A / \sigma^2_{\theta}$$

$$H_A: (\mu_T - \mu_R)^2 / \sigma^2_{WR} \leq \theta^2_A / \sigma^2_{\theta}$$

Для упрощения — при расширении границ можно пользоваться следующим уравнением:

$$|L, U| = \exp[\pm k \sigma_{WR}] \quad (2)$$

Расширение границ биоэквивалентности возможно до определенного значения, равного 69,84—143,19%, что эквивалентно коэффициенту внутрииндивидуальной вариабельности ( $CV_{intra}$ ) до 50%. При этом точечная оценка отношения геометрических средних для  $C_{max}$  должна находиться в пределах 80,00 — 125,00 %.

Аналогичный подход принят и в Канаде, но имеет свои особенности: Расширение границ биоэквивалентности возможно только для  $AUC$  до определенного значения, равного 66,70—150,00%, что эквивалентно коэффициенту внутрииндивидуальной вариабельности ( $CV_{intra}$ ) до 57,4% [33].

### Биоэквивалентность в среднем с масштабированием границ (Reference-Scaled Average Bioequivalence, RSABE)

Данный подход принят в Food Drug Administration (FDA) и очень близок с ранее описанным подходом ABEL, так как позволяет масштабировать границы признания биоэквивалентности основываясь на внутрииндивидуальной вариабельности референтного препарата  $\sigma_{WR}$ , и регуляторной константе  $Q_2 / \sigma_{\theta}$  [4]. Требуемый дизайн исследования — полный или неполный репликативный [9, 33]. Масштабирование границ применимо и для параметра  $C_{max}$  и для  $AUC$ . Подход применим для высоковариабельных препаратов [9].

Базовое уравнение аналогично уравнению (1), но незначительно видоизменяется, с учетом масштабирования:

$$(\mu_T - \mu_R)^2 - \sigma^2_{WR} \theta_S \leq 0 \quad (3)$$

где  $\theta_S = Q^2_2 / \sigma^2_0$ ;

$Q_2$  — верхняя граница доверительного интервала (для высоковариабельных значение —  $\ln(1,25)$ , т.к. базовая граница признания биоэквивалентности от которой ведется масштабирование 80,00—125,00%);

$\sigma^2_0$  — константа для высоковариабельных препаратов равная 0,25 (что соответствует  $CV \approx 25,4\%$ ).

Статистическая гипотеза при данном подходе выглядит следующим образом:

$$H_0: (\mu_T - \mu_R)^2 - \sigma^2_{WR} \theta_S > 0$$

$$H_A: (\mu_T - \mu_R)^2 - \sigma^2_{WR} \theta_S \leq 0$$

Проверка этой гипотезы заключается в том, чтобы получить  $1-\alpha$  (т.е., 95%) верхний доверительный предел для величины  $(\mu_T - \mu_R)^2 - \theta_S \times \sigma^2_{WR}$  и отклонить  $H_0$  в пользу  $H_A$ , если этот доверительный предел окажется меньше или равен нулю. Способом получения верхнего доверительного предела является аппроксимация I по Хоу (Howe's approximation I) [9, 16, 33].

Для высоковариабельных препаратов такой подход применим, только если вариабельность референтного препарата ( $\sigma^2_{WR}$ ) будет выше 0,294 (что соответствует  $CV \approx 30,0\%$ ).

### Инфляция ошибки I рода

Ещё до появления регуляторных документов, содержащих подробное описание методов ABEL и RSABE, высказывались предположения, что расширение доверительных интервалов может привести

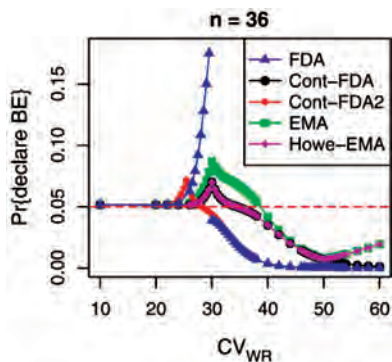


График функции зависимости вероятности ошибки I рода и коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (Munoz и соавт.). FDA — синий график функции зависимости ошибки I рода ( $Pr\{declare BE\}$ ) от коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности ( $CV_{WR}$ ) при применении подхода FDA к оценке биоэквивалентности высоковариабельных препаратов.

EMA — зеленый график функции зависимости ошибки I рода ( $Pr\{declare BE\}$ ) от коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности ( $CV_{WR}$ ) при применении подхода EMA к оценке биоэквивалентности высоковариабельных препаратов.

Cont-FDA, Cont-FDA2, Howe-EMA — графики функции зависимости ошибки I рода ( $Pr\{declare BE\}$ ) от коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности ( $CV_{WR}$ ) для модифицированных методов оценки биоэквивалентности высоковариабельных препаратов.

к инфляции ошибки первого рода, то есть возрастанию риска для потребителя [13, 31]. При этом в публикации группы FDA [12] было отмечено, что выводы об увеличении риска потребителя, сделанные в работе [13], опираются на отличное от метода RSABE FDA определение риска потребителя.

Недавно были опубликованы новые работы, в которых было показано, что использование масштабирования доверительных интервалов может привести к инфляции ошибки первого рода [21, 23, 24, 32].

В своей работе D. Labes и H.Schutz [21] продемонстрировали инфляцию ошибки I рода при использовании подхода EMA (ABEL) для высоковариабельных препаратов. Особенно критичной по увеличению риска потребителя оказалась вариабельность на уровне  $CV_{intra}$  25—45%. Для коррекции данного эффекта авторами было предложено проведение дополнительных расчетов в завершении исследования для наблюдаемого значения  $\alpha$  и использование соответствующих доверительных интервалов. Описанная в публикации процедура итеративной коррекции  $\alpha$  опирается на следующий алгоритм [21]:

- для заданных параметров исследования (т.е. дизайна, числа добровольцев в последовательностях, наблюдаемых значений внутрииндивидуальной вариабельности референтного препарата, а также регуляторных ограничений и констант) с помощью компьютерных симуляций рассчитывается мощность на верхней границе доверительного интервала;

- если ошибка первого рода не превышает 0,05, поправки не являются необходимыми, и алгоритм останавливается;

- в противном случае численно решается уравнение, позволяющее оценить для каких значений  $\alpha$  мощность составит 0,05.

Описанный алгоритм реализует процедура scABEL.ad, имплементированная в модуль PowerTOST (начиная с версии 1.3-3) пакета статистических программ R. На основании полученного значения  $\alpha$  можно рассчитать необходимый объем выборки (однако, строго говоря, после этого потребуются новые поправки, поскольку величина  $\alpha$  в общем случае зависит и от объема выборки). Соответствующая функция для оценки скорректированного объема выборки — sampleN.scABEL.ad [21].

Альтернатива методу последовательных итеративных поправок к  $\alpha$  — предопределение в Протоколе значения  $\alpha$ , что, однако, существенно повлияет на мощность исследования, а, следовательно, потребует большего значения выборки (последнее может вызывать вопрос с позиции этики).

Инфляция ошибки I рода также была обнаружена в работе Munoz и соавт. [23] при использовании обих подходов с масштабированием границ биоэквива-

лентности (ABEL и RSABE). Как и в работе H.Schutz, D.Labes при подходе ABEL ошибка I рода превышала значение 0,05 в диапазоне  $CV_{intra}$  25—45%. При использовании подхода RSABE ошибка I рода превышала значение 0,05 в диапазоне  $CV_{intra}$  25%—30%. Причем подход RSABE приводил к невыполнимости статистического теста, если внутрисубъектная вариабельность приближалась к 30%-ному  $CV_{intra}$ , с вероятностью ошибки I рода чрезмерно превышающей 0,05 (около 0,15 и выше). В связи с этим график функции зависимости вариабельности и вероятности отклонения нулевой гипотезы, имел широкий разрыв (см. рисунок, Munoz и соавт.) [23].

Эта проблема увеличивалась с увеличением размера выборки. В случае же внутрисубъектной вариабельности более  $CV_{intra} = 50\%$ , вероятность ошибки I рода падала почти до 0 (см. рисунок, Munoz и соавт.).

Для решения проблемы инфляции ошибки I рода авторы предложили скорректировать подходы ABEL и RSABE.

1. В подходе ЕМА в алгоритм оценки добавлена оценка верхней границы с помощью метода аппроксимации по Хоу [16], предложенной в подходе RSABE, но с использованием регуляторной константы  $k_{EMA} = 0,76$ .

2. В подходе RSABE предложено изменить регуляторный критерий масштабирования на константу  $k_{EMA} = 0,76$  и использовать пороговое значение  $CV_{intra} = 30\%$ , либо сохранить критерий масштабирования на константу  $k_{FDA} = 0,893$ , и использовать пороговое значение  $CV_{intra} = 25,40\%$ .

Предлагаемые модификации для обоих регуляторных подходов (сочетание подхода ABEL и аппроксимации по Хоу и два варианта модификации констант масштабирования в подходе RSABE) уменьшают инфляцию ошибки I рода, хотя по-прежнему сохраняется риск ее инфляции для высоковариабельных средств при пограничных значениях  $CV_{intra}$  25%—30% [23].

В настоящее время дискуссии по модификациям метода масштабирования границ доверительных интервалов и их альтернативам продолжаются. В частности, был предложен и развит новый точный метод для RSABE [27, 28], анализируются преимущества и недостатки адаптивных дизайнов применительно к высоковариабельным веществам [22], предлагаются методы обобщения адаптивных дизайнов для исследований с тремя этапами и тремя последовательностями [20], а также модификации метода ЕМА с помощью введения нелинейных уравнений для границ доверительных интервалов [19].

## Заключение

Рассмотрены понятия рисков потребителя и производителя, применительно к исследованиям биоэквивалентности высоковариабельных препаратов. Отмечено, что риск потребителя увеличивается при увеличении вариабельности фармакокинетики лекарственных препаратов, наиболее высокие значения риска пациентов отмечены при пограничных значениях вариабельности ( $CV_{intra}$  25—30%). При увеличении вариабельности потребительский риск снижается, и в случае применения подхода, рекомендованного FDA, стремится к нулю. В целом, анализ публикаций показал некоторое преимущество подхода ЕМА к исследованиям биоэквивалентности высоковариабельных препаратов над подходом FDA в случае пограничной вариабельности 25—30% по контролю ошибки I рода. В случае применения метода коррекции предложенного H.Schutz, D.Labes, инфляцию ошибки I рода можно контролировать при расчете размера выборки в модуле PowerTOST пакета статистических программ R (sampleN.scABEL.ad).

## Список литературы

1. Васильев А.Н., Реутская Л.А., Байдуллаева Ш.А., Горячев Д.В., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р. Лекарственный препарат как объект регулирования. *Ремедиум* 2014; (11): 57-66.
2. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза. Available at: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/ texnreg/ deptexreg/konsultComitet/Documents/%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D0%BB%D0%B0%20%D0%91%D0%AD%D0%98%20%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%B3%2020.02.2015%20%D0%BD%D0%B0%20%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82.pdf>.
3. Ромодановский Д.П., Драницына М.А., Горячев Д.В., Ниязов Р.Р., Гавришина Е.В. Планирование дизайна и оценка результатов исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов на примере розувастатина. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2015; 78(6): 19-25.
4. Ромодановский Д.П., Еременкова Т.В., Драницына М.А., Горячев Д.В., Ниязов Р.Р., Гавришина Е.В., Меркулов В.А. Высоковариабельные лекарственные препараты — особенности исследования биоэквивалентности. *Ведомости НЦЭСМП* 2015; (4): 5-10.
5. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К, 2013.
6. Хохлов А.Л., Рыска М., Кукес В.Г. с соавт. Теоретические и практические основы проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов: монография. Под ред. А.Л. Хохлова. Москва-Ярославль-Прага: Фотолэйф, 2017. 227 с.
7. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350).
8. Федеральный закон Российской Федерации от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_172505](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_172505).
9. Федеральный закон Российской Федерации от 13 июля 2015 г. № 241-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный за-



кон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_182628](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_182628).

10. Benet L. Why highly variable drugs are safer. In: FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology meeting transcript. *US Food and Drug Administration Dockets*. Apr 14 2004.

11. Boddy A.W., Snikeris F.C., Kringle R.O. et al. An approach for widening the bioequivalence acceptance limits in the case of highly variable drugs. *Pharmaceutical Research* 1995; 12(12).

12. Davit B.M., Chen M.L., Conner D.P. et al. Implementation of a Reference-Scaled Average Bioequivalence Approach for Highly Variable Generic Drug Products by the US Food and Drug Administration, *AAPS J* 2012; 14: 915.

13. Endrenyi L., Tothfalusi L. Regulatory conditions for the determination of bioequivalence of highly variable drugs. *J Pharm Biopharmaceut Sci*. 2009; 12: 138-149.

14. Haidar S.H., Makhlof F., Schuirmann D.J. et al. Evaluation of a Scaling Approach for the Bioequivalence of Highly Variable Drugs, *The AAPS Journal* 2008; 10(3).

15. Hauck WW, Anderson S. A new statistical procedure for testing equivalence in two-group comparative bioavailability trials. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984; 12: 83-91.

16. Howe W.G., Approximate Confidence Limits on the Mean of X+Y Where X and Y are Two Tabled Independent Random Variables, *Journal of the American Statistical Association* 1974; 69(347): 789-794.

17. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf).

18. Karalis V., Symillides M., Macheras P. Comparison of the reference scaled bioequivalence semi-replicate method with other approaches: Focus on human exposure to drugs, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009; 38.

19. Karalis V., Symillides M., Macheras P. On the leveling-off properties of the new bioequivalence limits for highly variable drugs of the EMA guideline, *Eur J Pharm Sci*. 2011; 44(4): 497-505.

20. Knahl S.I.E., Lang B., Fleischer F., Kieser M. A comparison of group sequential and fixed sample size designs for bioequivalence trials with highly variable drugs. *J Clin Pharmacol*. 2018.

21. Labes D, Schutz H. Inflation of Type I Error in the Evaluation of Scaled Average Bioequivalence, and a Method for its Control. *Pharm Res*. 2017; 33(11): 2805-14.

22. Molins E., Cobo E., Ocana J. Two-stage designs versus European scaled average designs in bioequivalence studies for highly variable drugs: Which to choose? *Statistics in Medicine* 2017; 36(30): 4777-4788.

23. Munoz J, Alcaide D, Ocana J. Consumer's risk in the EMA and FDA regulatory approaches for bioequivalence in highly variable drugs. *Stat Med*. 2016; 35(12): 1933-4

24. Patterson S.D., Jones B. Viewpoint: observations on scaled average bioequivalence, *Pharm Stat*. 2012; 11(1): 1-7.

25. Schall R. A unified view of individual, population, and average bioequivalence. In: H.H. Blume and K.K. Midha (eds.), *Bio-International'92: Bioavailability, Bioequivalence, and Pharmacokinetic Studies*, Medpharm, Stuttgart, 1995. P. 91-106.

26. Schuirmann D.J. A comparison of two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the bioequivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharm* 1987; 15: 657-80.

27. Tothfalusi L., Endrenyi L. Algorithms for evaluating reference scaled average bioequivalence: Power, bias, and consumer risk, *Statistics in Medicine* 2017; 1(13).

28. Tothfalusi L., Endrenyi L. An Exact Procedure for the Evaluation of Reference-Scaled Average Bioequivalence. *The AAPS Journal* 2016; 18(2).

29. Tothfalusi L., Endrenyi L. Limits for the Scaled Average Bioequivalence of Highly Variable Drugs and Drug Products, *Pharmaceutical Research* 2003; 20(3).

30. Tothfalusi L., Endrenyi L., Midha K. et al. Evaluation of the bioequivalence of highly-variable drugs and drug products. *Pharm. Res*. 2001; 18: 728-733.

31. Willavize S.A., Morgenthien E.A. Comparison of models for average bioequivalence in replicated crossover designs. *Pharm Stat*. 2006; 5(3): 201-11.

32. Wonnann M., Fromke C., Koch A. Inflation of the type I error: investigations on regulatory recommendations for bioequivalence of highly variable drugs. *Pharm Res*. 2015; 32(1): 135-43.

33. Yu L.X., Li B.V. (eds.). *FDA Bioequivalence Standards. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series 13*; 2014.

## **PATIENT'S RISK IN STUDIES OF BIOEQUIVALENCE OF HIGHLY VARIABLE DRUGS**

**Romodanovsky D.P.<sup>1</sup>, Goryachev D.V.<sup>1</sup>, Khokhlov A.L.<sup>2</sup>, Myroshnikov A.E.<sup>2</sup>, Shitova A.M.<sup>3</sup>, Eremenko N.N.<sup>1</sup>**

1 – Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Moscow, Russia

2 – Yaroslavl State Medical University  
Yaroslavl, Russia

3 – Yaroslavl State University named after P.G. Demidov  
Yaroslavl, Russia

**Corresponding author:** Romodanovsky Dmitry; e-mail: Romodanovsky@expmed.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interests.

**Received:** 29.01.2018.

Bioequivalence studies of highly variable drugs is a difficult task and require a significant sample size in comparison with studies of drugs with low variability in pharmacokinetic parameters. To reduce the sample size, special approaches have been developed to assess the bioequivalence of such drugs. At the same time, the use of these approaches can lead to an increase in the type I error or other words to an increase in the risk of patients. The article describes the definition of a highly variable preparation, describes current regulatory recommendations and approaches to study the bioequivalence of highly variable drugs. A review of the work devoted to the inflation of type I error in studies of the bioequivalence of highly variable drugs is presented. Recommendations for the practical application of methods for correcting inflation of type I error are given.

**Keywords:** bioequivalence studies; bioequivalence; highly variable drugs; patient's risk; inflation of type I error.



# Основные ошибки в аналитической части исследований биоэквивалентности и фармакокинетики

Яичков И.И.<sup>1</sup> аспирант кафедры клинической фармакологии  
Джурко Ю.А.<sup>2</sup> к.ф.н., старший аналитик  
Шитов Л.Н.<sup>1,2</sup> к.б.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической лабораторной диагностики<sup>1</sup>;  
зав. биоаналитической лаборатории<sup>2</sup>

1 — ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России  
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

2 — ООО «Квинта-Аналитика Ярославль»  
Ярославль

Автор для корреспонденции. Яичков Илья Игоревич; e-mail: ilya\_1993\_08@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 27.01.2017.

*Рассмотрены основные ошибки и неточности, которые могут возникнуть при биоаналитических исследованиях, а именно ошибки при валидации методики и работе с нестабильными молекулами, необъективный выбор способа количественной оценки, неправильный дизайн аналитических серий.*

**Ключевые слова:** биоаналитические исследования, биоэквивалентность, фармакокинетика

## Введение

**А**нализ биологических жидкостей, полученных от добровольцев, — основной этап изучения биоэквивалентности и фармакокинетики. Полученные при этом результаты имеют колоссальное значение для подтверждения эффективности и безопасности при регистрации воспроизведенных лекарственных средств. Определение фармакокинетических параметров является обязательной частью клинических испытаний I фазы лекарственных препаратов. Вместе с тем, в практике проведения биоаналитических исследований часто встречаются следующие ошибки: систематические, в том числе и методические; случайные, неизбежные при любом измерении; промахи (грубые ошибки). При разработке методик исследователи в основном сталкиваются с рядом методологических проблем, таких как эффект матрицы, обратная конверсия метаболитов, стабилизация легкоразлагающихся веществ и т.п. Преодоление данных трудностей необходимо для получения точных результатов измерений.

## Изменения химической структуры лекарственных веществ при отборе, хранении и обработке биологических образцов

Одна из наиболее сложных аналитических задач — исследование фармакокинетики веществ, содержащих нестабильные функциональные группы, способ-

ные разрушаться на различных этапах исследования (отбор крови, отделение плазмы, хранение образцов, замораживание и размораживание образцов, выполнение аналитических процедур). Примерами таких функциональных групп могут служить сложноэфирная группа, легко подвергающаяся гидролитическому расщеплению, а также фенольный гидроксил и меркаптогруппа, подверженные окислительным процессам [6].

Для предотвращения окисления лекарственных веществ образцы биологических жидкостей необходимо стабилизировать с применением антиоксидантов. Так, для стабилизации молекулы метилдопы в плазме была использована аскорбиновая кислота [14], для стабилизации допамина — раствор натрия метабисульфита [25]. Предотвращения димеризации легкоокисляющихся тиолов можно достигнуть при помощи дериватизации. Например, при исследовании фармакокинетики активного метаболита прасугрела, R-138727, дериватизирующим агентом являлся 2-бromo-3'-метоксиацетофенон [28]. Стабилизация возможна также и без добавки антиоксиданта: пробы, содержащие 4 $\beta$ -гидроксихолестерол подвергали глубокой заморозке до температуры не выше -70°C. Разложение сложных эфиров можно предотвратить путём заморозки или добавлением ингибиторов эстераз [16, 18].

Обратная конверсия — это переход метаболитов лекарственных веществ в исходные соединения в процессе хранения биологических образцов или при выполнении

аналитических процедур. Наиболее часто данному процессу подвержены конъюгированные формы лекарственных веществ (глюкурониды, сульфаты и др.), лактоны и N-оксиды. Конъюгат микрофеноловой кислоты с глюкуроновой кислотой нестабилен [17] (рис. 1).

В работе [15] описано, что значимого разложения глюкуронида за 24 часа хранения плазмы при комнатной температуре не наблюдалось: полученные значения концентрации микрофеноловой кислоты составили 2,58% от нижнего предела количественного определения методики (LLOQ), установленного на уровне 0,5 мкг/мл. В данном случае применения специальных условий хранения и стабилизации не потребовалось. При выборе более низкого LLOQ, например, для проведения терапевтического лекарственного мониторинга может потребоваться подкисление биологической жидкости до pH 4,0—5,0 [16].

Лактон розувастатина способен гидролизоваться в розувастатин в процессе хранения (рис. 2) [19].

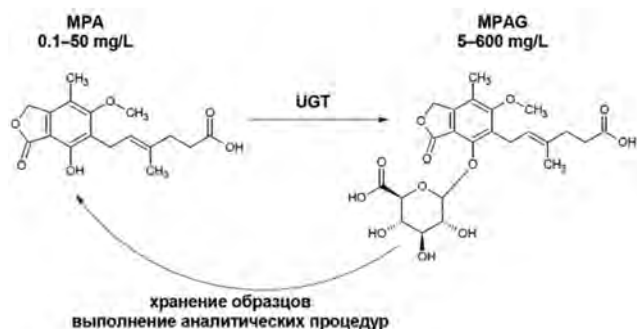


Рис. 1. Схема обратной конверсии глюкуронида (MPAG) в микрофеноловую кислоту (MPA)

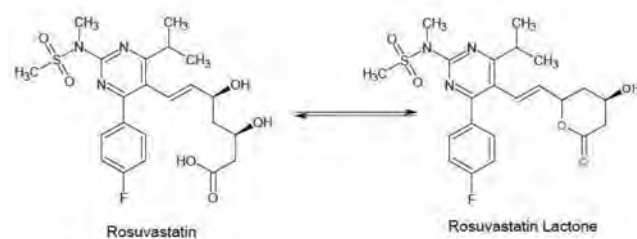


Рис. 2. Схема образования и обратной конверсии лактона розувастатина.

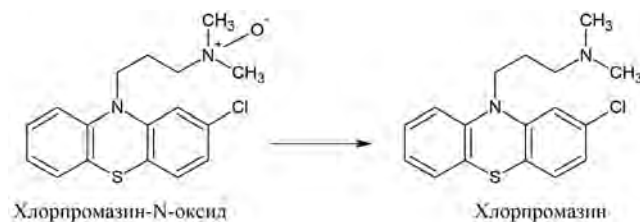


Рис. 3. Схема разложения N-оксида хлорпромазина

Для предотвращения обратной конверсии данного метаболита плазму подкисляли ацетатным буферным раствором с pH 4,5.

Для стабилизации N-оксидов препаратов фенотиазинового ряда (рис. 3) предложено использовать аскорбиновую кислоту, а для количественного определения использовать ВЭЖХ-МС/МС, оснащённый источником химической ионизации при атмосферном давлении, так как при использовании ГХ/МС наблюдается полная деградация данных метаболитов из-за жёстких условий анализа (воздействие высоких температур в испарителе после ввода пробы и в колонке в процессе хроматографического разделения).

Хранение биологических проб при исследовании относительно стабильных лекарственных препаратов осуществляется в морозильных камерах при температуре не выше  $-20^{\circ}\text{C}$ .

### Значение повторного анализа проанализированных ранее образцов

При биоаналитических исследованиях необходим повторный анализ полученных от добровольцев образцов (ISR-тест), для дополнительной оценки воспроизводимости применяемой аналитической методики, в том числе с целью исключения влияния обратной конверсии метаболитов, различного связывания лекарственных веществ с белками и, как следствие, их различной степени извлечения и соосаждения, неоднородности биологических матриц у разных добровольцев на точность количественного определения [1, 9, 11, 20]. Требования нормативной документации к проведению ISR-теста представлены в табл. 1.

Согласно Руководству по экспертизе лекарственных средств [1], при количестве отобранных проб меньше 1000, реанализу подвергается 10% проб, а при количестве больше 1000 — 5% проб. Руководство ЕМЕА [11] рекомендует анализировать дополнительно 5% образцов от количества, превышающего 1000, руководство FDA [9] — 7% образцов независимо от объёма исследования. При этом результаты измерений не менее 67% проанализированных заново проб не должны отличаться более чем на 20% от ранее полученных результатов [1,11]. Правила FDA устанавливают менее жесткие требования для высокомолекулярных соединений — расхождение не выше 30% от первоначального значения [9]. Для более объективной оценки целесообразно отбирать образцы, полученные от разных доноров [7, 20]. Таким образом, руководство ЕМЕА устанавливает более жесткие требования к проведению ISR-теста.

### Матричные эффекты при биоаналитических исследованиях и способы их устранения

При анализе биологических объектов различные компоненты матрицы могут элюироваться с хроматографической колонки одновременно с молекулами определяемого вещества и вызывать тем самым подавление или усиление ионизации и снижение прецизионности количественного определения. Согласно требованиям нормативной документации, для оценки эффекта матрицы сравнивают отклик аналита в чистом растворителе и в образцах плазмы, полученных из как минимум 6 разных источников. При этом для оценки влияния наблюдаемого эффекта матрицы на точность получаемых результатов рассчитывается коэффициент вариации нормализованного фактора матрицы по данным не менее 6 независимых измерений [1, 9, 11].

Основной вклад в выраженность матричного эффекта вносят фосфолипиды. В статье С.Ghosh и В.Chakraborty проанализировано проявление данного эффекта в зависимости от способа пробоподготовки (депротеинизации, жидкостно-жидкостной и твёрдофазной экстракции), особенностей хроматографического процесса (ВЭЖХ или УЭЖХ, состав подвижной фазы) и детектирования (способ ионизации и выbranная полярность) [8].

Выбор антикоагулянта также может повлиять на проявление матричного эффекта. В статье J. Smeraglia с соавторами приведено сравнение двух антикоагулянтов ЭДТА и гепарината лития: коэффициент вариации при измерении концентраций аналита

в первом случае составил 8,11%, во втором случае — 24,5%, что не укладывается в критерии приемлемости [23].

При масс-спектрометрическом детектировании с использованием электрораспыления (ESI) подавление ионизации возникает значительно чаще, чем при использовании химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) [5]. Это может быть связано с тем, что эндогенные вещества, скапливаясь на поверхности капли и увеличивая её вязкость и поверхностное натяжение, уменьшают испарение растворителя тем самым препятствуя переходу ионов в газовую фазу [13]. Также компоненты матрицы могут конкурировать за заряд на поверхности капли с определяемым веществом, что препятствует достижению каплями критического радиуса и препятствует испарению аналита [4].

Таким образом, снизить матричные эффекты можно изменением условий хроматографического разделения, масс-спектрометрического детектирования, способа пробоподготовки, использованием другого растворителя для осаждения белков, подбором картриджа для твёрдофазной экстракции.

### Влияние способа расчёта концентрации на точность количественного определения веществ в биологических средах

При биоаналитических исследованиях применяют два основных способа расчёта концентрации: абсолютной калибровки [23] и с использованием внутреннего стандарта (ВС) [14, 15, 21, 24, 28]. Построение абсолютного калибровочного графика является менее

Таблица 1

Требования Руководств EMEA, FDA и ФГБУ НЦЭСМП к проведению реанализа образцов

		Руководство по экспертизе лекарственных средств (ФГБУ НЦЭСМП, Том 1)	Руководство EMEA по валидации аналитических методик	Руководство FDA по валидации аналитических методик
Количество проб для проведения реанализа	Общее количество проб в исследовании меньше 1000	10% от общего количества	10% от общего количества	7% независимо от общего количества
	Общее количество проб в исследовании превышает 1000	5% от общего количества	+ дополнительно 5% от превышающего 1000 количества образцов	
Критерии приемлемости		Результаты измерений не менее 67% проанализированных заново проб не должны отличаться		
		Более чем на 20% от ранее полученных результатов		Для низкомолекулярных веществ — более чем на 20%, для высокомолекулярных — более чем на 30%

точным методом, так как не учитывает различий при извлечении целевых компонентов из образцов, полученных от разных добровольцев и не позволяет нивелировать приборные ошибки, такие как неточность при введении пробы в инжектор хроматографа.

Более предпочтительным является метод ВС. В качестве внутренних стандартов обычно используют либо структурные аналоги определяемого вещества, либо молекулы аналита, в которых несколько атомов заменены на стабильные изотопы дейтерия (2H или D), углерода (13C), азота (15N) или кислорода (18O). Преимуществами изотопно-меченых стандартов является почти полное устранение матричных эффектов, потому что данные вещества элюируются одновременно с анализируемым компонентом и имеют одинаковую с ним степень извлечения. В статье M. Ryska приведены примеры 85 биоаналитических методик, разработанных с применением 2H-, 13C2H- и 13C15N-меченных стандартов: значение нормализованного фактора матрицы (NMF) находилось в диапазоне от 0,95 до 1,13, коэффициент вариации (CV) NMF находился в диапазоне от 1,09 до 5,81%, что свидетельствовало о полном устранении влияния компонентов плазмы на точность количественного определения [21]. При исследовании ингибитора тубулина D-24851 требуемой точности и прецизионности удалось достигнуть также с исполь-

зованием дейтерированного внутреннего стандарта: при расчёте методом абсолютной калибровки значения CV составили от 4,2—20,5%, точность находилась в диапазоне от -24,6 до 26,2%; при расчёте с использованием структурного аналога значения CV составили 12,3—29,7%, диапазон точности — -30,5—27,8% [23]. Однако, показано [27], что матричные эффекты не всегда можно устранить путём применения 2H-стандартов на примере методики определения энантиомеров карведилола.

Таким образом, использование изотопно-меченых стандартов позволяет в большинстве случаев почти полностью устранить матричные эффекты, что делает данный способ наиболее предпочтительным для расчёта концентрации.

**Значение соблюдения правильной последовательности аналитического цикла**

Перед началом аналитического цикла необходимо провести тест проверки пригодности системы [26]. При этом могут оцениваться симметрия и эффективность хроматографических пиков, разрешение между хроматографическими пиками аналитов, воспроизводимость времён удерживания и площадей хроматографических пиков. Неудовлетворительные результаты данного теста могут свидетельствовать об износе

Таблица 2

**Различия в требованиях Руководств по валидации FDA, EMEA, ФГБУ НЦЭСМП (Том 1)**

Валидационная характеристика	Руководство по экспертизе лекарственных средств (ФГБУ НЦЭСМП, Том 1)	Руководство EMEA по валидации аналитических методик	Руководство FDA по валидации аналитических методик
Селективность	Исследование не менее чем 6 образцов холостой плазмы, полученных от разных доноров, на предмет наличия хроматографических пиков эндогенных веществ в области времени удерживания аналита и внутреннего стандарта: отклик компонентов биологической матрицы не должен превышать 20% от уровня LLOQ и 5% от среднего отклика внутреннего стандарта		Исследование не менее чем 6 образцов холостой плазмы, полученных от разных доноров, на предмет наличия хроматографических пиков эндогенных веществ в области времени удерживания аналита и внутреннего стандарта. Требования к максимальному отклику компонентов матрицы отсутствуют
Эффект матрицы	Анализ не менее чем 6 модельных смесей на образцах холостой плазмы, полученных от разных доноров (в том числе гемолизированной и гиперлипидемической) на двух уровнях концентрации. При этом коэффициент вариации NMF не должен превышать 15%		Отсутствуют специальные требования
Эффект переноса	Если превышает 20% от уровня LLOQ и 5% от среднего отклика внутреннего стандарта, то необходимо вводить холостой образец между анализами		Отсутствует
Разведение (линейность отклика)	Точность должна находиться в пределах $\pm 15\%$ ; прецизионность (CV) не должна превышать 15%		Включён в пункт «точность, прецизионность и степень извлечения»
Степень извлечения	Отсутствует		Сравнивают результаты после обработки биологического образца с результатами анализа раствора аналита



хроматографической колонки, либо о неисправности аналитического оборудования.

Каждый аналитический цикл должен начинаться с ввода подвергнутого пробоподготовке холостого образца биологической жидкости, не содержащей определяемое вещество и ВС. Превышение отклика хроматографического пика в области времени удерживания аналита на 20% от уровня LLOQ и отклика хроматографического пика в области времени удерживания ВС на 5% от его среднего отклика свидетельствует о контаминации хроматографической системы, либо о неправильной оценке валидационной характеристики «эффект переноса предыдущей пробы». Далее проводят исследование нулевой пробы, которая содержит ВС. После этого следует анализ калибровочных образцов и образцов контроля качества (КК) низкой, средней и высокой концентрации в двух повторностях: точность измерений не менее 75% калибровочных образцов в не менее чем 6 точках и 67% образцов КК должна находиться в пределах  $\pm 15\%$  от номинальной (для LLOQ  $\pm 20\%$ ) [1, 11]. Если результаты данных тестов не отвечают критериям приемлемости, то вся аналитическая серия должна быть подвергнута реанализу.

#### Возможные ошибки при валидации аналитической методики

Все биоаналитические методики, используемые для изучения биоэквивалентности и фармакокинетики должны быть валидированы [1, 9—12]. Перечень валидационных характеристик, требующих обязательной оценки, приведенный в руководствах ЕМЕА и ФГБУ НЦЭСМП (Том 1) отличается от перечня руководства FDA. Кроме того, в руководстве FDA приведены отдельные критерии для иммунохимических методов анализа. Так, в американском руководстве отсутствуют валидационные тесты по параметрам «эффект матрицы», «эффект переноса», которые могут в значительной степени повлиять на точность количественного определения (табл. 2). Перенос анализируемого вещества из предыдущей пробы, который часто встречается при использовании хроматографических методов анализа, может значительно исказить результаты измерений. В европейском и российском руководствах четко прописаны требования к оценке матричных эффектов. При использовании плазмы в качестве объекта в ряде работ [1, 7, 11, 26] рекомендуется также оценивать ряд аналитических характеристик на гиперлипидемической и гемолизированной плазме. Согласно указаниям FDA, необходимо оценивать ещё один дополнительный параметр — степень извлечения.

Оценка показателя «разведение» необходима для обеспечения точности анализа образцов с концентрациями аналита выше верхней границы калибровочного диапазона (ULOQ). В [26] рекомендуется использовать для разведения образца бланковую плаз-

му, полученную от другого донора для того, чтобы доказать отсутствие влияния различий в биологической матрице на правильность измерений.

Таким образом, требования к валидации руководств ФГБУ НЦЭСМП и ЕМЕА более детальны. В руководстве FDA отсутствуют четкие критерии оценки показателей важных показателей «эффект матрицы», «эффект переноса» и «селективность», неправильная оценка которых может привести к ошибочным результатам исследования. Порядок проведения валидации методик в каждой лаборатории обязательно должен быть прописан в стандартных операционных процедурах (СОП).

#### Заключение

Таким образом, были проанализированы основные возможные ошибки, возникающие в процессе разработки и валидации методики при проведении биоаналитической части исследований фармакокинетики. Проявление матричных эффектов можно уменьшить путём применения другого способа пробоподготовки, условий хроматографического разделения и масс-спектрометрического детектирования, использованием изотопно-меченых внутренних стандартов для расчёта концентрации. Предотвратить разложение химически нестойких лекарственных веществ можно как путём добавления стабилизатора, так и подбором условий хранения и выполнения аналитических процедур. При валидации прежде всего следует ориентироваться на руководства ЕМЕА и ФГБУ НЦЭСМП (Том 1), т.к. их требования являются более конкретными, чем требования FDA. Данная тема является особенно актуальной, т.к. при вынесении ошибочного заключения об эквивалентности дженерика и оригинального препарата на рынок может поступить препарат, обладающий недостаточной эффективностью, либо непредсказуемыми нежелательными явлениями [2, 3], что подвергает значительной опасности здоровье пациентов и составляет существенный риск для репутации фирмы-производителя.

#### Список литературы

1. Мионов, А.Н. Руководство по экспертизе лекарственных. Т. 1. М.: Полиграф-Плюс, 2014. С. 223.
2. Стародубов В.И., Каграманян И.Н, Хохлов А.Л., Лошак Л.А., Борисенко О.В., Коробов Н.В., Яворский А.Н. Оценка медицинских технологий. Международный опыт. Под ред. В.И. Стародубова и И.Н.Каграманяна. М., 2012. 104 с.
3. Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Игнатьев В.С., Сянидина О.А., Степанов И.О., Воронина Е.А., Мельникова Ю.Е. Культура безопасности лекарственной терапии. Ярославль, 2011. 156 с.
4. Ярошенко Д.В. Нивелирование влияния биологической матрицы при определении лекарственных веществ в плазме крови методом хромато-масс-спектрометрии. Канд. дисс. на соискание учен. степени к.х.н. СПб., 2014. 153 с.
5. Heller D. Ruggedness testing of quantitative atmospheric pressure ionization mass spectrometry methods: the effect of co-injected matrix on matrix effects. *Rapid. Commun. Mass Spectrom.* 2007; 21: 644-652.

6. Hilhorst M., Van Amsterdam P., Heinig K., Swanziger E., Abbott R. Stabilization of clinical samples collected for quantitative bioanalysis — a reflection from the European Bioanalysis Forum. *Bioanalysis* 2015; 7(3): 333-343.
7. Hoffman D. Statistical Considerations for Assessment of Bioanalytical Incurred Sample Reproducibility. *The AAPS Journal* 2009; 11(3): 570-580.
8. Ghosh C., Chakraborty B. LC-MS Methods for Regulated Bioequivalence Studies: Do we Need to Worry about Matrix Effect. *Open access scientific reports* 2012; (9): 424-431.
9. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. Food and Drug administration, 2013. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm368107>.
10. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug administration, 2000. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246>.
11. Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1. European Medicines Agency. Committee for Medical Products of Human use, 2010. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf).
12. Guidance on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. European Medicines Agency. Committee for Medical Products of Human use, 2010. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf).
13. Jessome L.L., Volmer D.A. Ion Suppression: A major Concern in Mass Spectrometry. LCGC North America 2006; (24): 498-511.
14. Khokhlov A.L., Shitov L.N., Ryska M., Dzhurko Y.A., Kubes V., Shabrov V.N., Miroshnikov A.E., Korneva E.V., Demchinskaya A.N., Shitova A.M., Khokhlov A.A., Shokhin I.E., Lileeva E.G. The Pharmacokinetic Properties and Bioequivalence of Methyl dopa Formulations: Results of an Open-label, Randomized, Two-period, Crossover, Single-dose Study. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability* 2016; (8): 185-190.
15. Khokhlov A.L., Yaichkov I.I., Shitov L.N., Dzhurko Y.A., Shitova A.M., Ryska M., Kubes V., Shabrov V.N., Miroshnikov A.E. Accurate Method of HPLC-MS/MS Determination of Mycophenolic Acid in Human Plasma. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability* 2016; (9): 306-311.
16. Li W., Zhang J., Tse. F. Handbook of LC-MS Bioanalysis. New Jersey: John Wiley and Sons, 2013. 675 p.
17. Li W., Zhang J., Tse F. Strategies in quantitative LC-MS/MS analysis of unstable small molecules in biological matrices. *Biomedical Chromatography* 2011; (25): 258-277.
18. Lindegardh N., Davies G.R., Hien T.T., Farrar J., Singhasivanan P., Day N.P.J., Write N.J. Importance of Collection Tube during Clinical Studies of Oseltamivir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; 51(5): 1835-1836.
19. Lee H.B., Peart T.E., Svoboda M.L., Backus S. Occurrence and fate of rosuvastatin, rosuvastatin lactone, and atorvastatin in Canadian sewage and surface water samples. *Chemosphere* 2009; (10): 1285-1291.
20. Rocci M.L., Devanarayan V., Haughey D.B., Jardieu P. Confirmatory Reanalysis of Incurred Bioanalytical Samples. *The AAPS Journal* 2007; 9(3): 336-343.
21. Ryska M. How to deal with the «matrix effect» as an unavoidable phenomenon. *European Journal of Mass Spectrometry* 2015; (21): 423-432.
22. Smeraglia J., Baldrey S.F., Watson D. Matrix Effects and Selectivity Issues in LC-MS-MS. *Chromatographia* 2002; (55): 95-99.
23. Stokvis E., Rosing H., Beijnen J.H. Stable isotopically labeled internal standards in quantitative bioanalysis using liquid chromatography/mass spectrometry: necessity or not? *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005; (19): 401-407.
24. Van de Merbel N.C., Bronsema K.J., Van Hout M.W.J., Nillson R., Sillen H. A validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitative determination of 4 $\beta$ -hydroxycholesterol in human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2011; 55: 1089-1095.
25. Van de Merbel N.C., Hendriks G., Imbos R., Tuunainen J., Rouru J. Quantitative determination of free and total dopamine in human plasma by LC-MS/MS: the importance of sample preparation. *Bioanalysis* 2011; 17(3): 1949-1961.
26. Viswanathan C. T., Bansal S., Booth B., De Stefano A.J., Rose M.J. Workshop/Conference Report — Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays. *The AAPS Journal* 2007; 9(1): 30-42.
27. Wang S., Cyronak M., Yang E. Does a stable isotopically labeled internal standard always correct analyte response? A matrix effect study on a LC/MS/MS method for the determination of carvedilol enantiomers in human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2007; (43): 701-707.
28. Wickremesinhe E.R., Tian Y., Ruterbories K.J., Verburg E.M., Weerakkody G.J., Kurihara A., Farid N.A. Stereoselective Metabolism of Prasugrel in Humans Using a Novel Chiral Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method. *Drug Metabolism and Disposition* 2007; 35(6): 917-921.

## THE MAIN ERROR IN THE ANALYTICAL PART OF BIOEQUIVALENCE STUDIES AND PHARMACOKINETICS

Yaichkov I.I.<sup>1</sup>, Dzhurko Y.A.<sup>2</sup>, Shitov L.N.<sup>1,2</sup>

1 — Yaroslavl State Medical University

Yaroslavl, Russia

2 — «Quinta-Analytica Yaroslavl» LLC

Yaroslavl, Russia

For correspondence: Yaichkov Ilya; e-mail: [ilya\\_1993\\_08@mail.ru](mailto:ilya_1993_08@mail.ru)

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: 27.01.2017.

The article describes the main errors and omissions that may arise during bioanalytical studies, namely errors in the validation methodology and work with unstable molecules, biased the choice of the method of quantitative evaluation, an incorrect design of the analytical series.

Keywords: bioanalytical studies, bioequivalence, pharmacokinetics

## Этическая составляющая в фармакогенетических исследованиях

Ревазова Ю.А. д.б.н., профессор, Заслуженный деятель науки России,  
ведущий научный сотрудник отдела генетической токсикологии

ФБУН «Федеральный научный центр генетики им. Эрисмана»  
141014, Мытищи, улица Семашко, д. 2.  
e-mail revazova013@gmail.com

Автор для корреспонденции. *Ревазова Юлия Анатольевна*; e-mail: revazova013@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 23.10.2017.

*Рассмотрены и обсуждены некоторые этические проблемы использования фармакогенетических тестов в клинических исследованиях и создании метаболического (генетического) паспорта. Обращается внимание на отсутствие обратной связи между результатами клинических исследований с применением фармакогенетического тестирования и личной последующей информацией для пациента, которая несомненно полезна и необходима для участника клинического исследования.*

**Ключевые слова:** этическая оценка информации для пациента, фармакогенетика, генетический паспорт.

Известно, что в основе Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащей клинической практики» лежит Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации по этическим принципам проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов от 1964 г. с дополнениями Всемирной медицинской ассамблеи от 1975, 1983 и 1989 гг. В нашей стране эти документы дополняются Конституцией России, Федеральным законом №323-ФЗ от 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» [3] и Федеральным законом №61-ФЗ от 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» [2] с множественными дополнениями и комментариями.

Этические принципы медицинских исследований распространяются на человека, как субъекта исследований, включая исследование полученных от человека идентифицируемых материалов и данных. В 2017 году Минздравом планируется разработка ГОСТа «Лекарственные средства для медицинского применения. Фармакогеномика: биомаркеры» с пометкой: «прямое применение MC-IDT ICH E16:2010» и представляющий собой гармонизированный с ЕС документ «ICH guideline E16 on genomic biomarkers related to drug response: context, structure and format of qualification submissions».

Если «генетика» — наука о наследственности и изменчивости, то «фармакогенетика» (токсикогенетика) — раздел молекулярной медицины, объединяющий

токсикологию, фармакологию и генетику, предполагающий изучение чувствительности индивида или отдельных этносов к действию лекарственных препаратов или химических веществ. Генетические особенности индивида, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств. К ним относят гены, кодирующие ферменты биотрансформации (1-й и 2-й фазы) и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении лекарственных средств из организма. В настоящее время, активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств, в частности изоферментов цитохрома P-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, тиопуринометилтрансферазы, глутатион SH-S-трансферазы и т.д.). В последние годы начато изучение влияния на фармакокинетику лекарственных средств полиморфизма генов так называемых транспортеров: транспортеров органических анионов (OATP-C, OAT-1, OAT-3), транспортеров органических катионов (OCT-1) и P-гликопротеина (MDR1).

Кроме того, существуют и активно изучаются гены и их полиморфные варианты, кодирующие «молекулы-мишени» лекарств (рецепторы, ферменты, ионные каналы) и гены, продукты которых вовлече-

ны в патогенетические процессы (факторы свертывания крови, аполипопротеины и т.д.). Выявление наличия у пациента конкретных аллельных вариантов этих генов и их связи с эффективностью и безопасностью применения лекарственных средств является сутью фармакогенетических тестов. Этичность этих исследований безусловна. Понятно, что применение таких тестов может позволить заранее прогнозировать фармакологический ответ на лекарственный препарат, включая эффективность и возможность нежелательных, побочных, эффектов, следовательно, индивидуализированно подойти к выбору препарата и уровню используемых доз. Конечно, фармакогенетика может стать основой персонализированной медицины, в частности, полезной для индивидуального подбора лечения, если не вступит в противоречие со стандартными протоколами лечения различных нозологий. Корректное решение врача будет лежать между современными представлениями об индивидуальном подходе к лечению пациента и теми регламентирующими документами (стандартами лечения), которые существуют в органах здравоохранения и которые следует соблюдать. Эту этическую проблему будет решать непосредственно лечащий врач.

В последние годы в литературе появились сотни публикаций о связи (ассоциации) определенных полиморфизмов с эффективностью использования лекарств при определенных патологиях. Идет процесс накопления знаний, создания многих баз и банков данных и полученных результатов в процессе клинических испытаний и лечения многих заболеваний [4—7]. Вместе с тем, активно работающих генов у человека более 20 000, а их полиморфных вариантов в десятки раз больше, если при этом еще не учитывать гены-регуляторы и другие структуры генома, участвующие в поддержании гомеостаза организма в нормальных условиях и при наличии патологических процессов. Взаимодействие участников «генных сетей» и их результирующую роль изучает фармакогеномика, которая и должна анализировать полученные материалы и осуществлять синтез полученных знаний о влиянии всего генома на развитие индивидуального фармакологического ответа.

Взятие образцов ДНК для последующего генетического анализа может проводиться неинтервенционным путем — взятием соскоба слизистой оболочки ротовой полости, естественно, только при наличии информированного согласия пациента или добровольца. Стандартно это выгладит следующим образом.

«Информационный листок пациента и форма информированного согласия — дополнение для участия в необязательном исследовании Биомаркеров. Ваши об-

разцы ДНК и связанная с ними медицинская информация будут использоваться только в исследовательских целях и не подлежат продаже или передаче. Ваши образцы ДНК не будут использоваться для определения или предотвращения рисков заболеваний, которые до настоящего времени у Вас не выявлены. Информация, собранная в рамках данного исследования, не будет использоваться для изменения Вашего диагноза или лечения, которое Вы получаете».

В этом тексте есть этическое противоречие. Если вы уже знаете, что некоторые генетические полиморфизмы являются предпосылкой для изменения доз изучаемых лекарственных препаратов (по аналогии с близкими по структуре лекарствами) или для предотвращения нежелательных побочных эффектов, то эта информация может и должна быть известна не только врачу, но и пациенту. Обратная связь между результатами клинических исследований с применением фармакогенетического тестирования и личной последующей информацией для пациента отсутствует. Конфиденциальность таких работ необходима для общей оценки результатов клинических исследований, но интересы пациента должны приниматься во внимание, поскольку не исключено принятие его участия в последующих исследованиях с этой или иной патологией.

Создание «метаболического» или «генетического» паспорта [1] — важный шаг в индивидуализации лечебного процесса. Конечно, эта паспортизация должна проводиться только с согласия человека. Необходимой представляется популяризация знаний по генетическим характеристикам человека не только для успешной фармакотерапии, но и для предотвращения нежелательных эффектов, связанных с загрязнениями окружающей или производственной среды, поскольку метаболические пути у лекарственных препаратов и химических веществ в среде обитания человека зачастую сходны. Следствием могут стать профилактические мероприятия и рекомендации по снижению нагрузки токсикантами окружающей среды, включая предварительные и периодические медицинские осмотры на производстве и общую диспансеризацию.

Подробно обсуждаемым вопросам посвящены многие зарубежные и отечественные монографии и публикации в научных журналах, в частности, в журнале «Медицинская этика» и новом журнале «Фармакогенетика и фармакогеномика».

В России сейчас имеется около 20 специализированных фармакогенетических лабораторий, что крайне мало для большой страны. Поэтому к главным задачам этой области исследований следует отнести:

1. Анализ мировых и российских данных по изучению индивидуальной чувствительности человека к де-



йствию факторов окружающей среды, включая лекарственные препараты;

2. Создание совместных программ, обучающих и исследовательских, для врачей-практиков и специалистов в области молекулярной генетики, генетической токсикологии, фармакологии, клинико-эпидемиологических исследований и др.;

3. Поддержка лабораторий, которые занимаются изучением определенных семейств генов и групп биомаркеров со стороны РАН, РФФИ, МЗ РФ, РФФИ и других государственных организаций;

4. Решение этических проблем при создании генетического (метаболического) паспорта человека.

## Список литературы

1. Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. 2009. 528 с.
2. Федеральный закон №61-ФЗ от 2010 г. «Об обращении лекарственных средств».
3. Федеральный закон №323-ФЗ от 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».
4. [http://www.oml.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/home.shtml](http://www.oml.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml)
5. <http://www.drugbank.ca>
6. <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearchAreas/Pharmacogenetics/usm08337.htm>
7. <http://gapmap.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html>

## ETHICS IN PHARMACOGENETIC STUDIES

**Revazova Y.A.**

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman  
Mytishi, Russia

**Corresponding author:** *Revazova Yulia*; e-mail: revazova013@gmail.com

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interests.

**Received:** 23.10.2017.

Some ethical problems of using of pharmacogenetic tests in clinical studies and creating a metabolic (genetic) passport were considered and discussed. Attention is drawn to the lack of feedback between the results of clinical trials using pharmacogenetic testing and personal follow-up information for the patient, which is undoubtedly useful and necessary for the participant of the clinical study.

**Keywords:** Ethical assessment of information for the patient, pharmacogenetics, genetic passport.

# Фармакогенетические особенности терапии пациентов с атеросклерозом

Поздняков Н.О. <sup>1</sup>	к.м.н. ассистент кафедры клинической фармакологии
Яворский А.Н. <sup>2</sup>	д.м.н., профессор, главный научный сотрудник
Рыбачкова Ю.В. <sup>1</sup>	к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии
Емельянов Е.С. <sup>3</sup>	к.м.н., врач-эндокринолог
Хохлов А.А. <sup>1</sup>	к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии
Мирошников А.Е. <sup>1</sup>	к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии
Поздняков С.О. <sup>1</sup>	к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней

- 1 — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России  
150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5
- 2 — Пушкинский естественно-научный институт Мионобнауки России  
142290, Московская область, г. Пушкино, проспект Науки, д. 3
- 3 — ГУЗ ЯО «Клиническая больница №8»  
150030, г. Ярославль, Суздальское шоссе, д. 39

Автор для корреспонденции. Поздняков Николай Олегович; e-mail: pozdnyakov.niko@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 24.10.2017.

Сложность терапии нарушений липидного обмена заключается не только в коморбидности и полипрагматии, но и в прогнозировании генетически обусловленного ответа на лечение. Целью нашей работы было изучение фармакогенетических особенностей фармакотерапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, с различными формами ИБС и пациентов, принимавших статины. Мы исследовали 4 группы лиц: I группа — 60 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и безалкогольной жировой болезнью печени (полиморфизм APOE); II группа — 187 пациентов с ишемической болезнью сердца (полиморфизмы eNOS, AGTR2, CYP2D6); III группа — 111 человек с ТБ и ХСН (полиморфизмы: AGT: 704 (Met235Thr), AGT: 521 (Thr174Met), AGTR1: 1166, AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, GNB3: 825, ADD1: 1378 (Gly460Trp), NOS3: -786); IV группа — 62 пациента, принимавших аторвастатин (полиморфизм SLCO1B1\*5). У пациентов, имеющих аллели гена APOE, располагающие к атеросклерозу (E2, E4), на фоне приёма ЭФЛ достоверно улучшались показатели общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП, КА, ЦФ; пациенты с аллелями E3 имели положительную динамику холестерина, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, КА, мочевины. Пациенты с "медленными" аллельными вариантами гена CYP2D6\*10, CYP2D6\*4, получавшие метопролол, имели большее снижение частоты сердечных сокращений: в 1,6 раза для CYP2D6\*10 и в 1,7 - для CYP2D6\*4. Ранний дебют ИБС отмечался у пациентов с вариантами TT гена eNOS, при сравнении с пациентами, имеющими варианты GG и GT. Также была выявлена ассоциированность дозировок периндоприла с полиморфизмом гена AGTR2. Распространенность полиморфизмов AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, NOS3: -786, AGT: 704, GNB3: 825 увеличивается с увеличением стадии ХСН. Параметры внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ХСН связаны с полиморфизмами AGT: 704, NOS3: -786, GNB3: 825, ADD1: 1378, AGT: 521. Аллель С гена SLCO1B1\*5 связан с дополнительным риском миопатии, вызванной статинами. Поэтому лечение заболеваний, связанных с атеросклерозом, требует использования индивидуального подхода для более эффективной и безопасной терапии.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, ИБС, ХСН, полиморфизм, APOE, eNOS, AGTR2, CYP2D6, AGT:704 (Met235Thr), AGT:521 (Thr174Met), AGTR1:1166, AGTR2:1675, CYP11B2: -344, GNB3: 825, ADD1:1378 (Gly460Trp), NOS3: -786, SLCO1B1\*5, метопролол, аторвастатин.

## Введение

В течение последних 40—50 лет сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной в структуре смертности большинства европейских популяций [1]. Этиологическим фактором данной патологии является атеросклероз — системное заболевание, которое поражает, как правило, несколько сосудистых бассейнов. По данным крупно-

масштабного исследования AGATHA, 35,7% больных имели проявления атеросклероза более чем в одном сосудистом бассейне [2].

В основе атеросклероза лежат нарушения липидного обмена, которые играют большую роль в развитии различных заболеваний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, ишемическая болезнь сердца, инсульты, атеросклероз нижних конечностей и др. [3, 6]. Сложность терапии таких заболеваний за-

ключается не только в коморбидности и полипрагмазии, но и в прогнозировании генетически детерминированного ответа на лечение [7—10].

Таким образом, целью нашей работы было исследование фармакогенетических особенностей фармакотерапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, с различными формами ИБС, а также у лиц, принимающих статины [4, 5].

### Объект и методы исследования

В исследовании приняли участие 4 группы больных.

В *первую группу* было включено 60 пациентов от 18 лет и старше (мужчины — 8 (13,3%), женщины — 52 (86,7%), средний возраст  $58,2 \pm 6,8$  лет), с установленными диагнозами сахарного диабета 2-го типа и неалкогольной жировой болезни печени. Исследуемая группа дополнительно к стандартному ранее проводимому лечению данной патологии дополнительно получала препарат эссенциальных фосфолипидов Фосфоглив, глицирризиновая кислота + фосфолипиды (Glycyrrhizic acid + Phospholipides). Проводилось изучение генов АРОЕ. Больные, имеющие аллели АРОЕ гена, располагающие к нарушению липидного обмена (Е2, Е4) объединены в подгруппу лечения «АРОЕ 1», численностью 21 (35,0%) человек. Пациенты с изоформой гена АРОЕ не располагающей к нарушению липидного обмена (Е3/Е3) — в подгруппу «АРОЕ 2», численностью 39 (65,0%) человек.

Во *вторую группу* вошли 187 пациентов с различными формами ИБС: инфаркт миокарда (n=98), стабильная (n=43) и нестабильная формы стенокардии (n=46) (всего мужчин — 108 женщин 79, средний возраст  $62,9 \pm 1,3$ ). Изучались ассоциации генов: eNOS, AGTR2, CYP2D6 с дебютом ИБС и особенностями фармакотерапии.

*Третью группу* составили 111 человек с АГ и ХСН (средний возраст  $63,5 + 11,6$  лет). Изучались следующие полиморфизмы в их влиянии на успешность терапии ХСН и показатели внутрисердечной гемодинамики: AGT: 704 (Met235Thr), AGT: 521 (Thr174Met), AGTR1: 1166, AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, GNB3: 825, ADD1: 1378 (Gly460Trp), NOS3: -786

В *четвертую группу* было включено 62 пациента (мужчины — 24 (38,7%), женщин — 38 (62,3 %), средний возраст  $65,6 \pm 1,7$ ) принимающих аторвастатин. Определялась связь полиморфизмов гена SLCO1B1\*5 и степени выраженности плейотропных эффектов аторвастатина.

### Результаты

Подгруппы АРОЕ 1 и АРОЕ 2, между собой до начала лечения (0,7 ммоль/л) и по окончании приёма эссенциальных фосфолипидов (0,6 ммоль/л) сохраняли отличия в уровне триглицеридов ( $p < 0,05$ ) критерий Манна-Уитни. Результаты приведены в таблице (табл. 1).

Терапия ЭФЛ приводит к положительной динамике липидного и углеводного обмена: по сравнению с группой контроля повышаются показатели ЛПВП и снижаются — холестерина, ТГ, ЛПНП, КА, HbA1c, общего и прямого билирубина, АСТ, АЛТ.

Все целевые значения показателей липидного обмена у каждого отдельного пациента с сахарным диабетом достигнуть не удалось.

Выявлены отличия в эффективности использования ЭФЛ у больных с исследуемыми нозологиями, ассоциированными с полиморфизмом гена АРОЕ:

- больные, имеющие аллели гена АРОЕ, располагающие к атеросклерозу (Е2, Е4), на фоне приёма ЭФЛ достоверно улучшают показатели общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП, КА, ЦДФ;

Средние значения биохимических показателей у больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени: расположенных (АРОЕ 1) и нерасположенных (АРОЕ 2) к атеросклерозу по аллелям АРОЕ

Таблица 1

Лечение	Группа лечения, n=60 (%)	Группа сравнения, n=67 (%)
I. Инсулинотерапия	20 (33,4)	21 (31,3)
II. Таблетированные сахароснижающие препараты	34 (56,6)	39 (58,2)
III. Изменение образа жизни	6 (10,0)	7 (10,5)
IV. Гипотензивная терапия	56 (93,3)	52 (77,6)
V. Гипохолестеринемическая терапия	6 (10,0)	7 (10,4)

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  при сравнении результатов до и после лечения (критерий Уилкоксона).

• больные только с протективными аллелями (ЕЗ), по отношению к развитию атеросклероза, имели положительную динамику холестерина, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, КА, мочевины;

Во второй исследуемой группе обнаружена ассоциации аллельного варианта ТТ гена eNOS с ранним дебютом ИБС по сравнению с аллелями GG и GT (табл. 2).

Регрессионный анализ выявил, что наличие полиморфного аллеля Т связано с более ранним развитием ишемической болезни сердца ( $b=-2,54$ ,  $p<0,05$ )

Анализ средних дозировок периндоприла, необходимых для достаточного гипотензивного эффекта, у пациентов с разными аллельными вариантами гена AGTR2 выявил, что у пациентов с гомозиготным ал-

лельным вариантом GG дозировки периндоприла ниже, чем гомозигот по полиморфному варианту AA — в 1,3 раза (GG —  $4,6\pm 1,9$  мг, AA —  $6,2\pm 2,0$  мг,  $p<0,05$ ).

Фармакогенетическое исследование CYP2D6\*10 и CYP2D6\*4 у пациентов, принимающих метопролол, позволило обнаружить, что у носителей «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6\*10, CYP2D6\*4, в отличие от носителей нормальных аллелей, при приеме сопоставимых доз метопролола, выявляется большее снижение ЧЧС: в 1,6 раза для CYP2D6\*10, в 1,7 раза для CYP2D6\*4 (табл. 3).

В третьей исследуемой группе установлено, что частота встречаемости полиморфизмов генов меняется в зависимости от стадийности ХСН (табл. 4).

Таблица 2

Возраст развития ИБС: стабильная и нестабильная стенокардии, инфаркт миокарда в зависимости от полиморфизма гена eNOS

Показатель	APOE 1, n=21 (M ± m)		APOE 2, n=39 (M ± m)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХ	6,1±0,2	5,0±0,2	5,9±0,2	5,1±0,2
ТГ	2,8±0,3	2,5±0,3	2,1±0,2	1,9±0,2
ЛПВП	0,9±0,04	1,2±0,03*	1,0±0,03	1,2±0,03*
ЛПНП	3,5±0,2	2,8±0,2*	3,5±0,2	3,1±0,1*
ЛПОНП	1,4 ± 0,1	1,4±1,3	1,0±0,07	1,1±0,1
КА	5,2±0,5	3,8±0,2*	4,6±0,2	3,4±0,2*
HbA1c	8,0±0,4	6,9±0,3*	8,2±0,3	7,2±0,2*
БО	17,6 ± 1,8	14,8±1,2	18,7±12	16,5±0,9*
БП	4,8±0,6	3,4±0,3*	5,0±0,4	3,7±0,2*
АСТ	30,0±3,2	22,2±1,1*	36,0±4,1	28,2±1,9*
АЛТ	32,7±3,6	21,1±1,4	40,5±5,6	29,9±2,9*
ЩФ	205,1±14,48	192±10,5	219,9±11,0	228,8±8,8
Мочевина	5,7±0,4	4,6±0,7	5,5±0,2	4,6±0,2*

**Примечание:** \* — при сравнении GG с ТТ; \*\* — при сравнении GT с ТТ. Статистическая обработка проведена с использованием t-критерия Стьюдента

Таблица 3

Разница ЧСС до назначения метопролола и после его назначения CYP2D6\*10, CYP2D6\*4

Полиморфный вариант гена eNOS	Возраст развития ИБС, лет	Значение t	p
GG	56,4±0,7*	2,25	0,03
GT	55,8±0,7**	2,46	0,02
ТТ	47,0±0,8*,**	—	—

**Примечание:** \*,\*\* —  $p<0,05$ . Статистическая обработка проведена с использованием t-критерия Стьюдента



В частности, это прослеживается для полиморфизмов генов AGTR2: 1675, CYP11B2: -344 и NOS3: -786. При этом частота встречаемости полиморфизма гена AGTR2: 1675 наиболее значительна при 2А стадии (21,3%) по сравнению с 1 стадией ХСН. Выявленные изменения были связаны с изменением частоты гетерозиготы. При сравнении частоты встречаемости полиморфизмов генов при 1 и 2Б стадии, результаты исследования показали высокую частоту полиморфизмов генов AGTR2: 1675 (37,5%) и CYP11B2: -344 (62,5%) при тяжелой стадии ХСН. Можно предположить, что данные полиморфизмы генов отвечают за более неблагоприятное течение ХСН. Кроме того, при 2Б стадии увеличивается частота полиморфизмов генов AGTR2: 1675 на 16,2% и NOS3: -786 на 28,5% по сравнению со 2А стадией ХСН ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, с нарастанием тяжести ХСН частота встречаемости полиморфизмов генов повышается и достигает максимальных значений при 2Б стадии. Это касается, прежде всего, полиморфизма гена NOS3: -786, который достоверно чаще встречался при более тяжелых проявлениях ХСН.

Также была изучена ассоциация полиморфизмов с благоприятным течением ХСН: отсутствие нарастания симптомов и признаков ХСН в течение 1 года, отсутствие госпитализации в течение 1 года; и неблагоприятным вариантом: прогрессирование ХСН, увеличение стадии или функционального класса (ФК) ХСН в течение 1 года, наличие госпитализации в течение 1 года.

Наличие госпитализации было ассоциировано с повышением частоты встречаемости полиморфизма гена AGTR2: 1675 в виде сочетания мутации-гомозиготы и гетерозиготы на 32,2%, а отдельно для гетерозиготы на 31,1% ( $p < 0,05$ ). Аналогичная направленность прослеживалась со стороны гетерозиготы полиморфизма гена GNB3: 825 на 26,9%.

Выявлены закономерности между показателями внутрисердечной гемодинамики и полиморфизмами генов. При неблагоприятных показателях ЭХО-КГ наи-

более часто отмечались полиморфизмы генов AGT: 704, NOS3: -786 и GNB3: 825. Данные полиморфизмы генов были связаны со сниженной ФВ ЛЖ, увеличением КДР и КСР сердца, ТЭС ЛЖ и ТМЖП. Статистически значимые данные были получены при ФВ ЛЖ и ТМЖП. Сниженная ФВ ЛЖ была ассоциирована с полиморфизмами генов AGT: 704 и GNB3: 825, повышение ТМЖП — с полиморфизмами генов ADD1: 1378 и AGT: 521 ( $p < 0,05$ ). При увеличении размеров ЛП отмечалась тенденция к увеличению частоты полиморфизма гена AGT: 521 на 16%.

В четвертой исследуемой группе все пациенты исследования были разделены на две подгруппы: носители «дикого» (ТТ) варианта генотипа аллельного гена SLCO1B1\*5 — группа ТТ, и обладатели С аллели, ассоциированной с риском развития статин-индуцированной миопатии, в генотипе — группа ТС. Анализ показателей безопасности применения аторвастатина у выделенных по генетическому признаку групп, который включал биохимические показатели (КФК, АЛТ, АСТ), значения кистевой динамометрии, достоверных отличий не выявил. При оценке маркеров плейотропных эффектов статинов у групп ТТ и ТС среднее значение маркера воспалительной реакции интерлейкина-6 были значительно выше в группе ТТ, отличия по данному показателю были достоверны между группами ( $4,85 \pm 1,45$  пг/мл и  $1,67 \pm 0,26$  пг/мл, соответственно,  $p < 0,05$ ).

Более низкий уровень интерлейкина-6 говорит о более выраженном противовоспалительном (плейотропном) эффекте аторвастатина. Проведена оценка корреляционной зависимости с использованием критерия Спирмана, установлена статистически достоверная прямая связь между уровнем интерлейкина 6 и наличием С аллели в генотипе аллельного гена SLCO1B1\*5 ( $r_s = 0,25$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, аллель С ассоциируется с дополнительным риском развития статин-индуцированной миопатии, из-за увеличения плазменной концентрации статина по сравнению с обладателем генотипа ТТ.

Таблица 4

Разница ЧСС до назначения метопролола и после его назначения у носителей полиморфизмов CYP2D6\*10, CYP2D6\*4

Ген	Аллели	Разница ЧСС, n=113	ЧСС до приема метопролола
CYP2D6*10	Норма гомозигота (CC)	10,7±0,5*	76,0±1,9
	Гетерозигота (CT)	16,8±0,7*	78,1±0,9
CYP2D6*4	Норма гомозигота (GG)	10,6±0,5**	76,1±1,5
	Гетерозигота (GA)	17,9±0,7**	78,4±0,9

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  при сравнении 1 и 2А стадии ХСН, \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении 1 и 2Б стадии ХСН, # —  $p < 0,05$  при сравнении 2А и 2Б стадии ХСН.

**Обсуждение результатов**

В ходе нашей работы удалось выявить ассоциации генов, участвующих в тонусе сосудистой стенки: eNOS, AGT, AGTR2 с более тяжелым течением ХСН, с ранним развитием ИБС, с наличием неблагоприятных параметров гемодинамики. Эндотелиальная NO-синтаза вырабатывает оксид азота, который обеспечивает вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывает антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие. Гены, участвующие в регуляции РААС, также оказывают большое влияние регуляцию тонуса сосудистой стенки, в том числе с привлечением механизмов увеличения продукции оксида азота [11, 12], пролиферации и апоптоза клеток [13, 14]

Таким образом, экспрессия данных генов оказывает взаимозависимые эффекты, осуществляемые через синтез оксида азота, что, при наличии их полиморфизмов, может значительно изменить как течение и скорость прогрессирования заболевания сердечно-сосудистой системы, так и динамический ответ на фармакотерапию [15].

Безопасность и эффективность применяемых препаратов также имела связь с полиморфизмов генов как участвующих в метаболизме лекарств, так и ответственных за связь препарата с рецептором. Была обнаружена связь носительства «медленных аллелей» CYP2D6 с более выраженным снижением ЧСС при приеме метопролола — у носителей «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6\*10, CYP2D6\*4, в отличие от носителей нормальных аллелей, при приеме сопоставимых доз метопролола, выявляется большее снижение ЧС:

Таблица 5

Частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости от стадии ХСН

Полиморфизмы генов	1 стадия, n=40 (36,03%)	2А стадия, n=47 (42,3%)	2Б стадия, n=24 (21,6%)
ADD1: 1378	8 (20%)	11 (23,4%)	7 (29,2%)
- мутация-гомозигота	—	—	1 (4,2%)
- гетерозигота	8 (20%)	11 (23,4%)	6 (25%)
AGT: 704	30 (75%)	39 (82,9%)	20 (83,3%)
- мутация-гомозигота	11 (27,5%)	16 (34,5%)	6 (25%)
- гетерозигота	19 (47,5%)	23 (48,9%)	14 (58,3%)
AGT: 521	11 (27,5%)	12 (25,5%)	9 (37,5%)
- мутация-гомозигота	1 (2,5%)	2 (4,2%)	2 (8,3%)
- гетерозигота	10 (25%)	10 (21,3%)	7 (29,2%)
AGTR1: 1166	13 (32,5%)	15 (31,9%)	8 (33,3%)
- мутация-гомозигота	1 (2,5%)	1 (2,1%)	1 (4,2%)
- гетерозигота	12 (30%)	14 (29,8%)	7 (29,2%)
AGTR2: 1675	15 (37,5%)	24 (51,1%)	11 (45,8%)
- мутация-гомозигота	13 (32,5%)	14 (29,8%)	7 (29,2%)
- гетерозигота	2 (5%)	10 (21,3%)*	9 (37,5%)**
CYP11B2: -344	27 (67,5%)	37 (78,7%)	19 (79,2%)
- мутация-гомозигота	13 (32,5%)	12 (25,5%)	4 (16,7%)
- гетерозигота	14 (35%)	25 (53,2%)	15 (62,5%)**
GNB3: 825	19 (47,5%)	23 (48,9%)	12 (50%)
- мутация-гомозигота	4 (10%)	4 (8,5%)	—
- гетерозигота	15 (37,5%)	19 (40,4%)	12 (50%)
NOS3: -786	33 (82,5%)	39 (82,9%)	23 (95,8%)
- мутация-гомозигота	13 (32,5%)	23 (48,9%)	8 (33,3%)
- гетерозигота	20 (50%)	16 (34%)	15 (62,5%)#
NOS3: 894	18 (45%)	19 (40,4%)	9 (37,5%)
- мутация-гомозигота	4 (10%)	4 (8,5%)	1 (4,2%)
- гетерозигота	14 (35%)	15 (31,9%)	8 (33,3%)

**Примечания:** \* — p 0,05 при сравнении 1 и 2А стадии ХСН; \*\* — p<0,05 при сравнении 1 и 2Б стадии ХСН; # — p<0,05 при сравнении 2А и 2Б стадии ХСН.

в 1,6 раза для CYP2D6\*10, в 1,7 раза — для CYP2D6\*4. Это является важным фактором в прогнозировании фармакодинамического ответа при титровании дозировок липофильного бета-блокатора. Таким образом, персонализированный подход к назначению метопролола при ИБС должен осуществляться с учетом результатов генетического тестирования гена CYP2D6. Наличие «медленных» аллельных вариантов GA и CT гена CYP2D6\*4 и CYP2D6\*10, соответственно, требует назначения меньших дозировок метопролола, чем для GG и CC носителей.

Полиморфизм AGTR2, участвующего в процессах вазодилатации, также может быть ассоциирован с различным эффектом на терапию [16] — более выраженный фармакодинамический ответ у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG гена AGTR2, принимающих периндоприл и дозировки иАПФ, необходимые для достаточного гипотензивного действия, у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом GG в 1,3 раза ниже, чем у гомозигот по полиморфному варианту AA.

Выявлены отличия в эффективности использования ЭФЛ у больных с исследуемыми нозологиями, ассоциированные с полиморфизмом гена APOE:

- больные, имеющие аллели гена APOE, располагающие к атеросклерозу (E2, E4), на фоне приёма ЭФЛ достоверно улучшают показатели общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП, КА, ЦФ;

- больные только с протективными аллелями (E3), по отношению к развитию атеросклероза, имели положительную динамику холестерина, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, КА, мочевины.

Развитие статин-индуцированных неблагоприятных побочных реакций все чаще связывают с особенностями работы переносчиков органических анионов, кодируемых геном SLCO1B1 и осуществляющих захват статинов гепатоцитами [17, 18].

Показанием для применения фармакогенетического теста является прогнозирование развития миопатий (в том числе и рабдомиолиза) у пациентов, которым планируется применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов. SLCO1B1\*5 (с.521T>C, rs4149056) — аллельный вариант (полиморфный маркер) гена SLCO1B1 (кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы, участвующего в выведении статинов печенью в желчь) [19, 20].

Распределение генотипов по SLCO1B1\*5 в российской популяции по данным многих авторов, примерно, представлено следующим образом: генотип TT — 61%, TC — 32,5%, CC — 6,5% больных [21, 22]. Это говорит о частой встречаемости C-аллели гена SLCO1B1 в российской популяции, в связи с чем у пациентов следует ожидать высокий риск развития миопатий при приеме статинов.

В результате нашей работы было выявлено, что носительство генотипов по аллельному варианту SLCO1B1\*5 не влияет на маркеры миопатии (КФК, болевой синдром, данные динамометрии) аторвастатина, применяемого в средней суточной дозировке 20,5±5,03 мг. В целом, выявление при фармакогенетическом тестировании варианта генотипа TC и CC аллельного гена SLCO1B1\*5 может быть использовано для прогнозирования более выраженного плейотропного противовоспалительного действия аторвастатина. Данный эффект сохраняется при совместном применении аторвастатина и амиодарона.

### Заключение

Таким образом, персонализированный подход к лечению пациентов с заболеваниями, связанными с нарушением липидного обмена, основанный на генетическом анализе, может позволить назначать более эффективную и безопасную фармакотерапию.

### Список литературы

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
2. Daly A.K., Ballestri S., Carruli L. et al. Genetic determinants of susceptibility and severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 5(2): 253-263.
3. Тухватулина Г.В., Спиридонов А.В., Гималетдинова И.А. Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена. *Вестник современной клинической медицины* 2013; Приложение 1.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии 2017; (3): 5-22.
5. Карпов Ю.А. Роль статинов в первичной и во вторичной профилактике инсульта. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2013; (2): 2-9
6. Соколов А.А., Александрова О.Ю., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Ежов М.В. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах Российской Федерации (совместный проект Национального общества по изучению атеросклероза и некоммерческого партнерства «Национальный совет экспертов по редким болезням»). *Вестник современной клинической медицины* 2017; (1): 83-88.
7. Раков А.А., Хохлов А.Л., Федоров В.Н., Данилова О.В., Осипова Н.Н., Лисенкова Л.А. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных. *Качественная клиническая практика* 2003; (2): 40-43.
8. Хохлов А.Л., Жилина А.Н., Буйдина Т.А. Взаимосвязь показателей качества жизни и особенностей психологического статуса с клиническими проявлениями метаболического синдрома. *Качественная клиническая практика* 2006; (2): 19-23.
9. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А. Фармакоэпидемиологическое исследование антигипертензивной терапии в пожилом возрасте. *Клиническая геронтология* 2003; 9(7): 31-34.
10. Шуникова М.И., Хохлов А.Л., Соснин А.Ю. Обратимость ремоделирования сердца и сосудов у пожилых пациентов на фоне гипотензивной терапии. *Клиническая геронтология* 2008; 14(3): 17-21.
11. Ming-Sheng Zhou, Ivonne H. Schulman, Leopoldo Raji. Nitric Oxide, Angiotensin II, and Hypertension. *Seminars in Nephrology* 2004; (4): 366-378.

12. Перепеч Н.Б. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в поисках «фармакологической ниши». *Consilium Medicum* 2007; (5): 36-44.

13. Yamada T., Horiuchi M., Dzau V.J. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(1): 156-160.

14. Gendron L., Payet M.D., Gallo-Payet N. The angiotensin type 2 receptor of angiotensin II and neuronal differentiation: from observations to mechanisms. *Journal of Molecular Endocrinology* 2003; 31: 359-372.

15. Хохлов А.А., Поздняков Н.О., Мирошников А.Е., Царева И.Н., Поздняков С.О. Особенности клинического значения полиморфных вариантов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с ИБС. *Архивъ внутренней медицины* 2016; (3): 53-58.

16. Поздняков Н.О., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Могутова И.С., Комаров Д.П. Значение комплексного подхода с использованием генетического полиморфизма и оценки лекарственного взаимодействия в течение ишемической болезни сердца. *Клиническая геронтология* 2015; (11-12): 66-70.

17. Dou Y., Zhu X., Wang Q., Tian X., Cheng J., Zhang E. Meta-Analysis of the SLCO1B1 c.521T>C Variant Reveals Slight

Influence on the Lipid-Lowering Efficacy of Statins. *Ann Lab Med.* 2015; 35(3): 329-35.

18. Hou Q., Li S., Li L., Li Y., Sun X., Tian H. Association Between SLCO1B1 Gene T521C Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(37): e1268.

19. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). Москва, 2011. 25 с.

20. Apostolopoulou M., Corsini A., Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *Eur J Clin Invest.* 2015; 45(7): 745-54.

21. Сироткина А.М., Хохлов А.А., Воронина Е.А., Могутов М.С., Дряженкова И.В., Царева И.Н., Лимонова О.А. Распространенность полиморфного маркера гена SLCO1B1 у пациентов с дислипидемией и системным атеросклерозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; (4): 22.

22. Солодун М.В., Якушин С.С. Особенности гиполипидемической терапии аторвастатином при инфаркте миокарда с позиции персонализированной медицины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(1): 31-35.

## PHARMACOGENETIC FEATURES OF THERAPY OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

**Pozdnyakov N.O.<sup>1</sup>, Yavorskiy A.N.<sup>2</sup>, Rybachkova J.V.<sup>1</sup>, Emelianov E.S.<sup>3</sup>, Khokhlov A.A.<sup>1</sup>, Miroshnikov A.E.<sup>1</sup>, Pozdnyakov S.O.<sup>1</sup>**

1 – Yaroslavl State Medical University  
Yaroslavl, Russia

2 – Pushchino Natural Science Institute  
Pushchino, Russia

3 – Clinical Hospital №8  
Yaroslavl, Russia

**Corresponding author:** *Pozdnyakov Nikolay*; e-mail: pozdnyakov.niko@yandex.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interests.

**Received:** 24.10.2017.

The complexity of therapy of lipid metabolism disorders is not only in comorbidity and polypragmasia, but also in predicting a genetically determined response to the treatment. The aim of our work was to study the pharmacogenetics features of pharmacotherapy of patients with non-alcoholic fatty liver disease, with various forms of IHD, and patients taking statins. We investigated 4 study groups: I – 60 patients with 2 type of diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (APOE polymorphism); II – 187 patients with IHD (eNOS, AGTR2, CYP2D6 polymorphisms); III – 111 people with AH and CHF (polymorphisms: AGT: 704 (Met235Thr), AGT:521 (Thr174Met), AGTR1: 1166, AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, GNB3: 825, ADD1: 1378 (Gly460Trp), NOS3: -786); IV – 62 patients taking atorvastatin (SLCO1B1\*5 polymorphism). Patients with E2, E4 alleles of the APOE gene, taking essential phospholipids, improved parameters of total cholesterol, HDL, LDL, CA, AP; patients with E3 alleles had a positive dynamics of cholesterol, HDL, TG, LDL, VLDL, CA, urea. Patients having «slow» allelic variants of the gene CYP2D6\*10, CYP2D6\*4 had received metoprolol, had greater decrease in heart rate: 1.6 times for CYP2D6\*10, 1.7 – for CYP2D6\*4. Earlier debut of IHD is noted in patients with TT variants of the eNOS gene comparing the patients with GG and GT variants. Dosages of perindopril depend on AGTR2 gene polymorphisms. The prevalence of polymorphisms AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, NOS3: -786, AGT: 704, GNB3: 825 increases with the increase in the stage of CHF. The parameters of intracardiac hemodynamics in patients with CHF are associated with AGT: 704, NOS3:-786, GNB3: 825, ADD1: 1378, AGT: 521 polymorphisms. Allele C of the SLCO1B1\*5 gene is associated with an additional risk of statin-induced myopathy. So the treatment of diseases associated with atherosclerosis, needs using of a personalized approach for more effective and safe therapy.

**Keywords:** pharmacogenetics, IHD, CHF, polymorphism, APOE, eNOS, AGTR2, CYP2D6, AGT: 704 (Met235Thr), AGT: 521 (Thr174Met), AGTR1: 1166, AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, GNB3: 825, ADD1: 1378 (Gly460Trp), NOS3: -786, SLCO1B1\*5, metoprolol, atorvastatin.



## Исследование удовлетворенности от медицинской помощи и качества жизни пациентов с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом

Власов Я.В.<sup>1</sup> д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии  
Чураков М.В.<sup>2</sup> к.п.н., директор  
Громова Т.Н.<sup>2</sup> к.с.н., доцент, заведующий сектором исследований  
Долгих Г.Т.<sup>3</sup> врач-невролог, заместитель руководителя  
Долгих Т.А.<sup>3</sup> врач-невролог, заместитель заведующего отделением неврологии

1 — ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

443099, г.Самара, ул. Чапаевская, 89

2 — Центр «Социальная Механика»

Самара

3 — Самарский областной центр рассеянного склероза СОКБ им.Середавина

Самара

Автор для корреспонденции. Власов Ян Владимирович; e-mail: sams99@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 01.02.2018

*Представлены основные результаты социологического исследования, проведенного с целью изучения уровня удовлетворенности текущей терапией, используемой при лечении пациентов с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС). В опросе приняли участие 418 пациентов с установленным диагнозом ППРС и 80 неврологов, специализирующихся в области данного заболевания. Впервые было осуществлено массовое изучение мнения пациентов с ППРС, считающегося до настоящего времени инкурабельным состоянием.*

**Ключевые слова:** первично-прогрессирующий рассеянный склероз, пациентская организация, анкетирование, качество жизни пациента с ППРС.

### Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание нервной системы, которое в последнее время прочно связывается с такими понятиями, как «социальная политика», «государственные гарантии», «качество жизни граждан».

Гражданское общество и правительства разных стран почти 50 лет ведут активную работу, направленную на улучшение качества жизни и медицинского обслуживания людей с РС, количество которых год от года растёт во всём мире.

В настоящее время проблема РС видится более перспективной, чем в 2001 году и даже в 2011 годом. В первую очередь это касается ситуации с обеспечением пациентов дорогостоящими лекарственными средствами (препаратами изменяющими течение рассеянного склероза — ПИТРС). Если в 2001 году ПИТРС получали менее 10% пациентов (на тот момент около 1500 чел.), а в 2011 году, после того, как для всех пациентов, имеющих показания к ПИТРС,

законодательно закреплено право на бесплатное их получение, 17 955 (и еще 1004 находились в «листах ожидания» — очереди на получение препарата), то на конец 2017 года пациентов с РС, получающих ПИТРС по «Программе семи дорогостоящих заболеваний», стало более 40 000 чел. [1, 2].

Значительно улучшились диагностические возможности: если в 2001 году в стране было порядка 4 центров и двух кабинетов, специализирующихся на диагностике рассеянного склероза, а к 2011 году сейчас их насчитывалось 56, то в настоящее время количество специализированных по РС центров, отделений и кабинетов в Российской Федерации, превысило 130 единиц [2].

Однако не всем пациентам с РС показано применение ПИТРС. Это связано не только с уровнем неврологического дефицита, превышающем 5,5 баллов по Шкале EDSS, но и с наличием инкурабельных форм течения заболевания, одной из которых является Первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС), встречающийся по разным оценкам при-

мерно в 15—18% случаев верифицированного РС [4]. К сожалению, граждане с ППРС, как правило, не фиксируются в центрах лечения РС, так как получают лишь симптоматическую терапию, в связи с чем такие пациенты практически не охвачены контролем невролога центра РС и проследить течение их болезни становится крайне затруднительно. В данном исследовании решено поднять проблему ППРС на новый качественный уровень и определить качество жизни пациентов с ППРС в России.

### **Объект и методы исследования**

Основными целями проводимого исследования стали визуализация профиля пациента с ППРС, анализ уровня удовлетворенности текущей терапией у специалистов и пациентов, а также выявление объема материальных затрат при лечении и реабилитации больных с ППРС.

В исследовании основным методом сбора данных являлось личное интервью (face-to-face). Опрашивались две категории респондентов:

- пациенты с установленным диагнозом ППРС;
- неврологи, специализирующиеся в области ППРС.

Опрос проходил на территории 18 субъектов РФ. Всего было опрошено 418 пациентов с ППРС и 80 врачей-неврологов, специализирующихся в лечении ППРС. Сбор информации и анализ полученных данных осуществлялись в период с 1 июня по 20 ноября 2017 года.

### **Результаты исследования**

Учитывая многообразие клинической симптоматики рассеянного склероза, его прогрессивное течение, необходимость параклинического (инструментального и лабораторного) подтверждения диагноза, данные проведенного исследования демонстрируют благоприятную обстановку с диагностикой данного заболевания в РФ.

В настоящее время лишь немногим более половины больных РС (57,5%) регулярно контактируют с врачами поликлиник по месту жительства по поводу своего заболевания. Две трети опрошенных отметили, что обращаются в поликлинику в периоды ухудшения состояния, еще 12,5% больным оказывается врачебная помощь на дому.

Таким образом, в том или ином виде регулярную медицинскую помощь получают менее 20% больных ППРС.

Однако исследование показало, что основные проблемы в доступности медицинской помощи для пациентов с ППРС связаны с деятельностью поликлиник. Так, например, 23,3% опрошенных вообще не посе-

щают поликлинику в связи со своим заболеванием, почти половина больных (47,3%) заявили, что их никогда не приглашают в поликлинику к невропатологу на консультацию.

Эксперты также отмечают, что это звено медицинской помощи больным нуждается в серьезном совершенствовании. Проблемы здесь связаны с тем, что:

- в поликлиниках отсутствуют необходимые специалисты (неврологи, окулисты и т.п.);
- врачи поликлиник не соблюдают правила ведения таких больных (не посещают их, не созваниваются, больные не наблюдаются на диспансерном учёте по месту жительства и т.п.);
- наблюдается разобщенность, отсутствие взаимодействия, преемственности между первичным поликлиническим звеном и специализированными центрами в лечении больных [3].

Такая ситуация приводит к тому, что среди опрошенных только немногим более трети вполне удовлетворены результатами лечения, две трети же в той или иной степени не довольны проводимой медицинской реабилитацией.

Очевидно, на такую оценку влияют и факторы социального и психологического характера: социальное самочувствие, психологический настрой и т.п. Исследование показало очень четкую связь между удовлетворенностью результатами лечения и эмоциональным состоянием человека: чем выше его позитивный эмоциональный фон, тем в большей степени больной доволен лечением. Среди тех больных, у которых часто бывает хорошее настроение, более половины (53,4%) вполне удовлетворены результатами симптоматического лечения, среди тех же, кто чаще испытывает чувство печали, довольных оказалось всего 18,4%.

Кроме того, оценивая конкретные результаты проводимого симптоматического лечения, изменения в их состоянии, возможностях, уже заметны более позитивные высказывания респондентов. Так, например, более половины опрошенных (52,5%) отметили, что после курса лечения они начинают чувствовать себя бодрее, еще у 28,8% больных возникает ощущение уменьшения слабости в руках или ногах. Не чувствуют никаких улучшений лишь 5% больных ППРС.

Подавляющее большинство опрошенных отмечают появление позитивных изменений в жизни после лечения. Так, 22% больных сказали, что им стало легче справляться со своими профессиональными обязанностями, еще 20% смогли снова вернуться в активную повседневную жизнь: ходить в магазины, гости, просто на улицу.

Мнения экспертов по поводу уровня медицинской реабилитации больных РС в целом совпадают с оценками самих пациентов. Представителями профессионального сообщества отмечается, что средства диагностики и лечения заболевания сегодня в нашей стране достаточно развиты для пациентов с ремитирующей формой РС (РРС), в то время как для ППРС остается недостаточной [3]. Среди основных недостатков медицинской помощи при ППРС эксперты выделяют, прежде всего, следующие проблемы:

- трудности и длительность включения новых препаратов в «ограничительные перечни жизненно важных лекарственных препаратов»;
- редкое обновление списков больных с РС с учетом ППРС;
- отсутствие единого стандарта организации работы специализированных центров РС, с учетом нужд пациентов с ППРС;
- низкий уровень поликлинической помощи больным РС;
- трудности в области установления адекватного уровня нетрудоспособности пациентам с тяжелыми хроническими инвалидизирующими заболеваниями, в том числе РРС и ППРС;
- недостаточность мер социальной защищенности пациентов с РС, имеющих стойкое нарушение трудоспособности.

По данным исследования, большинство больных РРС не испытывает трудностей с приобретением лекарств для лечения своего заболевания. Лекарственное обеспечение данной категории больных осуществляется в основном за счет государства (препараты ПИТРС), однако симптоматические препараты, в том числе для пациентов с ППРС, часто приходится покупать пациентам самим. Для 77% опрошенных основными трудностями в приобретении лекарств стала их высокая цена. Еще одним важным препятствием для многих участников исследования является труднодоступность самой аптеки: 37,2% респондентов сказали, что им приходится кого-то просить сходить в аптеку, еще 22,1% отметили, что они испытывают трудности с самостоятельным посещением аптек. Кроме того, треть больных ППРС заявили, что часто в аптеках не бывает нужных лекарств.

Как показало исследование, чаще всего больным ППРС приходится приобретать ноотропные препараты, витамины, антиоксиданты, ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции и нарушений мозгового кровообращения. Многие из этих лекарственных средств включены в списки льготных препаратов. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что поликлинические аптеки недостаточно укомплектованы, кроме того, отсутствует непрерывное пополнение ассортимента необходимых препаратов.

## Социальный профиль пациента с ППРС

По данным исследования, чаще всего ППРС встречается в средней, экономически активной возрастной группе от 36 до 55 лет (рис. 1).

Пациент с данным заболеванием имеет высокий образовательный статус, большой трудовой стаж и профессиональный опыт квалифицированного специалиста. Он является семейным человеком (рис. 2), воспитывающим одного или двух детей.

Почти 90% пациентов с ППРС имеют инвалидность, причем две трети — нерабочие группы (рис. 3).

Как показало исследование, подавляющее большинство опрошенных в настоящее время не работают (78,7%). Из них 76,7% основной причиной текущей безработицы назвали отсутствие возможности работать в связи с состоянием здоровья.

## Особенности лечения и реабилитации пациентов с ППРС: оценка текущей терапии

По данным опроса, болезнь диагностируется у пациентов достаточно быстро: 40,4% опрошенных отметили, что диагноз ППРС им был поставлен в течение месяца после обращения к врачам Центра РС.

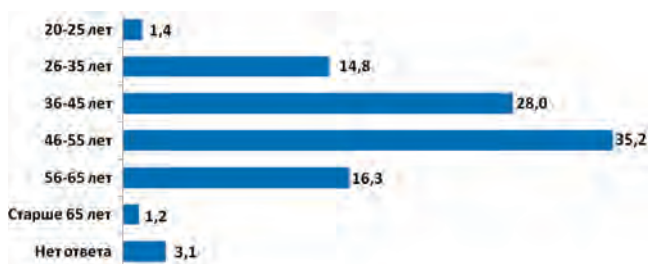


Рис. 1. Возраст пациентов с ППРС.



Рис. 2. Семейное положение пациентов с ППРС.

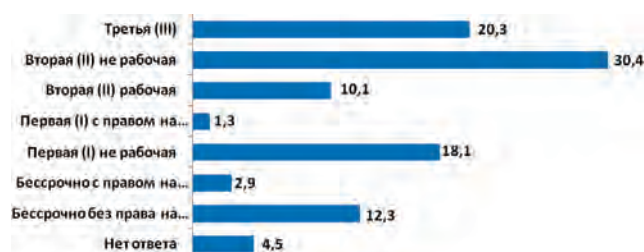


Рис. 3. Группы инвалидности у пациентов с ППРС.



После диагностирования заболевания подавляющее большинство пациентов (82,1%) регулярно наблюдается в поликлиниках по месту жительства. Однако, несмотря на тяжесть заболевания, часть пациентов с ППРС не обращаются за медицинской помощью в медицинские учреждения, либо делают это не очень часто: 10,8% опрошенных ни разу не посещали за последний год невролога в поликлинике в связи со своим заболеванием,



Рис. 4. Значимость проблем в ведении пациентов с ППРС (мнение врачей).

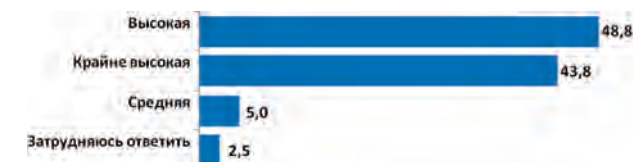


Рис. 5. Оценка потребности в более эффективных лекарственных препаратах для лечения пациентов с ППРС.



Рис. 6. Оценка пациентами эффективности проводимой им терапии.



Рис. 7. Оценка врачами эффективности терапии, проводимой пациентам с ППРС.

38,0% не обращались ни разу за год к терапевту. Основные причины: низкий уровень доступности медицинской помощи на амбулаторном уровне и неверие в эффективность лечения.

По данным исследования, 80,1% опрошенных пациентов с ППРС наблюдаются по поводу своего заболевания в специализированных региональных центрах рассеянного склероза. Чуть более трети участников исследования заявили, что проходят курс стационарного лечения в центре РС не чаще одного раза в год.

В ходе исследования врачам-неврологам было предложено проранжировать по степени значимости (от 1 — самые важные, до 5 — наименее важные) проблемы, с которыми они сталкиваются при ведении пациентов с ППРС. В настоящее время наиболее актуальной проблемой является отсутствие эффективной терапии ППРС для таких пациентов (рис. 4). Чуть менее значимым, но также важным, стало отсутствие клинических рекомендаций ППРС и проблема поздней диагностики заболевания на уровне первичного звена.

В рамках проводимого исследования изучалась медикаментозная составляющая терапии ППРС. По данным опроса, наиболее часто назначаемыми и принимаемыми пациентами с ППРС препаратами на сегодняшний день являются метилпреднизолон и интерферон б-1б.

Подавляющее большинство опрошенных врачей-неврологов оценивают потребность в более эффективных лекарственных препаратах для лечения пациентов с ППРС как крайне высокую и высокую (рис. 5). Но они видят и сложности, которые могут возникнуть при появлении такого препарата, связанные с отсутствием его в федеральном перечне «7 высокозатратных нозологий», в федеральных клинических рекомендациях и в перечне ЖНВЛП (жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов).

Вместе с тем, большинство опрошенных пациентов с ППРС не очень высоко оценивают эффективность проводимой в настоящее время терапии в связи с их заболеванием: 18,4% оценивают ее как совсем не эффективную, 39,0% — как недостаточно эффективную (рис. 6).

Врачи еще более критичны в своих оценках: 87,5% специалистов оценили ее как неэффективную в той или иной степени (рис. 7).

### Качество жизни пациентов с ППРС

В целом для опрошенных характерна довольно pessimistic самооценка изменений собственного состояния за последний год (рис. 8). Ухудшение состояния собственного здоровья отмечает более половины опрошенных — 55,2%. Противоположное мнение — здоровье улучшилось — высказали лишь 10,5% респондентов.



Однако, несмотря на низкую оценку своего физического состояния, возможностей своего здоровья, тем не менее, опрошенные продемонстрировали осторожный оптимизм в самооценке своего психоэмоционального состояния.

Наибольшую помощь в сохранении позитивного настроения у больных с ППРС оказывает поддержка и понимание со стороны родственников, членов семьи. Большинство опрошенных оценивают свои взаимоотношения в семье довольно позитивно: 59,6% респондентов отметили, что члены семей стараются облегчить их состояние, помочь, еще 29,4% сказали о сочувственном отношении к себе (рис. 9).

Основными трудностями, с которыми сталкиваются опрошенные в своей семейной жизни, являются:

- затруднения в выполнении домашних обязанностей;
- трудности материального характера;
- нарушения в интимной жизни.

44,0% опрошенных заявили, что им необходим постоянный помощник, чтобы осуществлять повседневную деятельность. Чаще всего данную функцию выполняет другой член семьи, что приводит к дополнительным нагрузкам на семейный бюджет, поскольку близким приходится на время ухода оставлять работу.

Материальное положение подавляющего большинства семей пациентов с ППРС ухудшается. Многие вынуждены нести дополнительные расходы на лечение больного. Чаще всего участники исследования оплачивают:

- приобретение лекарств (85,4%);
- поездки на консультации к врачам (37,8%);
- услуги массажиста (19,6%).

По данным исследования в среднем одна семья тратит на лечение и реабилитацию больного дополнительно 5046 рублей в месяц.

### Оценка качества медицинской помощи пациентам с ППРС в регионах

В ходе исследования опрашиваемым врачам-неврологам было предложено оценить качество оказания медицинской помощи пациентам с ППРС в том регионе, где они проживают и работают. Оценка давалась по 10-балльной шкале от 1 — очень низкое качество до 10 — очень высокое качество

Опрошенные специалисты дали не очень высокую оценку качеству медицинской помощи, оказываемой пациентам с ППРС в их регионах. В целом качество оказания медицинской помощи пациентам с ППРС было оценено в 5,2 баллов. Наибольшие баллы дали своим регионам врачи Республики Татарстан, Тюменской и Ульяновской областей, самые низкие — неврологи Челябинской и Ярославской областей (рис. 10).

Самая многочисленная группа опрошенных неврологов (37,5%) считает, что качество медицинской помощи пациентам с ППРС, оказываемой в их регионе такое же, как и в стране в целом (рис. 11).



Рис. 8. Самооценка состояния здоровья пациентов с ППРС.



Рис. 9. Отношение членов семьи к болезни пациентов с ППРС.

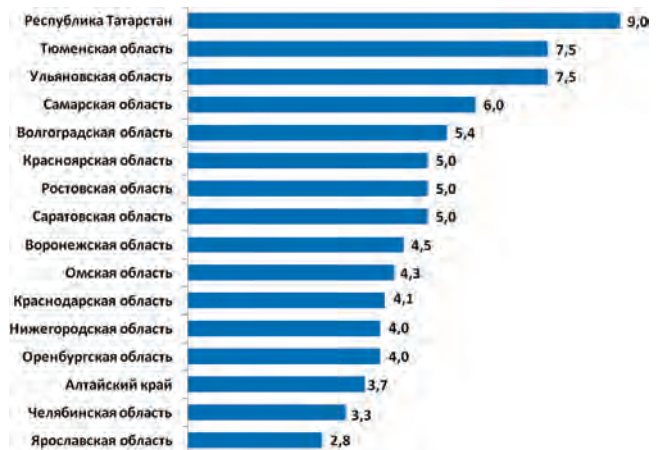


Рис. 10. Региональные оценки качества медицинской помощи пациентам с ППРС.



Рис. 11. Сравнение качества медицинской помощи пациентам с ППРС в регионе и в стране в целом.

Количество тех, кто считает, что ситуация у них в регионе в той или иной мере (значительно, немного) лучше, чем в стране в целом, почти в два раза больше, чем тех, кто дал негативную оценку своему региону.

Те врачи, кто давал более высокую оценку качеству региональной системы оказания помощи пациентам с ППРС, считают в подавляющем большинстве, что этому способствует функционирование в регионе специализированного центра РС. Еще одной значимой причиной высокого качества помощи, оказываемой изучаемой категории пациентов в регионе, является, по мнению 27,3% опрошенных специалистов, наличие региональных программ помощи таким больным.

Низкие оценки были связаны с той же причиной — функционированием специализированного центра. Так, по мнению 13,8% респондентов, которые оценили качество региональной помощи пациентам с ППРС ниже, чем в среднем по стране, такая ситуация вызвана отсутствием в регионе такого центра, либо отсутствием специализированных отделений в больницах региона.

По данным исследования, в настоящее время пациенты острее всего ощущают потребность в доступной эффективной инновационной терапии ППРС (таблица).

Как видно из таблицы, значимыми для опрошенных являются и материальные проблемы. Исследование показало, что семейные бюджеты многих пациентов после постановки диагноза ППРС начинают нести дополнительную нагрузку, связанную с необходимостью покупки лекарств, оплаты работы массажистов и др. Кроме того, многие пациенты вынуждены оставить работу. Поэтому более половины участников исследования отметили, что они нуждаются в материальной поддержке (денежные выплаты).

Актуальными являются потребности в улучшении медицинского обслуживания и получении бесплатных лекарств.

Опрошенные врачи чаще всего также указывают также на необходимость доступной эффективной инновационной терапии ППРС (88,8%), специальной техники, устройств и приспособлений (75,0%), в целом создания безбарьерной среды (60,0%), которая давала бы пациентам с ППРС возможность ощущать себя полноправными членами общества.

**Выводы**

1. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз ППРС чаще всего встречается в возрастной группе от 36 до 55 лет, которая является наиболее экономически активной.

Таблица

**Актуальные потребности пациентов с ППРС**

Как Вы считаете, в чем, прежде всего, нуждаются больные рассеянным склерозом?	Доля, %
Разного рода денежные выплаты (пособия, пенсии, компенсации)	52,6
Внимание, забота со стороны окружающих	20,8
Доступность эффективной инновационной терапии ППРС	57,7
Возможность ощущать себя полноправным членом общества	26,1
Бытовое обслуживание на дому	15,8
Специальная безбарьерная среда, приспособленная к нуждам инвалидов	37,1
Специальная техника, устройства и приспособления, позволяющие свободно перемещаться, получать нужную информацию, общаться	32,8
Консультации специалистов по правовым и медицинским вопросам	22,0
Помощь в трудоустройстве, переобучении, получении образования.	12,7
Помощь в организации досуга, возможность участвовать в концертах, спортивных мероприятиях, культурной жизни области	6,2
Улучшение медицинского обслуживания	44,5
Улучшение жилищных условий	7,4
Ремонт жилья	3,3
Бесплатные лекарства	45,0
Другое	1,2
Затрудняюсь ответить	2,2
Нет ответа	4,3

2. В результате тяжести заболевания у пациентов с ППРС происходит быстрая потеря трудоспособности: как показало исследование, большинство опрошенных с данным диагнозом не работают. В то же время материальные расходы семей на лечение и реабилитацию больных после постановки диагноза увеличиваются.

3. Пациенты с ППРС не получают эффективной терапии по профилю своего заболевания.

4. Эффективность препаратов, которые используются сейчас, оценивается и пациентами, и врачами достаточно низко. Участники исследования выделили потребность в доступной эффективной инновационной терапии ППРС как наиболее актуальную в настоящее время.

5. По данным исследования, основными недостатками системы организации медицинской помощи больным ППРС являются:

- трудности и длительность включения новых препаратов в «ограничительные перечни жизненно важных лекарственных препаратов»;

- редкое обновление списков больных с РС с учетом ППРС;

- отсутствие единого стандарта организации работы специализированных центров РС, с учетом нужд пациентов с ППРС;

- низкий уровень поликлической помощи больным РС;

- трудности в области установления адекватного уровня нетрудоспособности пациентам с тяжелыми хроническими инвалидизирующими заболеваниями, в том числе РС и ППРС;

- недостаточность мер социальной защищенности пациентов с РС, имеющих стойкое нарушение трудоспособности.

6. Поликлическая помощь является важнейшей составляющей организации медицинской помощи больным РС. В настоящее время это звено подвергается наибольшей критике как со стороны специалистов, так и со стороны самих больных. По результатам исследования основные недостатки поликлической помощи больным РС связаны с:

- недостаточно высоким уровнем квалификации врачей, осуществляющих диагностику РС и ведение данной категории больных;

- отсутствием возможностей проводить регулярные медицинские обследования, процедуры по поводу

заболевания (анализы, посещение специалистов, МРТ и др.);

- отсутствием возможности получать регулярную профессиональную медицинскую помощь по направлениям в специализированных центрах РС;

- отсутствием необходимых специалистов в поликлиниках, неуккомплектованностью кадрами (неврологи, окулисты и т.п.);

- несоблюдением правил ведения больных с РС врачами поликлиник (не посещают их, не созваниваются, больные не наблюдаются на диспансерном учете по месту жительства и т.п.);

- разобщенностью, отсутствием взаимодействия, преемственности между первичным поликлиническим звеном и специализированными центрами в лечении больных.

7. Интересно, что больные ППРС, довольно оптимистично оценивая свое состояние, которое на их взгляд скорее ухудшается, тем не менее, стараются сохранять позитивный эмоциональный настрой и продолжать активно участвовать в социальной жизни.

Также, по данным исследования, большинство людей, больных ППРС, не склонно занимать более активную позицию в вопросах улучшения своего положения: создание рабочих мест, помощь в трудоустройстве, объединение в союзы и ассоциации. Эти варианты мер по улучшению положения больных РС, инвалидов получили незначительное число выборов. Среди респондентов в большей степени распространены патерналистские настроения: ожидание действий, заботы и помощи со стороны государства, общества в целом.

### Список литературы

1. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты. Под ред. И.Д. Столярова, А.Н.Бойко. СПб: ЭЛБИ-СПб., 2008. 320 с.

2. Власов Я.В., Курапов М.А., Чураков М.В. Роль пациентских общественных организаций в повышении качества оказания медицинской и социальной помощи населению (на примере Общероссийской общественной организации инвалидов — больных рассеянным склерозом). *Вестник Росздравнадзора* 2011; (5): 70-78.

3. Власов Я.В., Синеок Е.В., Чураков М.В., Беркович Р.Р. Оценка пациентами эффективности терапии рассеянного склероза. *Практическая медицина. Неврология* 2017; (1-1): 78-88.

4. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.

**RESEARCH OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS SATISFACTION WITH HEALTH CARE AND QUALITY OF LIFE**

***Vlasov Ya.V.<sup>1</sup>, Churakov M.V.<sup>2</sup>, Gromova T.N.<sup>2</sup>, Dolgikh G.T.<sup>3</sup>, Dolgikh T.A.<sup>3</sup>***

1 – Samara State Medical University  
Samara, Russia

2 – Center for Humanitarian Technologies and Research «Social Mechanics»  
Samara, Russia

3 – SBHCl Samara Regional Clinical Hospital n.a. V.D. Seredavin  
Samara, Russia

**Corresponding author:** *Vlasov Yan*; e-mail: sams99@inbox.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interests.

**Received:** 01.02.2018.

The article presents the key results of a medical and sociological study conducted to examine the level of satisfaction of those taking a current therapy used in treating patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS). The survey was conducted in 19 regions of the Russian Federation and engaged 437 patients with a confirmed PPMS and 80 neurologists majoring in the disease. The research project was carried out by the All-Russian Public Organization of Disabled People with Multiple Sclerosis (Russian Multiple Sclerosis Society / RuMSS) with the scientific participation on the part of the Russian Committee of Researchers in Multiple Sclerosis (ROKIRS). This is the first experience of conducting a medical and sociological study in the Russian Federation, taking in both PPMS patients and neurologists. The study identified typical medical and social problems, which PPMS patients face; the study revealed a significant decrease in the quality of life of this patients' group as well.

**Keywords:** primary progressive multiple sclerosis, patient association, survey, life quality of PPMS patients.



## Современна ли биоэтика?

Гурылева М.Э. д.м.н., профессор кафедры биомедицины и медицинского права с курсом истории медицины

ФГБУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Казань

Автор для корреспонденции. Гурылева Марина Элисовна; e-mail: meg4478@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 28.09.2017.

*Дается понятие науке биоэтике, ее отличию от медицинской этики, области интересов и поле деятельности. Делается вывод об актуальности биоэтической проблематики и необходимости развития науки.*

**Ключевые слова:** биоэтика, научный прогресс, человеческие ценности, этические проблемы

Сегодня термин «биоэтика» крайне популярен и употребляется в контексте многочисленных рассуждений о проблемах различных областей медико-биологической науки и медицинской практики, оценке взаимоотношений участников лечебного процесса, обсуждении примеров нарушения прав человека в общем и прав пациента в частности и т.д. Несмотря на столь широкое использование термина, у биоэтики как науки есть свои границы и необходимо их четко определить и отмежевать области интересов биоэтики от интересов профессиональной (в данном случае медицинской этики), с которой ее часто объединяют.

Для этого обратимся к дефинициям. Термин «этика» означает область знания, интеллектуальную традицию, в рамках которой исследуется и изучается мораль [1]. В этике, как науке, выделяют ненормативную часть, которая занимается социологическим и историческим анализом морали того или иного общества, и нормативную этику, область интереса которой — обоснование, систематизация и закрепление морального идеала, моральных норм и стандартов. Частью нормативной этики является прикладная этика, а разновидностью последней — профессиональная этика, для представителя медицинской специальности — медицинская. В зрелом виде профессиональная этика — это упорядоченные, систематизированные морально-этические принципы и нормы, которые излагаются в виде этического кодекса профессии.

Истоки медицинской этики уходят в далекое прошлое и связаны с именем Гиппократ. И хотя за 25-вековой период существования наука претерпела изменения, ее основы остались непоколебимыми. Главной задачей врача во все времена является благополучие пациента, поддержание его жизни и здоровья, максимально возможного высокого качества

жизни, а конкретные этические вопросы, с которыми он сталкивается, касаются его взаимоотношений с обществом, в котором он осуществляет профессиональную деятельность, с пациентами и их родственниками, с коллегами. Медицинская этика как наука изучает и регламентирует нравственные начала в деятельности медицинских работников отражая психо-эмоциональную сторону практики. В настоящее время этические нормы для медицинского работника/врача закреплены в Международном кодексе медицинской этики (Всемирная медицинская ассоциация, 1949), а так же в принятых в нашей стране: Этическом кодексе российского врача (Ассоциация врачей России, 1994), Кодексе врачебной этики Российской Федерации (Пироговский съезд врачей, 1997), Кодексе профессиональной этики врача Российской Федерации (Национальный съезд врачей Российской Федерации, 2012), Министерство здравоохранения РФ разработало свой проект кодекса профессиональной этики работников системы здравоохранения и предложило его общественности для обсуждения. Кроме этого практически каждое медицинское учреждение имеет свой кодекс этики (к примеру, Кодекс профессиональной этики медицинского работника Свердловской области, Кодекс профессиональной этики и служебного поведения медицинских работников ГБОУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №4» или Кодекс профессиональной этики медицинского работника Санкт-Петербургского государственного автономного стационарного учреждения социального обслуживания «Психоневрологический интернат № 10» и т.д.). Не совсем понятно такое разнообразие, тем более что большинство зарубежных коллег обходится единым профессиональным этическим стандартом, но факт говорит сам за себя: значит в этом поле есть пробле-

мы и эти проблемы медицинской этики требуют обсуждения и решения!

В XX веке Всемирная организация здравоохранения приняла концепцию «Здоровье для всех к 2000 году», определившую стратегию и тактику всех развитых стран по созданию условий для обеспечения и развития здоровья населения, положив в основу понятие здоровья (принятое ею в 1946 году и закрепленное в Уставе Всемирной организации здравоохранения), в котором существенную роль стала играть социальная компонента, а базисом явилась концепция качества жизни человека. В это же время родилась наука биоэтика, использующая ту же идеологию. Ее автор — американский онколог, лауреат нобелевской премии Ван Ренсслер Поттер, задумался о том, что при современном развитии науки человечество, необдуманно внедряя ее достижения, может принести огромный вред не только себе, но и всему живому на планете. В своей программной книге *Global Bioethics* (1988 г.) он представил глобальную биоэтику как всеохватывающую и всеобъемлющую этику, носящую тотальный, универсальный характер, и заложил основы новой дисциплины, соединяющей в себе биологические знания и познание системы человеческих ценностей. «Я выбрал, — В.Р. Поттер, — корень *bio* для символизации биологического знания, науки о живых системах, и *ethics* для символизации познания системы человеческих ценностей» [2]. Ученый констатировал факт образования пропасти между биологическими основами существования человека и этическими ценностями человеческой культуры. По его мнению, научно-технический прогресс стал угрожать человечеству и самому существованию жизни на Земле и существует единственное спасение — создание «моста» между двумя культурами — научной и нравственно-гуманитарной. Биоэтика, в поттеровском прочтении, не вправе сосредотачиваться только на человеке, она должна распространять свой метод на всякое научное вмешательство человека в жизнь как таковую. Она строит модели допустимых действий и оценивает риски, способствует справедливому распределению ресурсов и при этом учитывает общественные предпочтения защищая права лиц, оказавшихся в роли пациентов. Биоэтика предлагает унифицированные методы разрешения типовых ситуаций, в которых оказывается человек, соприкасаясь с биотехнологиями, которые могут быть положенными и становятся основой рекомендательных и нормативных документов [3].

Известны примеры использования достижений науки не в мирных целях: электрический стул, атомная и водородная бомбы, химическое и бактериологическое оружие. Впрочем, использование достижений научно-технического прогресса исключительно в мир-

ных целях все равно не гарантирует полной безопасности, поскольку возможны различного рода техногенные катастрофы, несущие огромные разрушения и влияющие на дальнейшее развитие человечества. Мы хорошо помним экологическую катастрофу Чернобыля, захватившую территорию Украины, Белоруссии, Российской Федерации (1986 г.) и аварию в Фукусиме (2011 г.), результаты которой ощутимы даже на американском континенте, последствия разлива нефти в Мексиканском заливе (2010 г.), изменивший всю экологию региона, Бхопальскую трагедию на химическом производстве (1984 г.), а если добавить к этому практически высохшее Аральское море, кислотные дожди, вырубку тропических лесов, растущие озоновые дыры, мы увидим, что В.Р. Поттер был трижды прав, и человечество чуть более чем за полвека смогло нанести планете урон, не сопоставимый со всеми предыдущими тысячелетиями.

Прогресс несет угрозу человечеству. Понимание этого факта сегодня констатируют не только философы [4—6], но эту идею поддерживают и представители академической науки и инженерного сообщества, мысли которых очень точно выразил ректор МГУ — одного из старейших и крупнейших классических университетов России, флагмана отечественного образования, науки и культуры — академик В.А. Садовничий: «в наступившем веке мы все в большей степени будем сталкиваться с запретами и ценностями морально-этического характера, которые нельзя будет создать или преодолеть только технологическими средствами, сколь бы совершенными последние ни были, так как, в конце концов, именно эти ценности определяют дальнейший путь цивилизационного развития». «И тогда человечеству придется осознанно и взвешено изменить концепцию развития, основанную на всевозрастающем росте потребления..., на новую — путь самоограничения и согласия с природой и жизнью» [7]. Как метко выразился отечественный философ П.Д. Тищенко, обсуждая ситуацию, когда человек в ситуации выбора принимает решения, которые имеют кардинальное значение как для его членов сейчас, так и для будущих поколений, в «эпоху биотехнологий человек разыгрывает самую опасную игру — он «играет в бога» [2] и здесь, биоэтика дает возможность профилактировать страшные последствия — она играет роль гуманитарной экспертизы, предупреждая и прогнозируя возможные негативные последствия современных достижений науки для биосоциальной сущности человека [6].

В отличие от промышленной революции прошлого, современный этап научного прогресса строится вокруг биологии и связанными с ней медициной, ветеринарией, сельским хозяйством как основы прорывных технологий — именно они, по мнению уче-

ных, решат в XXI веке продовольственную проблему и значительно улучшат здоровье человека (здесь речь идет как о средствах профилактики заболеваний, так и об инновационных методах лечения). Биоэтика в этом ракурсе играет роль индикатора социальной реакции на новации, она определяет принципы и критерии нравственного отношения к живому и призвана предотвратить негативные последствия биовласти, которую сегодня получило человечество в лице современных биомедицинских технологий [8]. Не должно использование этих технологий (к примеру, генетических или связанных с искусственной репродукцией, нейрофармакологией или средствами продления жизни) может принести не меньше вреда, чем катастрофы, связанные с ядерной и атомной энергетикой [9]. Применение достижений науки в области продления жизни, выхаживания недоношенных младенцев (а сегодня возможно выхаживание ребенка с массой тела от 500 грамм, рожденного после 22 недель гестации. По статистике ВОЗ недоношенными в мире ежегодно рождается 20 млн детей, из них около миллиона — дети с экстремально низкой массой тела), сохранения жизни людям с тяжелой патологией приводит к тому, что биологическое воспроизводство человека подвергается опасности и существует угроза ухудшения генофонда человечества, так как происходит устранение действий естественного отбора и выбраковки носителей генетических ошибок из поколения в поколение. Если прибавить к этому возможности изменения генома, которые уже применяют для лечения наследственных заболеваний (не совместимых с жизнью или глубоко инвалидизирующих) и получения особей с заданными свойствами (например, обладающих приоритетами для достижения высоких спортивных результатов) — это уже серьезная опасность изменения основ телесности человека [6].

Биоэтика — это феномен современной культуры, областью интересов которой является пространство проблем, связанных с жизнью, которые решаются не с традиционных гиппократово патерналистических позиций, а являются результатом компромисса между сферой выработки и применения новых биомедицинских знаний и технологией, с одной стороны, и индивидом и обществом — с другой [10] при разделении ответственности между всеми сторонами за результаты этой деятельности. Для реализации этой деятельности создан социальный институт, включающий сложную систему международных (на уровне ООН, ЮНЕСКО, ВОЗ, Совета Европы и т.д.), национальных (в системе государственных и профессиональных организаций), региональных и локальных (в структурах исследовательских и практических организаций) этических комитетов. Биоэтика в определенном аспекте является частью правозащитного

движения реализуемого различными общественными организациями и движениями: независимые врачебные ассоциации, организации защиты прав пациентов, организации защиты прав животных, организации сторонников и противников права на аборт и т.д.

Считается, что первым биоэтическим решением было определение критериев доступа пациентов к жизнеподдерживающей технологии — речь идет о первом аппарате «искусственная почка», появившемся в больнице Сиэтла в начале 70-х годов 20 века. Вопрос о первоочередности оказания помощи пациентам врачи не стали решать сами, а предложили создать совет из уважаемых граждан округа, который с легкой руки представителей средств массовой информации сразу же был назван «божественным комитетом». Этому комитету приходилось вершить судьбы людей, решать непростую задачу: кому предоставить шанс на выживание, кому отказать...

Далее острыми проблемами, решаемыми совместно профессионалами и обществом, стали вопросы пролонгации жизни для лиц, требующих применения аппаратов искусственной вентиляции или искусственного кровообращения, при стойкой утере сознания. Именно благодаря междисциплинарному подходу удалось придти к понятию смерти мозга и выработать ее критерии. И дело не только в эксплуатации техники, работе врачей и чувствах родственников, ситуация осложняется дальнейшими возможностями — перспективами использования трупных органов для трансплантации. Цель в данном случае благородна — спасение жизни тяжелобольным, иного шанса выживания не имеющим, подход к процедуре — сложный: с рациональной позиции — забор органов необходимо осуществить как можно раньше, при максимальной их работоспособности, а с этической позиции — есть опасность разобрать на органы человека, способного к дальнейшей жизнедеятельности...

Следующим шагом в становлении науки стало осуждение этических проблем искусственной репродукции. В 70-х годах прошлого века появилась возможность применения методов искусственной инсеминации, в том числе гетерологической (с использованием спермы донора), экстракорпорального оплодотворения и трансплантации эмбриона, в ряде случаев трансплантации для вынашивания в матку не генетической матери (суррогатное материнство).

При применении этих методов искусственной репродукции проблем этики несколько:

- во-первых, возникают сложности в установлении родственных отношений — у одного ребенка может быть до пяти родителей, а женщина, выносившая его («суррогатная мать»), может быть одновременно и его же бабушкой, если ребенок был зачат яйцеклеткой ее дочери, или тетей (из яйцеклетки сестры).

Кстати, отношение к суррогатному материнству в разных странах не однозначно — от его поддержки (Российская Федерация), до жестких ограничений (Великобритания, Швейцария, Израиль) и запрета (Австрия, Швеция, Франция) [4]. Хотя и в нашей стране закон (ФЗ №323 «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», 2011) разрешает суррогатное материнство, оценка технологии обществом не одина. Так, в марте 2017 г. в Госдуме членом Совета Федерации России от Владимирской области Антоном Беляковым внесен законопроект о запрете суррогатного материнства;

- во-вторых, производится манипуляция с человеческими эмбрионами (это может быть на этапе «в пробирке», когда выбирают 1—2 эмбриона для трансплантации в матку, а остальные уничтожают или замораживают и не факт, что они будут в дальнейшем использованы, а не утилизированы; или на этапе после пересадки эмбрионов в матку — редукция эмбрионов, когда при возникновении многоплодной беременности часть жизнеспособных из них уничтожают). И этом случае человек играет роль бога: какие эмбрионы выбрать для пересадки, какие редуцировать, какие уничтожить? В этом случае актуальной становится проблема установления критериев определения момента начала человеческой жизни: слияние мужской и женской гамет, первые деления клеток, имплантация зародыша в стенку матки, формирование нервной трубки, появление сердцебиения или дыхания? Определение статуса плода ведет к появлению моральных обязательств. А если добавить к этому еще и возможности редактирования генома, например с помощью доступной сегодня технологии CRISPR/Cas9, и обсуждаемый на страницах профессиональной печати (*Science Translational Medicine*), путь получения яйцеклеток из стволовых клеток эмбриона или взрослого организма (технология экстракорпорального гаметогенеза), то это заставит нас задуматься о судьбе многочисленных лишних эмбрионов и расцвете евгеники, о реальности экспериментов на зародышах, далее — о рождении феномена генетического неравенства и др., а все это — проблемы биоэтики. И, хотя эти вопросы могут и не стать реальностью еще очень долго, целесообразно начать думать над ними уже сейчас.

Если возможность создания яйцеклетки искусственным путем — дело будущего, то абсолютно современными и насущными в рамках демографической политики являются вопросы гендерной идентификации и трансформации, деконструкции сексуальности (гомосексуализма и транссексуализма), биоэтической толерантности. Однополые браки, гендерное равенство в вопросах родительства — не выдумки. Самым известным примером «мужской беременности»

до сих пор остается история Томаса Бити — трансгендера, который сохранил матку и родил троих детей. Это могло бы стать, по мнению авторов, новым решением проблемы бесплодия, а также по-настоящему уравнило бы мужчин и женщин в правах. Возможно, для ряда гетеросексуальных семей, когда женщина не может или не хочет сама вынашивать ребенка, рождение ребенка мужчиной могло бы стать благом, но это также и шанс для гомосексуалов. Эту тему активно и всерьез обсуждают в гомосексуальных и транссексуальных сообществах, а реализация такой возможности может стать основанием для подрыва всего института семьи.

Серьезной биоэтической проблемой наших дней стала и проблема искусственного интеллекта. Развитие технологий нейропротезирования — шанс достойной жизни пациентов после повреждения мозга, вызванного аварией, инсультом или дегенеративными неврологическими заболеваниями. Управляемое мышью устройство помогает двигаться парализованным конечностям, стимулятор спинного мозга облегчает хронические боли, стимулятор крестцового нерва используется для лечения недержания, стимулятор блуждающего нерва применяют в случае эпилепсии и для контроля за состоянием психики при глубоких депрессиях. Имплантаты, оказывающие глубокую стимуляцию головного мозга, используются для лечения дрожания при болезни Паркинсона и эссенциального дрожания. В тоже время, Джонатан Эттрейн, профессор интернет-права юридического факультета Гарварда, считает, что существует опасность того, что усложнение компьютерных систем, создание самообучающихся программ может помешать нам в обеспечении должного уровня проверки и контроля. «Меня беспокоит сокращение автономии человека, поскольку наши системы — при помощи технологий — становятся все более сложными и тесно взаимосвязанными».

Настоящим является разработка и использование электронно-механических систем — информационно-коммуникационные имплантатов, которые могут проводить мониторинг состояния организма и передавать информацию на внешние устройства, а в случае необходимости даже сообщать о критическом состоянии организма. Искусственный гиппокамп — протез мозга, разрабатываемый в виде чипа, при помощи которого можно восстанавливать или улучшать память. В отличие от кохлеарных протезов этот чип будет заменять работу поврежденной области мозга. Кортикальный имплантат предназначен для людей, лишенных зрения, он позволит передавать информацию от цифровой мини-камеры к электродам, соединенным со зрительной зоной коры головного мозга, минуя нефункционирующую



ретины или зрительный нерв. Окулярный имплантат, или искусственная ретина, — новая технология по замене нефункционирующей ретины (слоя воспринимающих свет клеток, расположенного в глазе). Интерфейс между компьютером и мозгом. При помощи этой технологии будет возможно получать информацию из головного мозга и представлять ее в виде компьютерного интерфейса. При помощи кохлеарных и зрительных имплантатов информация будет поступать в мозг, а с помощью этой технологии выводиться на внешние источники (например, на монитор). Все вместе позволит создать интерактивную технологию, благодаря которой, например, парализованные люди смогут вступать в коммуникацию. GPS имплантаты определяют местонахождение человека при помощи спутниковой системы навигации.

В стадии разработки находятся технологии, направленные на улучшение способностей человека. Среди них чипы-имплантаты кибер-памяти, беспроводная и невербальная коммуникация между людьми. Искусственное видение — разработка имплантатов, которые дают возможность видеть инфракрасные лучи. Для этого будет использоваться инфракрасная камера, подсоединенная к имплантату. Звуковой зуб — такая технология поможет передавать звуковую информацию с использованием внутренней вибрации костей во внутреннее ухо. Через звуковой зуб можно будет устанавливать связь с компьютерами, мобильными телефонами и другими устройствами.

Несмотря на то, что, как заявляют исследователи, потребуется время, прежде чем многие из упомянутых выше технологий будут реализованы на практике, уже сейчас можно говорить о кардинальных изменениях современных представлений о человеке, которые произойдут в ближайшие десятилетия в связи с совершенствованием информационно-коммуникационных имплантатов [3].

Несмотря на то, что андроид является лишь искусной имитацией человека и обязан подчиняться соображениям гуманизма, современные технологии, по мнению экспертов, вплотную приблизились к созданию системы, которая способна мыслить самостоятельно. И, как следствие, отрицать абсолютное подчинение человеку. Может быть опасения научного фантаста Айзека Азимова («Хоровод», 1942), где он сформулировал обязательные правила поведения для роботов и выразил опасения при их бунте, станет реальностью? Европейская группа по этике науки и новых технологий при Европейской комиссии разработала рекомендации, цель которых — формирование правовых и этических границ биотехнологий, развитие принципов гражданского общества и вместе с тем устранение барьеров для развития и внедрения

информационно-коммуникационных имплантатов (*Code of conduct for responsible nanosciences and nanotechnologies research*) [11].

Первым лекарством от рака мы обязаны химическому оружию Второй мировой войны — горчичному газу. Работая с ветеранами войны, пострадавшими во время газовой атаки, американские учёные обнаружили, что горчичный газ можно использовать для лечения лимфомы. Позже, и также случайно, были открыты другие препараты. Сегодня счёт таргетных препаратов идёт уже на тысячи. Идея проекта по картированию нуклеотидных полиморфизмов, которые отвечают за индивидуальный отклик на лекарственные препараты, была поддержана десятью фармакологическими компаниями, в том числе Roche, Novartis и Glaxo Wellcome. Ведется поиск полиморфизмов, ответственных за риски диабета, астмы и болезней сердца. На сегодняшний день замысел пионеров персонализированной медицины перешел из стадии решения прикладных трудностей отдельных фармакологических компаний в разряд глобальных проектов по смене парадигмы медицины и превращению ее в персональную, превентивную и предиктивную медицину [3]. Зная о самых клинически значимых мутациях у пациента, можно в специальных базах данных по фармакогеномике найти подходящие препараты и эффективно помочь пациенту. Можно и наоборот: используя данные о мутациях, присущих определенным группам людей, разработать генетическое оружие, способное уничтожать людей, например, по расовому признаку. Такой генный терроризм может выглядеть вполне пристойно: люди употребляют традиционный для них пищевой компонент и погибают, а причиной этого является модификация этого продукта, ведущая к блокаде какого-то гена, имеющегося у этой группы людей [9].

Пожалуй, лучше всего с точки зрения биоэтики разработана область клинических исследований. Злоупотребления прошлого, скандалы, связанные с опытами на заключенных в фашистских лагерях, тюрьмах, пациентах домов престарелых, исследования с привлечением неразвитого в культурном плане населения, наконец, печально известная талидомидовая трагедия, послужили выработке четких принципов, а позже и правил проведения биомедицинских исследований с участием человека — Руководства по качественной клинической практике (*Good Clinical Practice, GCP*). В этой области достигнута и гармонизация правил проведения клинических исследований в рамках основных участников фармацевтической отрасли — США, Европе, Японии — для облегчения регистрации испытанного лекарственного средства создано общее руководство — ICH GCP (*International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*).

Базисным правилом клинических исследований является добровольное информированное согласие участников и его концепция, разработанная до мелочей (какая информация, в каком объеме, в какой форме, когда, как должна быть представлена пациенту, как получено согласие и др.) случит основной гарантией этичности исследования. Для исследовательской практики создан специальный биоэтический институт — независимые этические комитеты, проводящие этическую экспертизу проектов (рассматривающие протокол исследования, информацию, предоставляемую пациентам, и все документы, обеспечивающие безопасность участников, сопоставляющие возможный вред и пользу при его осуществлении) с целью соблюдения прав и обеспечения безопасности участников.

Острых вопросов медицины имеющих этическое звучание — несметное множество: это и экологические аспекты развития биомедицинских технологий, вопросы, возникающие у человека в конце жизни (эвтаназия, проблемы отношения к умирающим больным), проблемы вакцинации и СПИДа, генетики (включая проблемы геномных исследований, геной инженерии и генотерапии, создания трансгенных организмов, генетической инженерии в спорте, патентования генома человека, проблем современной прогностической медицины и генетического паспорта, евгенические программы, клонирование человека, вполне реальный биотерроризм), манипуляции со стволовыми клетками, трансплантология. Новое звучание приобретают проблемы сохранения конфиденциальности и информированного согласия в связи

с широким развитием биобанков и многое другое. Поэтому неиссякаемы горизонты развития биоэтики как науки и актуальность этого направления со временем будет только возрастать.

### **Список литературы:**

1. Гусейнов А.А., Апресян Р.Г. Этика: Учебник. М.: Гардарики, 1998. 472 с.
2. Тищенко П.Д. Биотехнологии и проблема человеческого в человеке. Человек. Наука. Гуманизм. М.: Наука, 2009. 800 с.
3. Беялетдинов Р.Р. Риски современных биотехнологий: философские аспекты: Дис. ... к.филос.н. М., 2017. 185 с.
4. Юдин Б.Г. Трансгуманизм — наше будущее? Человек 2013; (4): 5-17.
5. Тищенко П.Д. Биовласть в эпоху биотехнологий. М., 2001. 177 с.
6. Нежметдинова Ф.Т. Биоэтика в контексте современных научных стратегий и как прикладная этика в эпоху современных технологий. Вестник Санкт-Петербургского университета 2009; (1): 31-35.
7. Садовничий В.А. Знание и мудрость в глобализирующемся мире: Докл. на Пленарном заседании IV Российского философского конгресса «Философия и будущее цивилизации». 24 мая 2005 г. М., 2005. С. 18-19.
8. Фукуяма Ф. Наше постчеловеческое будущее: последствия биотехнологической революции. Пер. с англ. М.Б. Левина. М., 2004. С. 31.
9. Лопухин Ю.М. Наука и общество на рубеже веков. М., 2000. С.64-65.
10. Игнатъев В.Н., Юдин Б.Г. Новая философская энциклопедия. В четырех томах. Ин-т философии РАН. Научно-ред. совет: В.С. Степин, А.А. Гусейнов, Г.Ю. Семигин. М., Мысль, 2010. С. 267-270.
11. Code of conduct for responsible nanosciences and nanotechnologies research [Электронный ресурс]. Available at: [http://ec.europa.eu/research/science-society/document\\_library/pdf\\_06/nanocode-apr09\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/nanocode-apr09_en.pdf) Accessed: 12.06.2017.

## **IS BIOETHICS CONTEMPORARY?**

**Guryleva M.E.**

Kazan State Medical University  
Kazan, Russia

**Corresponding author:** *Guryleva Marina*; e-mail: meg4478@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interests.

**Received:** 28.09.2017.

The article deals with the concepts of bioethics, its difference from medical ethics, areas of interest and field of activity. A conclusion is made about the relevance of bioethical problems and the need for the development of science.

**Keywords:** bioethics, scientific progress, human values, ethical problems

# Информированное согласие и границы автономии в клинических исследованиях с участием уязвимых групп пациентов

Семенова Н.В. д.м.н., руководитель научно-организационного отделения, председатель Независимого этического комитета

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.  
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3.

Автор для корреспонденции. Семенова Наталья Владимировна; e-mail: nvs@bekhterev.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 23.10.2017.

*Обязательным условием проведения научных (клинических) исследований является получение добровольного, осознанного, информированного согласия участника исследования. Особое внимание уделяется информированному согласию и процедуре его получения в тех случаях, когда исследование проводится с участием уязвимых контингентов, к которым относятся и лица с психическими расстройствами. Наиболее сложным вопросом, с точки зрения этики, являются границы автономии, определяющие, в каких случаях следует считать выражение согласия/несогласия пациента осознанным, компетентным и добровольным.*

**Ключевые слова:** этическая экспертиза, информированное добровольное согласие, автономия пациента, психические расстройства.

**Н**акопление и применение знаний в целях улучшения здоровья человека основаны на приверженности этическим принципам: исследования должны проводиться с соблюдением норм этики и открывать перспективы для повышения стандартов здоровья каждого. Клинические исследования являются жизненно важным элементом развития глобальной системы здравоохранения. Согласно определению ВОЗ [1], научные (в том числе клинические) исследования в здравоохранении (медицинские исследования с участием людей в качестве субъектов) — это любая деятельность в сфере общественных наук, биологии, медицины или эпидемиологии, которая включает в себя сбор и анализ данных с целью накопления новых знаний, и в которой человек подвергается манипуляциям, вмешательству, наблюдению или взаимодействует с исследователем иным способом — непосредственно или путем изменения среды, или становится индивидуально опознаваемым в результате сбора, подготовки или использования исследователями биологического материала или медицинских или иных документов.

Необходимо подчеркнуть, что принципиальная разница между лечением и исследованием заключается в том, что лечение проводится в интересах конкретного пациента, а исследование — с целью получения новых знаний. Иными словами, общей особенностью всех научных медицинских исследований яв-

ляется получение новых знаний, а не выгод для участников. Но важно помнить, что получение научных знаний не освобождает ученых-медиков от обязанности защищать участников исследования от предотвратимого вреда или неоправданного риска [2].

Обязательным условием проведения исследований является получение добровольного, осознанного, информированного согласия участника исследования [2—6]. Информация участнику исследования должна предоставляться в доступной для понимания форме, на русском языке или, по требованию участника исследования, на его родном языке. Предоставляемая информация должна быть хорошо документирована, ясно изложена, должна доноситься без давления, обмана и подкупа, не должна содержать запугивающей информации и сведений финансового или другого характера стимулирования, которые будут побуждать потенциального участника к принятию неадекватного решения.

Особое внимание уделяется информированному согласию и процедуре его получения в тех случаях, когда исследование проводится с участием уязвимых лиц [5—6]. К категории уязвимых контингентов относятся: несовершеннолетние, лица с психическими и ментальными расстройствами, с нарушениями органов чувств, беременные и кормящие женщины, пожилые люди, студенты, военнослужащие, представители этнических меньшинств, мигранты, а также отдель-

ные лица и сообщества людей, находящиеся в различных условиях финансовой, административной, национальной, религиозной, расовой и другой зависимости.

Совет Международных организаций по Медицинским наукам (*Council for International Organizations of Medical Sciences and the World Health Organization*) определяет понятие уязвимости (*vulnerability*) как относительную (или абсолютную) неспособность к защите собственных интересов. Уязвимые контингенты — это те лица, у которых повышен риск причинения им вреда, и часто возникает угроза возможности злоупотребления властью со стороны тех, кто в состоянии причинить вред [4].

Кроме того, актуальное физическое или психологическое состояние некоторых людей, например, старческая хрупкость (*frailty*), нетрудоспособность/инвалидность, тяжелая болезнь, делает их особенно уязвимыми. Среди признаков уязвимости основным является недостаточная компетентность субъектов («недееспособность» в психологическом смысле), которая вызывает затруднения в защите своих интересов и выражении согласия или несогласия. Необходимо учитывать, что для защиты собственных интересов такие люди могут вообще отказаться выражать согласие/несогласие (принимать решение), если добровольность даваемого согласия ставится под угрозу.

При проведении исследования с участием уязвимых контингентов должно обеспечиваться соблюдение специальных процедур, учитывающих факторы возрастной, интеллектуальной, ментальной или социальной незрелости личности участника исследования. Говоря о больных с психическими расстройствами как о категории уязвимых участников исследования, прежде всего, возникает вопрос о правомерности получения информированного согласия у лиц с психическими расстройствами.

Существует точка зрения, оспаривающая правомерность получения согласия у лиц, страдающих тяжёлыми психическими расстройствами (такими, как шизофрения, тяжёлая депрессия), поскольку эти расстройства значительно сказываются на когнитивных функциях. Однако, по данным исследований последних лет, при изменении формы предъявления информации, необходимой для принятия решения (например, многократное её повторение, предоставление большего количества времени на обдумывание), процент её усвоения достоверно не отличается от такового у здоровых людей. Лишь в очень тяжёлых случаях (состояния изменённого сознания, острые психозы с выраженной растерянностью или крайней загруженностью психотическими переживаниями, состояния глубокого слабоумия) отношение больного к факту оказания психиатрической помощи установить прак-

тически невозможно, поэтому получение согласия в таких случаях следует считать неправомерным.

Выделяют четыре типа нарушенной способности принимать решения, которые учитываются при планировании и проведении научных исследований в психиатрии:

1) флуктуирующая — при шизофрении, биполярном расстройстве и некоторых деменциях, когда болезненные симптомы периодически усиливаются и убывают;

2) проспективная — ранние стадии болезни Альцгеймера, когда симптоматика неуклонно нарастает и, несмотря на имеющуюся способность принимать решения в данное время, имеются убедительные основания ожидать нарушения ее в будущем;

3) ограниченная — более продвинутые стадии болезни Альцгеймера, когда способность выразить информированное согласие (*informed consent*) нарушена, но субъект все же способен выразить «менее качественное» согласие (*assent*) или отказаться от участия в исследовании;

4) полная — конечные стадии болезни Альцгеймера, глубокие деменции, когда утрачивается практически всякая способность принимать решения, основанные на сколько-нибудь значительном размышлении [5—6].

И здесь особенно остро встает вопрос о границах автономии, иначе говоря, — в каких случаях следует считать, что решение пациента (или выражение согласия/несогласия) является осознанным, компетентным и добровольным.

Автономия понимается как форма личной свободы действий, при которой индивид совершает поступки в соответствии со свободно выбранным им решением. Ценность автономии заключается, с одной стороны, в том, что конкретный человек, обладая наилучшими знаниями о собственном благополучии, может сделать наилучший выбор для самого себя. С другой стороны, даже если у человека не всегда есть достоверные знания о собственном благополучии (как, например, в случаях когнитивного снижения, биполярного расстройства или шизофрении), его самостоятельный выбор в конечном итоге способствует его собственному благу. Даже если человек делает выбор не в своих непосредственных интересах, тот факт, что он делает этот выбор самостоятельно, в любом случае дает ему ощущение свободы. И в этом плане аргументы специалистов-медиков с целью изменить этот выбор, могут относиться к проявлениям патерналистической установки. Принцип автономии, таким образом, не ограничивается признанием автономии, но предполагает и уважение того, что выбор, делаемый пациентом, как бы он ни расходился с позицией врача, должен определять дальнейшие действия последнего.



### Список литературы

1. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2013 г. Научные исследования в целях достижения всеобщего охвата населения медицинскими услугами. ВОЗ, 2013. 186 с.
2. Этические аспекты проведения международных исследований в области здравоохранения: Сборник ситуационных задач. Под ред. Р. Кэш, Д. Уиклер, А. Саксена, А. Капрон. ВОЗ, 2012. 210 с.
3. ICH Harmonised Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice (ICH-E6). Available at: <http://ichgcp.net/> (accessed: 15.04.2017).
4. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva: CIOMS, 2002. 60 p.
5. Research Involving Persons with Mental Disorders that May Affect Decisionmaking Capacity, Vol 1, Report and Recommendations of the National Bioethics Advisory Commission. Rockville, MD: National Bioethics Advisory Commission (NBAC), 1998. 176 p.
6. Research Involving Persons with Mental Disorders that May Affect Decisionmaking Capacity, Vol 2, Commissioned Papers by the National Bioethics Advisory Commission. Rockville, MD: National Bioethics Advisory Commission (NBAC), 1999. 79 p.

## THE INFORMED CONSENT AND BORDERS OF AUTONOMY IN CLINICAL TRIALS WITH PARTICIPATION OF VULNERABLE GROUPS OF PATIENTS

**Semenova N.V.**

St. Petersburg V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology  
St. Petersburg, Russia

**Corresponding author:** *Semenova Natalia*; e-mail: [nvs@bekhterev.ru](mailto:nvs@bekhterev.ru)

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interests.

**Received:** 23.10.2017.

Required condition of clinical researches is an acquisition of voluntary informed consent of the participant of the study. When the research takes part with vulnerable contingents (which include people with mental disorders), informed consent and procedure of its acquisition are far much important. The most complicated question, from the point of view of ethics, is the borders of autonomy, defining cases when agreement or disagreement would be conscious, competent and voluntary.

**Keywords:** ethics expertise, voluntary informed consent, patient's autonomy, mental disorders.

# Этическая дилемма клинического исследования и клинического испытания лекарственных средств во время беременности

Решетько О.В.<sup>1,2</sup> д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии  
Луцевич К.А.<sup>1,2</sup> к.м.н., доцент кафедры фармакологии  
Луцевич Т.С.<sup>2</sup> врач-клинический фармаколог

1 — ГБОУ «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России  
410071, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

2 — ГУЗ «Областная клиническая больница»  
Саратов, Октябрьский район, п. Смирновское ущелье, к.№ 1

Автор для корреспонденции. Решетько Ольга Вилоровна; e-mail: reshetko@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 05.12.2017.

*Беременные женщины и их будущие дети требуют своевременный доступ к безопасному, эффективно-му, научно-обоснованному лечению. Однако исключение беременных из клинических испытаний лекарственных средств может быть связано с пренатальным воздействием исследуемого препарата. В последние годы стало очевидным, что включение беременны в клинические испытания продуктов, предназначенных для использования во время беременности, может быть научным и этически оправданным. Настало время внести важные изменения в правила и положения, регулирующие биомедицинские исследования с участием беременных.*

**Ключевые слова:** беременность, плод, клинические испытания, этика, регуляторная практика

Во время беременности использование классической парадигмы исследования лекарственных средств (ЛС) считается неприемлемым [24]. Сюда относятся факторы, препятствующие изучению фармакокинетических и фармакодинамических (ФК/ФД) особенностей ЛС у беременных пациенток, а также опасения относительно безопасности здоровья матери и плода, трудности в разработке дизайна соответствующих клинических испытаний, этические соображения и ограничения финансовых возможностей. Несмотря на призывы в последние годы включать беременных в клинические испытания фармакологических вмешательств, прогресс почти отсутствует [35]. Используемые при беременности ЛС часто разрабатываются неофициально, т.е. они применяются для лечения матери, плода и плацентарной дисфункции после того, как прошли клинические испытания в общей популяции без участия беременных [2]. В результате, ЛС рутинно назначаются во время беременности, тем не менее они используются *off-label* (с нарушением инструкций по применению) и в качестве нелегализованных (*unlicensed*) препаратов, т.е. без необходимых клинических данных о дозе, кратности и пути введения, ФК, фармакологической безопасности и эффективности у беременных женщин [19, 39]. Обнаруже-

но, что 83% препаратов, назначенных пациенткам крупного родильного дома в Великобритании, были применены *off-label* [20]. Определение вызываемой гестацией величины изменения фармакокинетического профиля важно с целью оптимизации режима дозирования ЛС беременным. Однако в действительности из-за риска для плода не представляется возможным провести обстоятельные фармакокинетические исследования у беременных всех ЛС, потребляемых этой уязвимой популяцией [21]. Следовательно, требуются альтернативные подходы, в частности проведение целенаправленных исследований, позволяющих понять механизмы, каким образом на различных стадиях гестации изменяются процессы абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции ЛС в организме матери и фетоплацентарном комплексе.

Исторически сложилось, что отнесённые к группе пациентов со статусом «терапевтических сирот» беременные по этическим соображениям из-за возможного эмбриофетального риска обычно не допускаются к участию в клинических испытаниях новых ЛС [1, 35]. Существующий «фармацевтический пробел» в разработке медикаментов для использования в акушерстве означает, что беременные не получают пользы от терапевтических достижений, связанных с выходом на

рынок современных ЛС и появлением новых рациональных подходов к фармакотерапии в других областях медицины [12, 15]. И во время исследования и разработки (*research and development, R&D*) большинства современных препаратов их изучение никогда не проводилось во время беременности [25, 30, 36, 38]. Вместо этого данные их безопасности и токсичности были получены либо путем постмаркетингового надзора, либо через ретроспективные исследования на поздней стадии гестации. Аналогичным образом, данные их эффективности и дозирования были экстраполированы из исследований, проведенных у небеременных женщин или мужчин. Наряду с этим выполненные на животных тератологические исследования с целью получения регуляторного одобрения новых ЛС не прогнозируют риски, происходящие во время беременности в организме человека [7, 11]. Помочь уменьшить количество непредвиденных тератогенных эффектов, которые возникают после нормативного утверждения препарата, может совершенствование методов доклинического тестирования посредством моделей на основе механизма возникновения врожденных аномалий развития, включением исследований генной экспрессии, метаболомики или других новаторских подходов [22, 28]. Тем не менее, в обозримом будущем маловероятно разработать надёжные подходы к доклиническому распознаванию эмбриофетального риска ЛС [16]. При этом в клинической практике принципы благоприятного баланса выгод и рисков трудно достижимы, когда необходимо одновременно рассматривать интересы матери и плода [18], что ведет к этической дилемме.

Хотя широко признается, что беременные и их интересы недостаточно представлены в медицинских исследованиях, тем не менее масштаб и причины их исключения почти не охарактеризованы [14, 35]. Большинство клинических испытаний ЛС с участием беременных сосредоточены на терапии акушерских заболеваний [13, 29, 35]. Несмотря на очевидную потребность преодолеть серьезные пробелы в знаниях о безопасности и эффективности фармакотерапии, практика исключения беременных даже из испытаний ЛС, представляющих незначительный риск для плода, широко распространена как при бюджетном, так и коммерческом финансировании клинических исследований [39]. В обзоре данных относительно маркировки 213 новых фармацевтических препаратов, утвержденных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) между 2003 и 2012 гг., в разделе применения при беременности только 5,2% из них включали данные полученные в исследованиях с участием человека, в то время как большинство (92,9%) основывались на эксперимен-

тальных данных [30]. В спонсированные фармацевтическими компаниями клинические испытания ЛС регулярно не допускаются к участию беременные, даже в исследовании фазы IV, предназначенные для сбора данных об использовании уже находящихся в обращении и утвержденных FDA препаратов с благоприятными профилями безопасности [38]. Было изучено 558 таких исследований, опубликованные на сайте [www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov) с октября 2011 по январь 2012 г., включавшие женщин репродуктивного возраста и сфокусировавших внимание на лечение состояний, с которыми могут сталкиваться не только беременные. При этом дизайн только пяти (1%) исследований был разработан специально для участия беременных и примерно 95% исследований, в которых они могли бы участвовать, предпочли тем не менее исключить их. Из 367 клинических испытаний с подтвержденными критериями включения и исключения в 348 (95%) беременные были исключены, а в 19 (5%) — нет [38]. Кроме того, более высокая доля клинических испытаний биологических агентов в отличие от фармацевтических препаратов включала участие беременных (19% по сравнению с 2%), свидетельствуя о том, что сообщения о материнской уязвимости к биотерроризму и гриппу ведут к росту понимания необходимости таких исследований [38]. Особый интерес вызывает глобальное обследование 16 сертифицированных Всемирной организацией здравоохранения регистров клинических испытаний ЛС с предоставлением анализа текущих данных об их количестве, природе, источниках финансирования и географическом распределении [35]. Из общего количества зарегистрированных 301 538 клинических испытаний 168 826 проводились в 2013—2014 гг. и процент клинических испытаний ЛС с участием беременных варьировался от 0 до 7,4% в различных регистрах. В общем, таковыми были только 0,32% (534 исследования) из всех проведенных зарегистрированных исследований. Крупнейшей базой данных был регистр США ([Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov)), однако его вклад составил только 14% всех проведенных клинических испытаний ЛС с участием беременных. Большинство клинических испытаний ЛС оказались сфокусированы на анестезии/анальгезии, преждевременных родах/подавлении сократительной деятельности матки, индукции родов, заболеваниях эндокринной системы и гипертензивных расстройствах. Менее 6% проведенных клинических испытаний ЛС были сосредоточены на здоровье матери или плода в качестве основного первичного результата, и только 4,4% включали спланированный фармакокинетический анализ испытуемых препаратов. Треть всех проведенных клинических испытаний ЛС внесли вклад в перенацеливание существующих препаратов для применения

во время беременности, в то же время были разработаны только три новых препарата для показания при беременности. При этом фармацевтической промышленностью финансировались семь процентов всех проведенных идентифицированных клинических испытаний ЛС с участием беременных. Определено примерно 50-кратное неравенство в проведении клинических испытаний ЛС между беременностью и другими областями медицины [35].

Из вышеприведенных данных представляется, что существующая основа медикаментозного назначения в период беременности в ближайшем будущем не улучшится и, при необходимости, — большинство назначенных беременным ЛС будет оставаться off-label или нелегализованными, с отсутствием адекватной информации о дозе, эффективности и безопасности во время беременности [35]. Показано отсутствие данных, доступных для создания руководства по дозированию ЛС во время беременности [31], наиболее часто упоминаемой причины, позволяющей не допускать беременных к участию в клинических испытаниях ЛС и связанной с проблемой безопасности для матери и плода [9]. В то же время распространение использования ЛС во время беременности постоянно возрастает. Физиологические изменения во время беременности ведут к значительной модификации системного воздействия препарата, что потребовало бы изменения дозы. Поиск в базе данных PubMed фармакокинетических клинических испытаний ЛС показал, что из всего опубликованных с конца 1960-х по август 2013 г. 35 921 фармакокинетических исследований 494 публикации были связаны с беременностью (1,29%) [31]. При более внимательном анализе фармакокинетических исследований у беременных, опубликованных с 2008 г. (81 исследование) выяснилось, что около трети клинических испытаний ЛС были связаны с вопросами родов и родоразрешения, треть — с инфекционными заболеваниями во время беременности, и оставшаяся треть — с разнообразными родовыми показаниями. Как подчеркивается, существуют огромные пробелы в фармакологической информации и доказательствах для соответствующей дозировки препаратов среди беременных [31].

Доказательство отрицательного теста на беременность часто является необходимым критерием для включения женщин в клинические исследования и, следовательно, требования соблюдения контрацепции и тестирования беременности могут быть частью методологии исследования [36]. В свою очередь, контрацепция в качестве предпосылки для участия в клиническом испытании ЛС может создавать неудобства для исследователей в католических медицинских учреждениях [10]. Отмечается, что беременные обла-

дают достаточным интеллектуальным или образовательным потенциалом, чтобы принять обоснованное решение об участии в исследовании [36]. Невозможно переоценить важность процесса добровольного и осознанного согласия. При этом разумно ожидать, что беременная, принимая во внимание интересы будущего ребенка, будет защищать себя и благополучие плода [26]. Необходимо также предпринимать попытки свести к минимуму риск для беременной и плода, когда тщательный мониторинг риска должен быть частью дизайна исследования. При этом признано, что частью дизайна клинических испытаний ЛС с участием беременных также должен стать систематический метод сбора данных о врожденных аномалиях у младенцев [34].

В последние годы стало очевидным, что включение беременных в клинические испытания фармацевтических продуктов, предназначенных для использования во время беременности, может быть, как с научной позиции, так и этически оправданным [6, 32, 33]. Безопасное и эффективное назначение ЛС может быть достигнуто лишь путем проведения клинических испытаний препарата с участием беременных, и для консультирования опубликованы руководящие принципы, каким образом такие исследования могут лучше всего быть разработаны, проведены и регулированы [37]. Предлагается два варианта для включения беременных женщин в клинические испытания ЛС [4, 5]. Первый вариант, когда фаза I испытаний, изучающая безопасность препарата у беременных, должна быть начата в то же время как фаза III испытаний, изучающая эффективность препарата в общей популяции. При втором подходе, беременные должны присоединиться к концу фазы II или фазу III испытаний, как только исследуемый препарат благополучно пройдет через фазу I и, по крайней мере, раннюю фазу II испытаний у мужчин и небеременных женщин, с расширением мониторинга безопасности препарата среди беременных, подобно тому, как сделано в отдельной фазе I испытания [5]. Другие возможности для исследований препарата во время беременности включают оппортунистические исследования рекрутированных беременных, которые уже используют интересующий препарат [6, 27]. Такие исследования могли бы включать фармакокинетические исследования с забором образцов крови, добавляя минимальный риск [27]. Обсервационные исследования и регистры ЛС при беременности также используются в изучении воздействия ЛС, используемых во время беременности, с описанием этических основ для проведения таких исследований [23].

В последнее десятилетие FDA активно обращает внимание на необходимость включения женщин (беременных и небеременных) в программы предупрежде-



ния нежелательных исходов фармакотерапии, выпускает руководства для промышленности по созданию регистров ЛС при беременности и разрабатывает руководящие принципы для проведения ФК/ФД исследований у беременных. Между тем до сих пор отсутствует законодательство, которое бы стимулировало или разрешило исследования ЛС у беременных и кормящих женщин [17]. В США Центрами по контролю и профилактике заболеваний (*Centers for Disease Control and Prevention*) разработана инициатива под названием «Лечение для двоих» (*Treating for Two: Safer Medication Use in Pregnancy*), направленная на предотвращение врожденных дефектов у младенцев и улучшение состояния здоровья матерей путем поиска лучших терапевтических стратегий для лечения частых состояний при беременности и в репродуктивном возрасте [8]. Тем не менее, основным препятствием остается - отсутствие проведения клинических испытаний в области разработки ЛС, дозирования и оценки применения во время беременности [3].

### Список литературы/References

1. Луцевич К.А., Решетко О.В., Луцевич Т.С. Современная парадигма фармакологического исследования с участием беременных женщин: оценка риска, морально-этические принципы и регуляторный аспект. *Педиатрическая фармакология* 2014; 11(2): 22-29. [Lutsevich K.A., Reshetko O.V., Lutsevich T.S. Modern paradigm of the pregnant-involving pharmacological study: risk assessment, ethical principles and regulatory aspect. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology* 2014; 11(2): 22-29. (In Russ.)]
2. Anger G.J., Piquette-Miller M. Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(1): 184-187. doi: 10.1038/sj.clpt.6100377.
3. Ayad M., Costantine M.M. Epidemiology of medications use in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015; 39(7): 508-511. doi: 10.1053/j.semperi.2015.08.002.
4. Baylis F. Pregnant women deserve better. *Nature* 2010; 465(7299): 689-690. doi: 10.1038/465689a.
5. Baylis F., Halperin S.A. Research involving pregnant women: trials and tribulations. *Clin Invest* 2012; 2(2): 139-146. doi: 10.4155/cli.11.178.
6. Blehar M.C., Spong C., Grady C., Goldkind S.F., Sahin L., Clayton J.A. Enrolling pregnant women: issues in clinical research. *Womens Health Issues* 2013; 23(1): e39-45. doi: 10.1016/j.whi.2012.10.003.
7. Brent R.L. Utilization of juvenile animal studies to determine the human effects and risks of environmental toxicants during postnatal developmental stages. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2004; 71(5): 303-320. doi: 10.1002/bdrb.20020.
8. Broussard C.S., Frey M.T., Hernandez-Diaz S., Greene M.F., Chambers C.D., Sahin L. et al. Developing a systematic approach to safer medication use during pregnancy: summary of a Centers for Disease Control and Prevention-convened meeting. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(3): 208-214.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.040.
9. Carvalho B., Wong C.A. Drug labeling in the practice of obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(1): 24-27. doi: 10.1016/j.ajog.2014.04.040.
10. Casey M.J., O'Brien R., Rendell M., Salzman T. Ethical dilemma of mandated contraception in pharmaceutical research at catholic medical institutions. *Am J Bioeth* 2012; 12(7): 34-37. doi: 10.1080/15265161.2012.680532.
11. Daston G.P. Laboratory models and their role in assessing teratogenesis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157C(3): 183-187. doi: 10.1002/ajmg.c.30312.
12. Doering P.L., Boothby L.A., Cheek M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: is the current system adequate to inform of risks? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(2): 333-339. doi: 10.1067/mob.2002.125740.
13. Dominguez V., Ramos N., Torrents A., Garcia D., Carne X. Clinical trials during pregnancy: what has been done. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(5): 455-458. doi: 10.1007/s00228-011-1145-x.
14. Endicott S., Haas D.M. The current state of therapeutic drug trials in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92(2): 149-150. doi: 10.1038/clpt.2012.81.
15. Fisk N.M., Atun R. Market failure and the poverty of new drugs in maternal health. *PLoS Med* 2008; 5(1): e22. doi: 10.1371/journal.pmed.0050022.
16. Friedman J.M. How do we know if an exposure is actually teratogenic in humans? *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011; 157C(3): 170-174. doi: 10.1002/ajmg.c.30302.
17. Gee R.E., Wood S.F., Schubert K.G. Women's health, pregnancy, and the U.S. Food and Drug Administration. *Obstet Gynecol* 2014; 123(1): 161-165. doi: 10.1097/AOG.0000000000000063.
18. Goodrum L.A., Hankins G.D.V., Jermain D., Chanaud C.M. Conference report: complex clinical, legal, and ethical issues of pregnant and postpartum women as subjects in clinical trials. *J Womens Health* 2003; 12(9): 857-867. doi: 10.1089/154099903770948087.
19. Grzeskowiak L.E., Mol B.W. Off-label prescribing in pregnancy — a case of risky business or business as usual? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 187: 78-79. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.01.001.
20. Herring C., McManus A., Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *Int J Pharm Pract* 2010; 18(4): 226-229. doi: 10.1211/ijpp.18.04.0007.
21. Ke A.B., Rostami-Hodjegan A., Zhao P., Unadkat J.D. Pharmacometrics in pregnancy: an unmet need. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 53-69. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140009.
22. Knudsen T.B., Kavlock R.J., Daston G.P., Stedman D., Hixon M., Kim J.H. Developmental toxicity testing for safety assessment: new approaches and technologies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2011; 92(5): 413-420. doi: 10.1002/bdrb.20315.
23. Koren G. Ethical framework for observational studies of medicinal drug exposure in pregnancy. *Teratology* 2002; 65(4): 191-195. doi: 10.1002/tera.10038.
24. Koren G., Clark S., Matsui D. Drugs during pregnancy and lactation: new solutions to serious challenges. *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012: 206179. doi: 10.1155/2012/206179.
25. Koren G. Sex dependent pharmacokinetics and bioequivalence — time for change. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013; 20(3): e358-e361.
26. Liaschenko J., DeBruin D., Marshall M.F. The two-patient framework for research during pregnancy: a critique and a better way forward. *Am J Bioeth* 2011; 11(5): 66-68. doi: 10.1080/15265161.2011.566032.
27. Lyerly A.D., Faden R. Mothers matter: ethics and research during pregnancy. *Virtual Mentor* 2013; 15(9): 775-778. doi: 10.1001/virtualmentor.2013.15.9.pfor1-1309.
28. Makris S.L., Kim J.H., Ellis A., Faber W., Harrouk W., Lewis J.M. et al. Current and future needs for developmental toxicity testing. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2011; 92(5): 384-394. doi: 10.1002/bdrb.20335.
29. Matsui D. Ethics of studies of drugs in pregnancy. *Pediatr Drugs* 2015; 17(1): 31-35. doi: 10.1007/s40272-014-0104-2.
30. Mazer-Amirshahi M., Samiee-Zafarghandy S., Gray G., van den Anker J.N. Trends in pregnancy labeling and data quality

for US-approved pharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(6): 690.e1-690.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.013.

31. McCormack S.A., Best B.M. Obstetric pharmacokinetic dosing studies are urgently needed. *Front Pediatr* 2014; 2: 9. doi: 10.3389/fped.2014.00009.

32. Munoz F.M., Sheffield J.S., Beigi R.H., Read J.S., Swamy G.K., Jevaji I. et al. Research on vaccines during pregnancy: protocol design and assessment of safety. *Vaccine* 2013; 31(40): 4274-4279. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.042.

33. Munoz F.M., Weisman L.E., Read J.S., Siberry G., Kotloff K., Friedman J. et al. Assessment of safety in newborns of mothers participating in clinical trials of vaccines administered during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2014; 59(suppl 7): S415-S427. doi: 10.1093/cid/ciu727.

34. Rasmussen S.A., Hernandez-Diaz S., Abdul-Rahman O.A., Sahin L., Petrie C.R., Keppler-Noreuil K.M. et al. Assessment of congenital anomalies in infants born to pregnant women enrolled in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (Suppl 7): S428-S436. doi: 10.1093/cid/ciu738.

35. Scaffidi J., Mol B.W., Keelan J.A. The pregnant women as a drug orphan: a global survey of registered clinical trials of pharmacological interventions in pregnancy. *BJOG* 2017; 124(1): 132-140. doi: 10.1111/1471-0528.14151.

36. Schonfeld T., Schmid K.K., Brown J.S., Amoura N.J., Gordon B. A pregnancy testing policy for women enrolled in clinical trials. *IRB* 2013; 35(6): 9-15.

37. Sheffield J.S., Siegel D., Mirochnick M., Heine R.P., Nguyen C., Bergman K.L. et al. Designing drug trials: considerations for pregnant women. *Clin Infect Dis* 2014; 59(suppl 7): S437-S444. doi: 10.1093/cid/ciu709.

38. Shields K.E., Lysterly A.D. Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5): 1077-1081. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a9ca67.

39. Wing D.A., Powers B., Hickok D. U.S. Food and Drug Administration drug approval: slow advances in obstetric care in the United States. *Obstet Gynecol* 2010; 115(4): 825-833. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d53843.

## **ETHICAL DILEMMA OF CLINICAL RESEARCH AND CLINICAL TRIALS OF MEDICINES DURING PREGNANCY**

**Reshetko O.V., Lutsevich K.A., Lutsevich T.S.**

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy  
Saratov, Russia

**Corresponding author:** Reshetko Olga; e-mail: reshetko@yandex.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interests.

**Received:** 05.12.2017.

Pregnant women and their fetuses deserve timely access to safe, effective, evidence-based care. However, the exclusion of pregnant women from clinical trials of medicines may be associated with pre-natal exposure to the investigational product. In recent years, it has become evident that inclusion of pregnant women in clinical trials of products intended for use during pregnancy might be scientifically and ethically justifiable. Now is the time to make important changes to the rules and regulations governing biomedical research involving pregnant women.

**Keywords:** pregnancy, fetus, clinical trials, ethics, regulatory practice

# Качество локальной этической экспертизы клинических исследований в России\*

Семенов-Тян-Шанский В.Л. — старший руководитель по работе с ресурсами и исследовательскими центрами

QuintilesIMS

199004, Санкт-Петербург, Средний пр. 36/40, Литер «К»

Автор для корреспонденции. Семенов-Тян-Шанский Владимир; e-mail: Vladimir.tyan-shansky@quintilesims.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 27.10.2017.

*В данной статье, представляющей взгляд на этическую экспертизу со стороны фармацевтического бизнеса (представителей заказчиков и организаторов клинических исследований), предлагается проанализировать качество экспертизы клинических исследований в РФ в двух аспектах: 1) анализ данных проверок Росздравнадзора: находки, связанные с деятельностью Локальных Этических Комитетов; 2) анализ результатов аудитов качества в международных клинических исследованиях, проводимых на территории РФ, по опыту компании QuintilesIMS.*

**Ключевые слова:** Локальный этический комитет, этическая экспертиза, качество, находки аудиторов и инспекторов

Этическая экспертиза клинических исследований является неотъемлемой и очень важной частью процесса разработки новых лекарственных средств. Согласно международному стандарту ICH GCP, ей отведена ведущая роль в предоставлении обществу гарантий того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены должным образом. Получение одобрения на исследование у комитетов по этике до его начала также уже не первое десятилетие является стандартом при проведении исследований.

Однако всегда ли наличие письменного одобрения этического комитета говорит о том, что интересы субъектов исследования защищены?

Безусловно, другие участники клинических исследований (Исследователь, Спонсор, Регуляторные органы) также вносят существенный вклад в данную проблематику, но в этой статье мы хотим остановиться именно на роли Локальных Этических Комитетов.

Заданный выше вопрос представляется очень актуальным, так как он затрагивает не только формальную сторону правильности оформления документации, но также говорит о сущностной стороне — о проблеме качества этической экспертизы.

Очевидно, что этическая экспертиза — чрезвычайно сложный процесс, требующий квалификации, опыта и знаний, которыми в значительной степени обладают члены локальных этических комитетов, работающих на территории России. Однако, учитывая

постоянно усиливающуюся конкуренцию за клинические исследования между странами на мировом рынке, а также то, сколь значимую роль этическая экспертиза играет в процессе разработки лекарственных средств, представляется, что развитие и совершенствование качества этической экспертизы является обязательной составляющей роста данной индустрии в нашей стране.

## Анализ данных проверок Росздравнадзора: находки, связанные с деятельностью Локальных Этических Комитетов

Контроль за деятельностью локальных этических комитетов (ЛЭК) со стороны государства осуществляет Росздравнадзор. Именно за ним закреплена функция по организации и (или) проведению инспектирования субъектов обращения лекарственных средств на соответствие правилам надлежащей клинической практики. До 4 сентября 2016 г. ЛЭК проверялись на соответствие требованиям правил клинической практики, утвержденным Приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 266, а после этого срока — на соответствие уже новым Правилам надлежащей клинической практики, утвержденным Приказом Минздрава от 1 апреля 2016 г. № 200н.

Касаясь новых российских правил, нужно отметить, что они, по сути, подвели правовой базис под существование ЛЭК и придали последним более определенный юридический статус. Что это значит?

\* В статье использованы материалы, предоставленные Ассоциацией организаций по клиническим исследованиям (АОКИ).

Исторически в законе, регулирующем сферу обращения лекарственных средств, локальные этические комитеты не присутствовали. Закон «Об обращении лекарственных средств» упоминает этическую экспертизу исключительно в контексте деятельности совета по этике, создаваемого при Минздраве и осуществляющего экспертизу материалов клинических исследований по заданиям ведомства. О комитетах по этике говорилось в старом приказе Минздрава №266, но очень невнятно — описывались требования к их составу и порядку деятельности. В нем не было самого главного — не оговаривалась необходимость обращения к ним. Их роль, столь понятная специалистам, многие годы оставалась за рамками государственного регулирования. И разветвленная сеть ЛЭК, существующая на сегодняшний день в России — это заслуга не государства, но индустрии клинических исследований, по сути — пример саморегулирования рынка, осознающего необходимость наличия независимой этической экспертизы как обязательного условия соблюдения международных правил проведения исследований. И лишь новый приказ Минздрава №200н включил в себя уже не только требования к ЛЭК (изложив их, к слову сказать, в достаточно усеченном виде), но и обязал организаторов исследований, при наличии в медицинской организации независимого этического комитета, получать согласие этого комитета на проведение исследования.

Но вернемся к контролю за деятельностью ЛЭК. До начала 2017 г. Росздравнадзор ежеквартально размещал у себя на сайте сводные отчеты по результатам плановых и внеплановых проверок субъектов, осуществляющих организацию проведения и проведение клинических исследований лекарственных препаратов. Эти отчеты содержали относительно подробную информацию о предмете проверки и выявленных нарушениях, что позволяло анализировать текущую практику инспектората, отслеживать наиболее часто встречающиеся нарушения и делать выводы об имеющихся тенденциях. К сожалению, с начала текущего года в силу изменившихся административных требований формат отчетов Росздравнадзора поменялся, что, несомненно, в дальнейшем затруднит для участников рынка получение первичных статистических данных по результатам проверок. До этого времени статистика была доступна, и Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) регулярно анализировала ее.

Так, в таблице приведены данные по нарушениям, выявленным Росздравнадзором при проверке деятельности ЛЭК с 2014 по 2016 гг. Необходимо обратить внимание, что периоды времени, по которым проводился анализ, различаются по длительности: во втором и пятом столбцах представлены данные за по-

лугодовой период (I полугодие 2014 г. и II полугодие 2016 гг. соответственно), в третьем и четвертом — за год (II полугодие 2014 г. — I полугодие 2015 г. и II полугодие 2015 г. — I полугодие 2016 гг. соответственно). В шестом столбце данные по годам суммированы, в последнем, седьмом, приведена процентная доля, которую занимает то или иное нарушение в общем объеме выявленных.

Несколько пояснений к приведенным данным. Первое — к сожалению, они не позволяют судить о числе проверенных ЛЭК, и, соответственно, о соотношении числа комитетов, в чьей деятельности были выявлены нарушения, и тех, к чьей работе не было замечаний. Дело в том, что российское законодательство не требует обязательного наличия ЛЭК в медицинской организации. А поскольку проверки Росздравнадзора ориентированы в первую очередь именно на медицинские организации, то и в отчете о проверках в качестве субъектов названы последние. Если инспекция проходит без нарушений, то это относится ко всей медицинской организации, а действует ли при ней ЛЭК, либо исследование одобрялось, например, в одном из «зонтичных» этических комитетов, мы не знаем. Но данные по общему числу ЛЭК, в которых выявлялись нарушения, и по общему числу проверенных клиник известны — они приведены в предпоследней и последней строке таблицы.

Второе, на что хотелось бы обратить внимание — приводимые данные демонстрируют лишь структуру, но не «плотность» выявляемых нарушений. То есть мы не видим по ним, какое число нарушений фиксировалось по отдельно взятому ЛЭКу. Замечания классифицированы по видам, однако в одном комитете могло быть отмечено лишь одно нарушение, в другом их могло быть два, три и больше.

Анализируя полученные данные, необходимо отметить, что за последний период времени существенно возросла доля нарушений, касающихся несоблюдения комитетом своего положения и/или СОП. Так, если в I полугодии в данную категорию классифицировалось лишь 19% нарушений, то к концу 2016 г. их доля достигла 58% (средняя за весь период — 34,5%). С сожалением можно констатировать, что столь неконкретно и в общем виде выраженное замечание не дает возможности проанализировать, в чем конкретно состояла претензия контролирующих органов. А значит — осложняет «работу над ошибками» для сферы в целом. Ведь отчеты нужны не только ради цифр, показывающих активность регулятора по контролю за вверенной сферой. Прежде всего они должны служить профилактике нарушений среди других участников рынка, давать им подсказку, на что следует обратить внимание в своей деятельности.



Вторым по частоте выявляемых нарушений в работе ЛЭК (14,7%) было отсутствие СОП, третьим (9,5%) — неведение протоколов и не документирование решений. Подобная статистика, конечно, не может не удручать, поскольку в данном случае речь идет о несоблюдении отдельными ЛЭК основопола-

гающих принципов построения этической экспертизы. Некоторый оптимизм внушает уменьшение числа подобных нарушений за последний анализируемый период (II полугодие 2016 г.). Остается надеяться, что со временем подобные замечания к работе российских ЛЭК в целом сойдут на нет.

**Нарушения, выявленные в ходе проверок Росздравнадзора  
деятельности локальных этических комитетов, 2014—2016 гг.**

	1-е полугодие 2014	2-е полугодие 2014 — 1-е полугодие 2015	2-е полугодие 2015 — 1-е полугодие 2016	2-е полугодие 2016	Всего за 2014—2016	Доля отдельных видов нарушений
Нарушение положений и/или СОП ЛЭК	6	8	11	15	40	34,5%
Отсутствие СОП	6	5	5	1	17	14,7%
Не ведутся протоколы/не документируются решения	5	1	4	1	11	9,5%
Не обеспечено надлежащее хранение документации ЛЭК	2	3	1	4	10	8,6%
ЛЭК не оценивает квалификацию Главных исследователей	3	3	1	1	8	6,9%
Не определен кворум	3	1	1	-	5	4,3%
Нарушение частоты рассмотрения документов	1	2	1	-	4	3,4%
Несоответствие состава ЛЭК действующим требованиям		1	1	1	3	2,6%
Участие в голосовании лиц, имеющих конфликт интересов/участующих в КИ	1	1	1	-	3	2,6%
Не рассматривается порядок и суммы выплат пациентам	2	1	-	-	3	2,6%
В протоколе/выписках не указаны рассмотренные документы либо указаны не все	-	1	-	1	2	1,7%
Отсутствует документально оформленное подтверждение работы ЛЭК в соответствии с Приказом № 200н	-	-	-	2	2	1,7%
Участие в заседании ЛЭК сторонних лиц	1	1			2	1,7%
Не ведется журнал входящих/исходящих документов, отсутствуют выписки из протоколов	-	-	1	-	1	0,9%
У председателя и секретаря ЛЭК отсутствует подтверждение обучения ГСР	-	-	1	-	1	0,9%
В заключении ЛЭК отсутствует указание на версию рассмотренных документов	-	-	1	-	1	0,9%
Несоответствие документации ЛЭК действующим нормативам	1	-	-	-	1	0,9%
Нарушение кворума	1	-	-	-	1	0,9%

Среди находок, зафиксированных Росздравнадзором в 2015 и 2016 годах обращает на себя особое внимание парный случай несообщения о Серьезных Нежелательных Явлениях (СНЯ) в Этический Комитет/регулятору. В первом случае сообщения о СНЯ были сделаны центром в ЛЭК, однако информация в Росздравнадзор не подавалась, что стало основанием для штрафа, выписанного клинике, которой ей удалось успешно опротестовать в суде. Во втором случае больница получила от территориального органа Росздравнадзора предписание в 24-часовой срок уведомлять регулятора и Комитет по этике о серьезных нежелательных явлениях, зафиксированных в ходе клинических исследований. Отсутствие таких уведомлений, обнаруженное при проверке, надзорный орган считал нарушением, а представляемые ежеквартальные отчеты с той же информацией — недостаточными.

Эти случаи заставили представителей индустрии клинических исследований всерьез задуматься о путанице в терминах Серьезное Нежелательное Явление (СНЯ) и Серьезная Нежелательная Реакция (СНР) и правилах сообщения о них. Проведенный анализ показал, что для многих специалистов, занимающихся клиническими исследованиями (представляющих все вовлеченные стороны: исследовательские центры, спонсор, CRO, регулятор, ЛЭКи), привыкших к тому, что «дополнительная перестраховка не помешает», два вышеуказанных понятия слились воедино, в особенности, когда речь шла о предоставлении данной информации регулятору и в ЛЭК. Позволю себе предположить, что это заблуждение изначально распространялось представителями организаторов клинических исследований (спонсора/CRO), на которых исторически лежит значительная часть ответственности за качество клинических исследований.

Тем не менее, мы можем быть благодарны этим двум случаям за то, что они ярко высветили проблему, и постараться максимально подробно в ней разобраться.

Нежелательное явление — «любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. <...> любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи».

Нежелательные реакции (в случае предрегистрационного клинического применения) — все негатив-

ные реакции, связанные с применением любой дозы лекарственного продукта. Термин «связанные с применением лекарственного продукта» означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между лекарственным продуктом и нежелательным явлением, т.е. взаимосвязь не исключена.

Ключевое различие между понятиями состоит в том, что они относятся к разным этапам обработки информации, собранной в ходе клинического исследования.

Стандартная процедура такова:

- врач-исследователь представляет спонсору отчеты обо всех нежелательных явлениях, связанных с состоянием здоровья участников исследования (жалобы на недомогание, изменения в анализах, факты госпитализации, несчастные случаи и пр.), и высказывает предположение, мог ли прием препарата быть причиной этих событий. Именно предположение, ведь, в дизайне большинства клинических исследований широко применяется двойной слепой метод, когда ни участник исследования, ни врач-исследователь, ни те, кто проводит мониторинг исследования (а порой и те, кто занимается статистической обработкой данных), не знают, что получает конкретный участник: исследуемую молекулу/плацебо/препарат сравнения. Врач-исследователь может высказывать мнение о причинно-следственной связи между конкретным событием и приемом препарата, но он заведомо не обладает всей полнотой информации, чтобы сделать окончательный вывод о наличии такой связи;

- спонсор исследования, аккумулируя и анализируя информацию из разных протоколов и разных исследовательских центров, со своей стороны дает оценку каждому конкретному случаю. Те из них, для которых признается возможная связь с приемом препарата, получают статус «нежелательных реакций». К «нежелательным реакциям» не относят те нежелательные явления, чья случайность (т.е. отсутствие связи с приемом препарата) убедительно доказана. Этот критерий — наличие возможной причинно-следственной связи между приемом препарата и нежелательным с медицинской точки зрения событием — служит для дифференциации нежелательных реакций и нежелательных явлений в ICH GCP.

Различие между понятиями на основании такого критерия означает, что до оценки серьезного нежелательного явления спонсором медицинские учреждения не обладают точной информацией о том, подлежит ли конкретный случай сообщению регуляторным органам. Поэтому ответственность за своевременное информирование регулятора о серьезных нежелательных реакциях может лежать (и фактически лежит) только на спонсоре.

Ни российские, ни международные нормативные акты не содержат требований к врачам-исследователям в сжатые сроки предоставлять регулятору и ЛЭК сведения о серьезных нежелательных явлениях, сведения о них исследователи обязаны предоставлять только спонсорам. Сам по себе обмен информацией не представляет проблемы до тех пор, пока не возникает смешения понятий и не нарушается логика процесса.

Здесь хочется особо отметить, что Комитеты по Этике имеют право запрашивать больший объем информации если это требуется для защиты прав и безопасности пациентов. Но учитывая указанные случаи и возможные последствия для индустрии, любое дополнительное требование должно базироваться на корректной терминологии и быть рационально обосновано.

Интересно, сколько ещё подобных кейсов скрывается в области клинических исследований в РФ?

### **Анализ результатов аудитов качества в международных клинических исследованиях, проводимых на территории России, по опыту компании QuintilesIMS**

В течение последних нескольких лет при проведении аудиторских проверок международных многоцентровых клинических исследований, проводимых на территории России компанией QuintilesIMS, стало заметно повышенное внимание к качеству этической экспертизы Локальных Этических Комитетов. Также растет и видоизменяется количество аудиторских находок в данной области.

Если в предыдущие годы аудиторы обращали внимание в основном на формальную сторону, и находки в основном касались состава ЛЭК, наличия кворума на заседаниях и правильности версий документов, упомянутых в выписках из протоколов заседаний ЛЭК, то в последнее время всё чаще стали появляться находки, ставящие под сомнение само качество экспертизы, проводимой ЛЭК, а также понимание ЛЭК своей роли в клинических исследованиях.

Далее приведен ряд примеров тех находок, с которыми компания столкнулась в течение последних двух лет, начиная от более типичных и постепенно продвигаясь к более изощренным.

#### **Пример №1**

Согласно СОП (Стандартной операционной процедуре) ЛЭК кворум определяется как половина членов ЛЭК +1. Согласно списку в ЛЭК 10 участников. В голосовании по исследованию X принимали участие 5 человек.

Находка аудитора: ЛЭК не следует собственной процедуре по кворуму для принятия решения на собраниях.

Вопрос: Можно ли считать данное решение ЛЭК правомочным?

Наш ответ — нет. И, соответственно, возникает риск того, что спонсор не сможет использовать данные, собранные в центре, за который отвечал данный ЛЭК.

#### **Пример №2а**

Со-исследователь по исследованию X является членом ЛЭК, принимающим участие в голосовании по данному исследованию.

Находка аудитора: Конфликт интересов

Согласно пункту 3.2.5 ICH GCP Исследователь (примечание автора: следовательно, и все члены его команды, включая указанного в находке Со-исследователя) не может принимать участие в обсуждении исследования и принятии решения путем голосования.

#### **Пример №2б**

Председатель ЛЭК, принимающий участие в голосовании по исследованию X для одного из центров, является одновременно главным исследователем в центре, принимающем участие в этом же исследовании, но работающем с другим ЛЭК.

Находка аудитора: Потенциальный конфликт интересов, так как глава ЛЭК связан контрактом со спонсором исследования.

Как показывает наша практика, подобные ситуации не единичны, однако компаниям, проводящим исследования, их затруднительно выявлять. Для этого нужно провести «горизонтальную» проверку всех одобрений и составов ЛЭК по всем центрам в одном исследовании, что рутинно не делается. В то же время опытные аудиторы, зная о возможности подобных проблем, проводят такую проверку и выявляют данные случаи.

#### **Возможное влияние случаев 2а и 2б на ход исследования:**

В случае, если у одного из участников голосования выявлен конфликт интересов, возникает вопрос о правомочности решения. Если количество остальных участников заседания недостаточно для кворума согласно СОП ЛЭК, то данное решение может быть признано неправомочным, и, аналогично предыдущему случаю, существует риск того, что данные, собранные в этом центре, спонсору придется исключить из базы.

#### **Пример №3**

Педиатрическое исследование рассмотрено и одобрено ЛЭК.

Находка аудитора: В составе ЛЭК нет ни одного педиатра, также педиатры не привлекались на заседания. ЛЭК не имеет достаточной квалификации для принятия решения по данному КИ.

Вопрос: Можно ли считать данное решение ЛЭК правомочным?

Данный вопрос очень актуален в связи с растущим количеством педиатрических исследований в России. При этом он также является дискуссионным, так как этические комитеты не могут иметь в составе специалистов во всех медицинских областях. Тем не менее, согласно пункту 3.2.1 ICH GCP, Независимый Этический Комитет должен включать в себя достаточное число членов, которые совместно имеют квалификацию и опыт для того, чтобы рассматривать и оценивать научные, медицинские и этические аспекты исследования. Данная формулировка действительно достаточно обтекаема, и трактовать её можно по-разному. Тем не менее, учитывая участвовавшие аудиторские находки, Этическим Комитетам следует активнее пользоваться возможностью привлечения сторонних экспертов, заложенной в пункте 3.2.6 ICH GCP, в случаях, когда такая экспертиза необходима, и обязательно документировать данные факты в выписках. В нашем случае, когда в комитете нет специалистов в данной области медицины, привлечение стороннего эксперта-педиатра помогло бы избежать подобных находок. Более того, если представить себе худшее стечение обстоятельств, то этический комитет, не обладающий достаточной экспертизой в области педиатрии, может пропустить существенные для данной популяции пациентов риски. В случае их возникновения в ходе одобренного ЛЭК исследования ответственность будет лежать в том числе на данном комитете.

#### Пример №4

В выписке из протокола ЛЭК исследования X указаны участники заседания ЛЭК, отсутствующие в последнем доступном списке членов ЛЭК.

Находка менеджера по качеству: В голосовании по исследованию X принимали участие лица, не являющиеся членами ЛЭК

Решение, предложенное ЛЭК после информации о проблеме: ЛЭК сообщил, что данные лица в голосовании участия не принимали и предлагает переделать выписку, чтобы исправить данную ошибку.

#### Важное примечание:

В связи с активным внедрением в клинических исследованиях электронных спонсорских файлов (electronic Trial Master File или eTMF, доля которых в текущей практике компании QuintilesIMS составляет более 70%) оригинальные документы загружаются в электронное хранилище и удалению оттуда не подлежат. Соответственно, оригинальный документ уже загружен в систему и для того, чтобы исправить некорректную информацию от ЛЭК, требуется дополнительный документ, проясняющий сло-

жившуюся ситуацию. Этот дополнительный документ будет также загружен в электронный файл и будет рассматриваться в связи с первым. Если после этого понадобятся следующие уточнения, то нужно будет делать третий документ, который дополнит предыдущие два, и так далее. Хочется отметить, что в данной практике ничего нового нет, она лучшим образом отражает то, что в пункте 1.9 ICH GCP обозначено термином Audit trail или документальный след. Тогда как практика исправления ошибок путем «переделки документов» скорее противоречит данному пункту.

#### Пример №5

Первичная подача пакета документов по исследованию в Локальный Этический Комитет проведена 07 Июля 2016 года. Состав пакета включал 105 отдельных документов. Одобрение исследования выдано ЛЭК в тот же день — 07 Июля 2016 года.

Находка аудитора: У этического комитета не было достаточно времени, чтобы ознакомиться со всеми предоставленными документами.

Профилактическое действие: Проверить даты подач/одобрений ЛЭК по всем центрам в данном исследовании. Проверить, отражены ли сроки рассмотрения документов в процедурах ЛЭК.

Результат проверки: Аналогичные ситуации выявлены в четырех из 20 центров, в том числе в 1 случае все подачи и одобрения были сделаны день в день.

Действительно, мы ранее не обращали внимание на время рассмотрения документов ЛЭК, и существует вероятность того, что ЛЭК может рассмотреть и одобрить предоставленные документы в один день, особенно когда речь идет о небольшом количестве документов и не о первичной подаче (которая, как правило, является самой объемной). В нашем же случае речь идет как раз о первичной подаче, включавшей 105 документов. Тот же факт, что полная проверка всех рассмотрений всеми вовлеченными в данное исследование ЛЭК выявила системность проблемы, вызывает серьезные опасения за качество экспертизы, проводимой ЛЭК в целом. В данном случае спонсор также может рассматривать вариант исключения из окончательных результатов исследования данных, полученных от центров, которых коснулась находка аудитора. Учитывая системность проблемы, речь может идти о больших дополнительных затратах, которые придется нести спонсору (например, для того чтобы добрать выпавших пациентов в других центрах/странах). Нужно также ясно понимать, что в таких ситуациях рынок клинических исследований России несет существенные репутационные потери.



**Пример №6**

ЛЭК платный, причем оплата предполагается как за организацию первичного рассмотрения, так и за все последующие. Оплата проводится контрактной исследовательской организацией (КИО) по договору.

К ранее одобренному и идущему исследованию предлагается принять поправку №2 к протоколу, содержащую новые процедуры оценки безопасности (вызванные появившимися новыми данными о потенциальных рисках для пациентов) и связанную с ней новую версию формы информированного согласия. Документы поданы в ЛЭК своевременно и одобрены ЛЭК на заседании 03 марта 2017 года.

Одобрение не выдано центру в связи с задержкой оплаты КИО до 26 апреля 2017 года.

За период с 03 марта по 26 апреля 5 из 10 пациентов прошли последние визиты и закончили участие в исследовании, у 4-х активных пациентов прошло по 2 визита.

Находка аудитора: Пациенты получили значимую информацию по безопасности и новые одобренные формы информированного согласия с задержкой более 1.5 месяцев. Часть пациентов в связи с завершением их участия в исследовании данную информацию не получили, и необходимые в соответствии с поправкой к протоколу процедуры по безопасности им выполнены не были.

Данный случай очень поучителен, т.к. с юридической точки зрения ЛЭК возможно и прав (особенно если в договоре с КИО четко прописана последовательность — сначала оплата, потом выдача документа). Однако, как было упомянуто в начале этой статьи, роль этического комитета — прежде всего защищать интересы пациента. В данном случае интересы большого числа пациентов были явно нарушены. И несмотря на то, что доля ответственности лежит на контрактной исследовательской организации, следует констатировать, что Этический Комитет в данной ситуации проявил себя не вполне этично, и подобные ситуации также негативно влияют на репутацию рынка клинических исследований РФ. Представляется, что всем участникам рынка нужно обратить внимание на данный пример и совместными усилиями поработать над тем, чтобы развести хозяйственные вопросы оплаты услуг по организации работы ЛЭК и интересы пациентов, участвующих в клинических исследованиях.

Помимо проблемных примеров, хотелось бы также поделиться наиболее эффективными практиками, применяемыми российскими ЛЭК:

- включение в состав ЭК достаточного количества участников, чтобы в случае отсутствия кого-либо требования по кворуму соблюдались (например — включение двух и более ненаучных/не связанных с учреждением членов);

- регулярный пересмотр СОП этических комитетов, совершенствование их, и адаптация к меняющейся ситуации;

- публикация регламентирующих документов (СОПов, состава, приказов и т.п.) на сайтах организаций;

- организация и участие представителей этических комитетов в конференциях, проведение симпозиумов, посвященных вопросам этики в клинических исследованиях;

- рассмотрение документов по исследованию параллельно с экспертизой, проводимой Советом по Этике при Минздраве России, либо даже предваряя ее;

- рассмотрение документов параллельно с планово-экономическим/юридическим отделом Учреждения, где планируется проведение исследования;

- в случае платных ЛЭК подписание с компанией, проводящей КИ, рамочного договора, позволяющего проводить экспертизу по разным КИ.

Три последние практики позволяют сократить время на подготовку центра к участию в исследовании на 1,5 — 2 месяца, что крайне важно при конкурентном наборе пациентов, как в России, так и во всем мире!

Данный список безусловно не исчерпывающий, и, представляется, что было бы замечательно, чтобы максимальное количество комитетов по этике на уровне страны активно вовлекались в общение и обмен лучшими практиками на основе существующих платформ и стимулировали создание новых.

Если говорить про ближайшее будущее, то мы уверены, что не за горами технологические решения, которые позволят упростить документооборот и повысить эффективность использования ресурсов ЛЭК и, как мы надеемся, качество экспертизы. Например, в мировой практике мы видим, что технологии позволяют решить извечную проблему исследований — подачу информации о безопасности в ЛЭК. Мы видим, что в некоторых случаях этические комитеты начинают получать информацию о безопасности через электронные порталы, те же, которые используются для предоставления этой информации исследователям. Технически предоставить дополнительный доступ в систему не представляет никакой сложности. Это позволяет ЛЭКам получать данную информацию своевременно, принимать, в случае необходимости, оперативные решения и убирает значительную часть бумажного документооборота, при этом система позволяет четко отслеживать, когда и кто в комитете ознакомился с предоставленной в электронном виде информацией. Мы также видим, что в передовых организациях не за горами внедрение электронного документооборота, электронных подач документов, предоставления документов экспертам в электронном виде и проведение удаленных заседаний ЛЭК. Попытки организации таких решений РФ уже встречаются. Однако, при неизбежном технологическом раз-

вити нам всем нельзя забывать, что главным клиентом этической экспертизы были и остаются пациенты, участвующие в клинических исследованиях.

В завершение данной статьи хотелось бы ответить на еще один важный вопрос:

Чем Локальные Этические Комитеты могут помочь развитию рынка клинических исследований в нашей стране?

Вот наши ответы:

- высококачественная экспертиза КИ и эффективная поддержка пациентов в ходе исследования;

- активная двухсторонняя коммуникация между исследовательским центром и ЛЭК;

- влияние на исследовательские центры, образование центров в области медицинской этики, повышение осведомленности центров о требованиях и СОПах ЛЭК;

- предсказуемость — четкость требований и процедур ЛЭК, определенные сроки рассмотрения и выдачи письменных заключений;

- качество документов, выдаваемых ЛЭК.

## QUALITY OF LOCAL ETHICS EXPERTISE OF CLINICAL TRIALS IN RUSSIAN FEDERATION

***Semenov-Tyan-Shanskiy V.***

QuintilesIMS

Saint-Petersburg, Russia

**Corresponding author:** *Semenov-Tyan-Shanskiy Vladimir*; **e-mail:** Vladimir.tyan-shansky@quintilesims.com

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interests.

**Received:** 27.10.2017.

In this article, representing view on ethics expertise from the perspective of pharmaceutical business (sponsors and CROs), quality of clinical trials expertise in Russian Federation analyzed in two dimensions: 1) analysis of inspections of RosZdravNadzor (Local RA): findings related to Local Ethics Committees; 2) analysis of findings of the quality assurance audits conducted in Russian Federation, according to experience of QuintilesIMS.

**Keywords:** local ethics committee, ethics expertise, quality, audit and inspection findings

# Эвтаназия: за и против\*

Дартау Л.А.<sup>1</sup>

Мизерницкий Ю.Л.<sup>2,3</sup>

к.техн.н., ведущий научный сотрудник

д.м.н., профессор, зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких<sup>2</sup>;  
руководитель<sup>3</sup>

1 — Институт проблем управления им. В.А.Трапезникова РАН  
Москва

2 — Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева»  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
Москва

3 — Детский научно-практический пульмонологический центр Минздрава России  
Москва

Автор для корреспонденции. Мизерницкий Юрий Леонидович; e-mail: yulmiz@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 09.01.2018.

*В последнее время жизнь неминуемо заставляет переосмысливать принципиальное право пациента распоряжаться своей жизнью. Целый ряд стран был вынужден принять законы об эвтаназии. Как это согласуется с этическими принципами работы врача? Эти сложные вопросы полемически обсуждаются авторами в данной публикации.*

**Ключевые слова:** управление здоровьем населения, эвтаназия, суициды, этика.

Один из постулатов биологии гласит: «Вид, теоретически, — бессмертен. Составляющие вид отдельные организмы существуют в течение ограниченного отрезка времени». Как следствие, общественное развитие и социально-экономический прогресс обеспечиваются и сохраняются лишь на популяционном уровне. Отдельные же люди появляются на свет не отягощенные уровнем знаний (информацией), достигнутым обществом до их рождения. Самосохранительное поведение человеку обеспечивают лишь рефлекс, инстинкты и способность к обучению, передаваемые по наследству. В результате человек, начиная с некоторого возраста, «как бы» знает, что он не бессмертен, но он не знает (не может знать), что ему нужно делать хотя бы для реализации своего потенциала долголетия с учетом достигнутых предыдущими поколениями знаний.

Другим актуальным постулатом является утверждение, что в живой природе все системно, иерархично и управляемо.

«Медицинская наука была всегда», поскольку под воздействием боли, страха и беспомощности (этих объективно существующих мотиваторов), человек тысячелетиями вынужден был обращаться к другим людям за помощью. Однако за последние 300 лет благодаря ее достижениям (микробиологии, в первую

очередь) средний возраст дожития граждан развитых стран вырос с 30 лет до 70 лет, обеспечив при этом развитие всех без исключения сфер народного хозяйства, которые, в свою очередь, обеспечили появление «высоких технологий» в самой медицине. Но этот очевидный, казалось бы, прогресс привел и к возникновению ряда негативных тенденций в развитии систем здравоохранения. Проблема старения из естественного процесса завершающего цикла существования отдельных живых организмов превратилась в медицинскую проблему и поле «отчаянной» конкурентной борьбы за «спасение» жизней силами фармацевтических компаний и высокотехнологичных хирургических вмешательств, с использованием протезирования и пересадки органов.

В последние годы ситуация со здоровьем населения и возможностями национальных систем здравоохранения оценивается повсеместно как критическая. В развитых странах это фактическое исчерпание возможностей высоких технологий в медицине в плане возвращения здоровья после реанимации. Строительство стационаров с высокотехнологическими возможностями предотвращения летального исхода в случае своевременной доставки туда пациентов, не меняют показатели заболеваемости среди здоровых. И даже наоборот, снижая общую смертность, увели-

\* В продолжение дискуссии, начатой на страницах альманаха «Пульмонология детского возраста: проблемы и решения» (под ред. Ю.Л. Мизерницкого). М, 2017; Вып.17.

чивает в популяции количество хронических больных и инвалидов, вызывая недовольство граждан, как результатами лечения, так и увеличением расходов на лечение и последующие восстановительные мероприятия.

От навязываемых общественному мнению иллюзий о возможности продления сроков жизни силами науки и систем здравоохранения, всё более приходит осознание необходимости отказа от попыток искусственного продления жизни и перехода к такой ее организации, при которой не допускается сокращения жизни за счет неадекватного поведения граждан в рамках привычек и навыков повседневной жизни в связи с отсутствием информации и мотиваций для изменения поведения.

Увеличение продолжительности жизни вообще и здоровой ее составляющей в частности, уже невозможно без осознанного личного участия граждан, которые в связи с этим становятся главными субъектами в этом процессе.

При этом чем выше возраст дожития в конкретной популяции, тем больше людей сталкиваются с проблемой «достойного» ухода из жизни. Если вовремя пациент доставлен в больницу, то «умереть» ему не дадут, поддерживая его относительно стабильное состояние даже в условиях комы. Даже известных примеров множество: генерал А.А. Романов (Россия); Михаэль Шумахер (Австрия); Ариель Шарон (Израиль); Терри Шиаво (США); Катя Сумина (Россия); Грейс Келли (Монако); Винсент Амбер (Франция) и многие другие.

В сложившейся ситуации, когда расходы на лечение растут, а результаты (увы!) уже никого не удовлетворяют, начиная с 2001 года развитые страны одна за другой стали принимать законы об эвтаназии, предоставляющие их гражданам возможность добровольного ухода из жизни при условии, что их здоровье не может быть восстановлено средствами современной медицины. Первыми эти законы были вынуждены принять самые благополучные (в отношении социального обеспечения своих граждан и предоставления им современных медицинских услуг) страны — Нидерланды, а затем Бельгия и Швейцария. Веками сложившаяся нравственная этика взаимоотношений врача и пациента, известная как «клятва Гиппократа», также вынуждена претерпевать при этом принципиальные изменения. Решение о прекращении реанимационных мероприятий принимается, как правило, родственниками пациента, либо самим пациентом заранее оставляется распоряжение об отказе от реанимации в случае отключения сознания. В конце 2004 года закон об эвтаназии в срочном порядке был принят во Франции. В это же время в Англии был одобрен проект закона о «завещании

жизни», в котором говорится об отказе от лечения с помощью доверенного лица в том случае, если сам гражданин будет не в состоянии принять решение. Как следует из сообщений печати и телевидения, на самом деле уже почти три десятилетия именно в богатых странах и именно обеспеченные люди, вполне способные оплатить свое (и своих близких) пребывание в отделениях интенсивной терапии, заранее отказываются от реанимации. В том числе, не был исключением Папа Римский Иоанн Павел II, когда весной 2005 года отдал соответствующее распоряжение перед последней в своей жизни госпитализацией.

С 1999 г. в документах ВОЗ появилось понятие «достойная смерть».

«Достижения в области технологии здравоохранения, благодаря которым стали возможными безопасные и эффективные методы лечения различных патологических состояний, парадоксальным образом способствовали повышению числа людей, нуждающихся в медико-санитарной помощи, а также возрастанию потребностей в службах реабилитации и оказания постоянной помощи непосредственно дома и в обществе..»

Все люди должны пользоваться правом на достойный уход из жизни, с учетом уважения к их культурным ценностям. Это может быть достигнуто, если государства-члены одобряют политику, которая позволяла бы людям при наличии такой возможности умирать в тех местах, которые они выберут сами, в окружении людей, которых они хотели бы видеть и, по возможности, без боли и мучений. Желания отдельных людей должны быть учтены при принятии решений, касающихся смерти..»

Во многих странах Региона уход из жизни все больше рассматривается не как естественный этап жизни, а как период, проведенный людьми в социальной и эмоциональной изоляции в больнице. Несмотря на то, что значительная часть бюджетов на оказание медицинской помощи тратится на людей в последние годы их жизни, и особенно в период, непосредственно предшествующий смерти, все большее число пациентов стремятся к менее технически сложной помощи для того, чтобы иметь возможность достойно уйти из жизни. Кроме того, во многих государствах-членах ВОЗ ширится дискуссия в отношении того, какое влияние сами люди оказывают или должны оказывать на обстоятельства, связанные с их собственной смертью, и этот вопрос затрагивает множество сложных этических проблем».

...«Организаторы здравоохранения должны изыскивать возможности для предоставления за счет государственного финансирования услуг паллиативной помощи в качестве неотъемлемого компонента охраны здоровья, а не особого, «дополнительного» вида помощи.



... В большинстве исследований обнаружено, что около 75% опрошенных предпочли бы умереть у себя дома.

... Необходимо способствовать тому, чтобы службы здравоохранения выясняли у больных, где они желают получать помощь и где бы они предпочли закончить жизнь. Степень удовлетворения индивидуального выбора должна служить окончательным критерием эффективности».

Ниже для примера приведен отрывок из «Доверенности на принятие решений. Назначение представителя по медицинской помощи в штате Нью-Йорк»:

*Закон штата Нью-Йорк о назначении доверенных лиц по медицинской помощи позволяет вам поручить человеку, которому вы доверяете, например, родственнику или близкому другу, принимать за вас решения, касающиеся вашего лечения, если вы утратите способность принимать такие решения самостоятельно. Назначение такого представителя для принятия решений о вашем лечении гарантирует, что медицинские работники будут действовать в соответствии с вашими пожеланиями. Ваш представитель также может принимать решения о применимости ваших распоряжений в случае изменения вашего здоровья. Больницы, врачи и другие медицинские учреждения и работники обязаны следовать решениям вашего представителя, как вашим собственным. Вы можете предоставить человеку, которого вы выберете своим представителем по медицинской помощи, любые полномочия по своему желанию — от самых широких до весьма ограниченных. Вы можете разрешить своему представителю принимать все или только некото-*

*рые решения, касающиеся вашего лечения. Вы также можете дать своему представителю конкретные указания, которым он обязан следовать. Кроме того, вы можете включить в данную доверенность свои пожелания или распоряжения относительно пожертвования органов и (или) тканей.*

Понимание проблемы привело к повсеместному появлению в инфраструктуре систем здравоохранения развитых стран хосписов, медико-социальных учреждений для граждан в терминальной стадии. И хотя Россия отстала в этом процессе на десятилетия, первые научные исследования этих вопросов применительно к российской действительности начались и у нас.

Таким образом, смерть неизбежна, и с людьми на эту тему надо разговаривать, выяснять их точку зрения по этим вопросам. Люди должны знать, на что можно рассчитывать не в смысле количества отданных денег за манипуляцию над ними медицинского персонала (который не всесилен), а в смысле перспектив дальнейшего существования. И здесь важно то, что не только человек может (а тем более должен), а что и члены семьи (близкие) должны быть готовы к принятию соответствующего решения.

Результаты анкетирования взрослого населения показали, что среди тех, кто думает и соглашается говорить на эту тему, нет желающих провести в государственном учреждении остаток жизни, а следовательно, при любом качестве ухода и оснащения эти учреждения останутся для населения «золотыми клетками» и «гордиться» ими может только сама власть. Вопрос о возможности организации ухода до последних дней и минут жизни на дому

Юноши				Текст вопроса:	Девушки			
2002 г., осень 578 чел., %	2003 г., весна 651 чел., %	2003 г., осень 943 чел., %	2004 г., весна 704 чел., %		2002 г., осень 176 чел., %	2003 г., весна 178 чел., %	2003 г., осень 261 чел., %	2004 г., весна 204 чел., %
				Знаете ли вы, что означают термины «суицид» и «суицидальное поведение»?				
13,15	11,83	13,15	9,52	Текст ответов: 1. Нет, не знаю 2. Представляю, о чем идет речь 3. Да, знаю	11,36	9,55	13,03	10,29
21,11	17,67	24,50	20,03		14,77	20,79	25,67	20,10
65,74	70,51	62,35	70,45		73,86	69,66	61,30	69,61

Ниже в центральном столбце таблицы приведены формулировки этих вопросов, а справа и слева от него — количества юношей и девушек, выбравших ответы «ДА» на эти вопросы.

Юноши				Начало текста вопроса:	Девушки			
2002 г., осень 578 чел., %	2003 г., весна 651 чел., %	2003 г., осень 943 чел., %	2004 г., весна 704 чел., %		2002 г., осень 176 чел., %	2003 г., весна 178 чел., %	2003 г., осень 261 чел., %	2004 г., весна 204 чел., %
				«Суицид» — это синоним слова «самоубийство». Как вы считаете, могли бы оправдать попытку самоубийства...				
Количество ответивших «ДА»					Количество ответивших «ДА»			

для беспомощных (или в хосписе для больных) зависит только от самой власти, и по классической схеме управления решение этого вопроса не может быть передано ни медицинским, ни социальным учреждениям (которые могут лишь породить только еще одно учреждение в своей же структуре). Роль этих учреждений — исполнительная, а мнение населения по поводу деятельности любой из этих исполнительных структур можно узнать в доврачебном кабинете поликлиники.

Результаты проведенного анкетирования очень молодых граждан — студентов — показывают, что даже в этом возрасте оправдание суицида людьми с неизлечимыми заболеваниями встречает понимание. Суицидальному поведению посвящено несколько вопросов анкеты для студентов младших курсов одного из солидных вузов Москвы.

Таким образом, несмотря на юный возраст и относительно высокий текущий потенциал физического и социального здоровья, молодые люди демонстрируют достаточную жизненную мудрость в расстановке акцентов при ответах на эти непростые вопросы. Минимально «оправданными» оказались материальные причины, а максимально — причины, связанные как раз с осложнениями ХНИЗ, хотя практически никто

в аудитории во время лекционных занятий не смог ответить на вопрос: «Что такое эвтаназия?». Никто также не слышал и об уже принятом законе об эвтаназии в некоторых странах. Достаточно высокий процент студентов, выбравших ответ «ДА» на вопрос с последней формулировкой, требует дальнейших контактов с ними для выяснения причин. В любом случае, в условиях меняющегося окружающего мира проблема эвтаназии, несмотря на встающие этические проблемы, требует своего переосмысления и обсуждения в обществе.

### Список литературы

1. Дартау Л.А., Мизерницкий Ю.Л., Стефанюк А.Р. Здоровье человека и качество жизни: проблемы и особенности управления. М.: СИНТЕГ, 2009. — 400 с.
2. Дартау Л.А. Государственное управление здоровьем и качеством жизни. Ч. 1. Объект, субъекты, обязанности и ответственность. *Проблемы управления* 2015; (2): 52-59.
3. Дартау Л.А. Государственное управление здоровьем и качеством жизни. Ч. 2. Организационно-правовая технология. *Проблемы управления* 2015; (3): 40-48.
4. Здоровье-21: Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ (Европейская серия по достижению здоровья для всех, №6), 1999. 310 с.

### EUTHANASIA: PRO ET CONTRA

**Dartau L.A.<sup>1</sup>, Mizernitskiy Yu. L.<sup>2,3</sup>**

- 1 — Institute of management problems n.a. V.A. Trapeznikov  
Moscow, Russia
- 2 — Russian National Research Medical University N. I. Pirogov  
Moscow, Russia
- 3 — Pediatrics scientific practical medical center  
Moscow, Russia

Corresponding author: Mizernitskiy Yuriy; e-mail: yulmiz@mail.ru  
Funding. The study had no sponsorship.  
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.  
Received: 09.01.2018.

Recently life inevitably forces to rethink the basic right of the patient to dispose of the life. A number of countries have been forced to enact euthanasia laws. How is this consistent with the ethical principles of the doctor? These complex issues are polemically discussed by the authors in this publication.

**Keywords:** management of public health, euthanasia, suicide, ethics

## Оценка уровня знаний студентов лечебного и фармацевтического факультетов в области клинических исследований

Кетова Г.Г. д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии  
Барышева В.О. ст. лаборант НОЦ «Клиническая фармакология»

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России  
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Автор для корреспонденции. Барышева Валерия Олеговна; e-mail: valeriya.bar@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 05.12.2017.

Базисные знания врачей в области клинических исследований закладываются во время обучения. При изучении рабочих программ медицинского университета было выявлено, что на фармацевтическом и лечебном факультетах есть различия в преподавании данного материала. Было проведено сравнение знания студентов этих двух факультетов о клинических исследованиях. Исследование проводилось на базе Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск). Были проанкетированы 41 студент 5-го курса фармацевтического факультета и 87 студентов 5–6-го курсов лечебного факультета. Для проведения анкетирования была разработана специальная анкета, состоявшая из нескольких блоков. Все данные были обработаны с использованием статистического программного обеспечения SPSS Statistics V.17.0. Результаты представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка,  $p$ -значение меньше 0,05 считалось статистически значимым. Корреляционный анализ проведен с использованием критерия согласия Пирсона. Студенты были разбиты на 2 группы, в зависимости от факультета. Были проанализированы ответы на заданные вопросы в зависимости от группы. Достоверные различия были получены в ответах на вопросы о том, что наиболее точные методы лечения в медицине основаны на доказательствах, полученных в ходе клинических исследований и о том, что результаты КИ должны быть опубликованы, даже если они показали, что применяемый метод лечения или лекарственный препарат неэффективен. Заключение: В целом уровень осведомленности студентов о клинических исследованиях достаточно высокий. Проведение корреляционного анализа позволило установить, что уровень знаний по большинству вопросов из области клинических исследований не имеет связи со специализацией обучающихся. При изучении полученных данных видно, что по общим вопросам получен большой процент верных ответов, однако по несколько более узким вопросам, процент верных ответов снижается. Учитывая малый объем преподавания вопросов по клиническим исследованиям на фармацевтическом факультете, необходимо расширение и углубление данной тематики и введение аналогичных вопросов и на лечебном факультете.

**Ключевые слова:** клинические исследования, преподавание, студенты.

### Введение

Первое рандомизированное клиническое исследование было опубликовано в октябре 1948 года [6], с тех пор и дизайн, и анализ результатов клинических исследования стали гораздо сложнее.

Каждое клиническое решение должно базироваться на строго доказанных научных фактах. Этот постулат получил название «evidence-based medicine», в буквальном переводе — «медицина, основанная на фактах» либо, что более точно отражает значение термина, «научно-обоснованная медицинская практика», или «научно-доказательная медицина». Этот термин впервые был предложен в начале 90-х годов группой канадских ученых из Университета Мак Мастера в То-

ронто (Evidence Based Medicine Working Group, 1993) [1]. Доказательная медицина предусматривает добросовестное, объяснимое и основанное на здравом смысле использование наилучших современных достижений для лечения каждого пациента [2]. Практический медицинский работник должен уметь критически анализировать многочисленные источники информации и сопоставлять материалы, полученные разными авторами, а также эффективно находить нужные данные с использованием современных информационных технологий. Научный работник в области медицины должен уметь грамотно планировать дизайн исследований и проводить статистический анализ результатов на достаточно высоком уровне.

В области образования доказательная медицина меняет существо как до-, так и последилового медицинского образования. Сегодня в развитых странах врачи изучают не столько стандартные курсы, сколько самообучаются, разыскивая надежные ответы на самые важные вопросы собственной практики, т.е. приоритет отдается самостоятельной работе. Развитие современной профилактической медицины строится как на создании комплексных междисциплинарных программ образования, так и на совершенствовании программ образования по отдельным специальностям. Учебные программы по дисциплинам должны соответствовать современным достижениям науки и практики, поддерживать преемственность с додипломным уровнем образования и предусматривать междисциплинарные связи.

По данным некоторых исследователей, почти 75% врачей не понимают статистики, 70% не умеет критически оценивать опубликованные статьи и исследования [5]. В настоящее время, чтобы оперировать доказательными данными, врач должен обладать знаниями, необходимыми для оценки достоверности результатов клинических испытаний, иметь оперативный доступ к различным источникам информации (прежде всего, международным журналам), иметь доступ к электронным базам данных (Medline), владеть английским языком [3, 4].

Основой доказательной медицины является проведение качественных клинических испытаний. При этом базисные знания врачей в различных областях, в том числе и в области клинических исследований, закладываются во время обучения в медицинском вузе.

При анализе рабочих программ медицинского университета было выявлено, что на фармацевтическом факультете по дисциплине «Клиническая фармакология» студентам читается лекция на тему «Этапы клинических исследований лекарств» и в программе вариативной дисциплины по выбору «Фармаконадзор в практике провизора», где также есть лекция на тему «Клинические исследования лекарственных препаратов», а вот в рабочих программах на лечебном и педиатрическом факультетах лекций, посвященных клиническим исследованиям, нет. В рабочих программах преподавания клинической фармакологии нет ни лекций, ни практических занятий по рассматриваемым темам, таким образом, основные знания в сфере клинических исследований эти студенты получают в процессе самообучения.

Целью нашего исследования была оценка знания студентов фармацевтического и лечебного факультетов о клинических исследованиях лекарственных препаратов.

## **Объект и методы исследования**

Исследование проводилось на базе Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск). По дизайну исследование поперечное.

Были проанкетированы 41 студент 5-го курса фармацевтического факультета (32,03%) и 87 студентов 5—6-го курсов лечебного факультета (67,97%).

Для проведения анкетирования была разработана специальная анкета, содержащая ряд вопросов закрытого и полужакрытого типов. Анкета состояла из нескольких блоков: первый блок — личные характеристики респондентов (пол, возраст, курс и т.д.); второй блок — непосредственные вопросы, касательно области КИ (дизайн, принципы, значение и т.д.). Анкетирование было анонимным. Опросы проводились индивидуально, заполнение анкет в среднем занимало 15—20 минут.

Предварительно была проведена проверка анкеты на валидность и внутреннюю надежность.

Все данные были обработаны с использованием статистического программного обеспечения SPSS Statistics V.17.0. Результаты представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка,  $p$ -значение меньше 0,05 считалось статистически значимым. Корреляционный анализ проведен с использованием критерия согласия Пирсона.

## **Результаты исследования и их обсуждение**

Выбор студентов фармацевтического и лечебного факультета обусловлен тем, что на одном из факультетов есть лекции по проведению клинических исследований (КИ), а на другом только самообучение, что позволило нам сравнить эффективность обеих методик. Первую группу составили 41 студент фармацевтического факультета в возрасте от 20 до 24 лет (средний возраст —  $21,66 \pm 0,794$  года), из них 87,8% — это респонденты женского пола. Вторую группу составили 76 студентов лечебного факультета в возрасте от 22 до 25 лет (средний возраст —  $22,80 \pm 0,607$  года), 85,0% респондентов женского пола.

На вопрос «Участвовали ли Вы или члены Вашей семьи в КИ?» отрицательно ответили 100% опрошенных человек из первой группы. Среди респондентов второй группы 10,3% ответили положительно, 87,4% — отрицательно и 2,3% не были уверены в своем ответе.

На вопрос, удовлетворены ли Вы своими знаниями в области КИ, в первой группе 29,3% опрошенных ответили положительно, 34,1% — отрицательно и 36,6% затруднились ответить. Во второй группе 16,1% ответили положительно, отрицательно — 48,3% и 35,6% затруднились ответить. Достоверной



связи между группой и правильным ответом на вопрос об удовлетворенности личными знаниями в области клинических исследований выявлено не было ( $\chi^2 = 3,7$ , d.f. = 2,  $\rho=0,16$ ).

На вопрос о том, можно ли включить пациента в клиническое исследование без его информирования об этом, верный ответ дали в группе 1 — 92,7%, неверный — 4,9% и затруднились ответить 2,4%. В группе 2 — 93,1% дали верный ответ, 5,7% — неверный и 1,1% затруднились ответить. Достоверной связи между группой и правильным ответом на вопрос выявлено не было ( $\chi^2 = 0,3$ , d.f. = 2,  $\rho=0,846$ ).

С тем, что проведение клинических исследований должно строго соответствовать правовым нормам и принципам GCP согласились в первой группе 95,1%, 4,9% ответили отрицательно. Во второй группе верный ответ дали 88,5%, 3,4% дали неверный ответ и 8,0% затруднились ответить. Достоверной связи между группой и правильным ответом на данный вопрос выявлено не было ( $\chi^2 = 3,6$ , d.f. = 2,  $\rho=0,19$ ).

На вопрос о том, могут ли пациенты, включенные в клинические исследования, иногда получать плацебо, в первой группе 95,1% ответили положительно, 4,9% ответили отрицательно. Во второй группе 90,8% ответили положительно, 6,9% — отрицательно и 2,3% затруднились ответить. Достоверной связи между группой и правильным ответом на данный вопрос выявлено не было ( $\chi^2 = 1,2$ , d.f. = 2,  $\rho=0,623$ ).

На вопрос что такое рандомизация, в группе 1 верный ответ дали 65,9%, неверный — 12,2% и 22,0% респондентов затруднились ответить. В группе 2 правильно ответили 73,6%, неправильно — 8,0%, затруднились ответить 18,4%. Достоверной связи между группой и правильным ответом на данный вопрос выявлено не было ( $\chi^2 = 0,9$ , d.f. = 2,  $\rho=0,645$ ).

О том, что потенциальный риск, связанный с проведением исследований лекарственных препаратов и другими мероприятиями, указан в информированном согласии, которое пациент подписывает перед включением в КИ, в первой группе знали 87,8%, не знали 4,9%, затруднились ответить 7,3%. Во второй группе правильный ответ дали 87,4%, неправильный — 4,6%, затруднились ответить 8,0%. Достоверной связи между группой и правильным ответом на данный вопрос выявлено не было ( $\chi^2 = 0,02$ , d.f. = 2,  $\rho=1$ ).

О том, что конфиденциальность пациента специально защищена во время проведения клинических испытаний, в первой группе знали 87,8%, не знали 4,9% и затруднились ответить 7,3%. Во второй группе знали 83,9%, не знали 2,3% и затруднились ответить 13,8%. Достоверной связи между группой и правильным ответом на данный вопрос выявлено не было ( $\chi^2 = 1,6$ , d.f. = 2,  $\rho=0,515$ ).

С тем, что наиболее точные методы лечения в медицине основаны на доказательствах, полученных в ходе клинических исследований, в первой группе согласились 70,7% респондентов, а 29,3% оставшихся не смогли дать ответ на вопрос. Во второй группе верный ответ дали 83,9% опрошенных, неверный — 4,6% и затруднились ответить 11,5%. Взаимосвязь группы и ответа на данный вопрос была подтверждена при помощи критерия корреляции Пирсона ( $\chi^2 = 7,6$ , d.f. = 2,  $\rho=0,022$ ).

О возможном конфликте интересов в процессе проведения клинического исследования в первой группе осведомлены 48,8% опрошенных, не осведомлены — 7,3% и затруднились ответить 43,9%. Во второй группе, верно ответили 49,4%, неверно — 10,3% и затруднились дать ответ на этот вопрос 40,2% опрошенных. Достоверной связи между группой и правильным ответом на данный вопрос выявлено не было ( $\chi^2 = 0,4$ , d.f. = 2,  $\rho=0,833$ ).

С тем, что результаты КИ должны быть опубликованы, даже если они показали, что применяемый метод лечения или лекарственный препарат неэффективен в первой группе согласились 73,2% опрошенных, не согласились — 9,8% и затруднились ответить 17,1%. Во второй группе ответы составили 94,3%, 2,3% и 3,4% соответственно. Взаимосвязь группы и ответа на данный вопрос была подтверждена при помощи критерия корреляции Пирсона ( $\chi^2 = 11,3$ , d.f. = 2,  $\rho=0,003$ ).

О том, что в настоящее время в России проводятся международные многоцентровые исследования в первой группе знали 61,0% опрошенных, не знали — 2,4% и затруднились ответить 36,6%. Во второй группе верный ответ дали 43,7% респондентов, неверный — 4,6% и затруднились ответить 51,7%. Достоверной связи между группой и правильным ответом на данный вопрос выявлено не было ( $\chi^2 = 3,4$ , d.f. = 2,  $\rho=0,177$ ).

С тем, что проведение международных многоцентровых клинических исследований в медицинских организациях повышает уровень осведомленности медицинских работников о современных терапевтических руководствах, в группе один согласились 73,2%, не согласились 9,8% и затруднились ответить 17,1%. В группе два ответы составили 81,6%, 2,3% и 16,1% соответственно. Достоверной связи между группой и правильным ответом на данный вопрос выявлено не было ( $\chi^2 = 3,5$ , d.f. = 2,  $\rho=0,167$ ).

На вопрос, приняли бы Вы участие в клиническом исследовании, в первой группе положительный ответ дали 31,7% опрошенных, отрицательный — 34,1%, затруднились ответить 34,1%. Во второй группе респондентов, готовы принять участие 29,9%, не готовы — 41,4% и затруднились ответить 28,7%. Достоверной связи между группой и правильным ответом на данный вопрос выявлено не было ( $\chi^2 = 0,7$ , d.f. = 2,  $\rho=0,715$ ).

### Заключение

В целом уровень осведомленности студентов медицинского вуза о клинических исследованиях достаточно высокий. Проведение корреляционного анализа позволило нам установить, что уровень знаний по большинству вопросов из области клинических исследований не имеет связи со специализацией обучающихся. При изучении полученных данных видно, что по общим вопросам получен большой процент верных ответов, однако по несколько более узким вопросам, процент верных ответов снижается. Учитывая малый объем преподавания вопросов, посвященных клиническим исследованиям на фармацевтическом факультете, необходимо расширение и углубление изучения данной тематики и введение аналогичных вопросов и на лечебном факультете.

### Список литературы

1. Брико Н.И., Покровский В.И. Эпидемиологические исследования, клиническая эпидемиология и доказательная медицина. *Медицинский альманах* 2008; (5):15-19.
2. Гринхальд Т. Основы доказательной медицины. ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 240
3. Калинин А.Л., Литвин А.А., Тризна Н.М. Использование данных доказательной медицины в клинической практике (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии* 2008; 2(16): 27-32.

4. Юр'ев К. Л., Loganovskij K.N. Доказательная медицина. Кокрановское сотрудничество. *Укр. мед. часопис* 2000; (6): 20-25;
5. Egger M., Davey S.G. Meta-analysis: potentials and promise. *BMJ* 1997; 315: 1371-1374.
6. Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a medical research council investigation. *BMJ* 1948; 2(4582): 769-782.

### References

1. Briko N.I., Pokrovskij V.I. Jepidemiologicheskie issledovanija, klinicheskaja jepidemiologija i dokazatel'naja medicina [Epidemiological studies, clinical epidemiology and evidence-based medicine]. *Medicinskij al'manah* 2008; (5): 15-19. (In Russ.).
2. Grinhal'd T. Osnovy dokazatel'noj mediciny [Basical evidence-based medicine]. GJeOTAR-Media, 2006. P. 240. (In Russ.).
3. Kalinin A.L., Litvin A.A., Trizna N.M. Ispol'zovanie dannyh dokazatel'noj mediciny v klinicheskoy praktike (obzor literatury) [Using of evidence-based medicine in clinical practice (literature review)]. *Problemy zdorov'ja i jekologii* 2008; 2(16): 27-32. (In Russ.).
4. Jur'ev K. L., Loganovskij K.N. Dokazatel'naja medicina. Kokranovskoe sotrudnichestvo [Evidence-based medicine. Cochrane Collaboration]. *Ukr. med. chasopis* 2000; (6): 20-25. (In Ukr.)
5. Egger M., Davey S.G. Meta-analysis: potentials and promise. *BMJ* 1997; 315: 1371-1374.
6. Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a medical research council investigation. *BMJ* 1948; 2(4582): 769-782.

## ASSESSMENT OF THE LEVEL OF KNOWLEDGE OF STUDENTS OF THE MEDICAL AND PHARMACEUTICAL FACULTIES IN THE FIELD OF CLINICAL TRIALS

**Ketova G.G., Barysheva V.O.**

South Ural State Medical University  
Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: *Barysheva Valeriya*; e-mail: [valeriya.bar@mail.ru](mailto:valeriya.bar@mail.ru)

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interests.

Received: 05.12.2017.

Basic knowledge of physicians in the field of clinical trials is made during their study. It was revealed that there are differences in teaching of this materials on the pharmaceutical and medical faculties. A comparison was made between the knowledge of students of these two faculties about clinical trials. The study was conducted in the South Ural State Medical University (Chelyabinsk). 41 students of the pharmaceutical faculty and 87 students of the medical faculty were included in this study. A special questionnaire was developed for this study. The questionnaire consisted of several blocks. All data was processed using statistical program SPSS Statistics V.17.0. The results were presented as mean  $\pm$  standard error, p-value less than 0.05 was considered to be statistically significant. The correlation analysis was carried out using Pearson's criterion. The students were divided into 2 groups, depending on their faculty of study. The answers to the questions were analyzed depending on the group. Significant differences were found in the answers to questions that the most accurate methods of treatment in medicine are based on evidence obtained from clinical studies and that the results of clinical trials should be published even if they showed that the treatment method or drug, that was used is ineffective. Conclusion: the level of students' awareness in the field of clinical research is quite high. Conducting of the correlation analysis allowed us to establish that the level of knowledge on most issues from the field of clinical research has no connection with the specialization of students. A large percentage of correct answers was received on general questions, however, on a more narrow questions, the percentage of correct answers decreased. Given the small amount of teaching disciplines on the pharmaceutical course, it is necessary to expand the program in the field of clinical trials and the introduction of a similar discipline in the medical faculty.

**Keywords:** clinical trials, teaching, students.