

В.М. МельникІнститут фізіотрії
і пульмонології, Київ

ЕТИЧНІ ТА ПРАВОВІ АСПЕКТИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: біоетика,
наукові дослідження і
випробування.

Резюме. Висвітлені сучасні підходи і вимоги Етичних комісій та Комітетів до здійснення етичної експертизи і морально-правової оцінки на всіх етапах створення і випробувань лікарських препаратів, проведення науково-дослідних і дисертаційних робіт.

«Моральність і духовність повинні супроводжувати науку!»

Якщо «дослідник» аморальний, безсовісний, нечестивий і самовпевнений, не знає, що добре, а що зле, то він не дослідник, а невіглас і лиходій від науки, відсталий і гальмує науку. «Наука» такого «дослідника» — це не наука, а безплідне і зловредне заняття.

Кожне наукове дослідження повинні супроводжувати розум, етика, мораль, справедливість, добро та істина і головне, — любов, співпереживання і гбайливе відношення до людей, експериментальних тварин та інших живих істот, яких ви досліджуєте. Ставте моральні цінності вище, аніж відкриття наукових істин! Виконуйте Заповіді Божі й матимете дар, благодать, духовну силу, наснагу і благословення. І тільки тоді ви станете славнозвісним ученим і Людиною з великої літери».

В. Мельник.

ІСТОРИЧНА ДОВІДКА

За археологічними знахідками останніх часів, первісна людина виникла близько 4 мільйонів років тому. Минуло більше 3,5 тис. років, як людство на горі Сінай через Мойсея отримало Десять Заповідей Божих — це перший і неперевершений моральний кодекс співіснування людства. Понад 2300 років тому давньогрецький лікар Гіппократ склав етичний кодекс лікаря — «Клятву Гіппократа». Вона стала зразком високого морального обліку і етичної поведінки лікаря [1]. Майже 2 тис. років тому, не відмінивши Десяти Заповідей Божих, Ісус Христос у Своїй Нагірній проповіді дав людству Заповіді Нового Завіту і заповів жити в любові, дружбі, поважати ближнього, не чинити зла, не знущатися над природою, не грішити. Етичним питанням присвячені праці Арістотеля, Спінози, Канта. Врешті непоганий за своїм змістом і суттю був «Моральний кодекс будівника комунізму» [2].

Багато десятиліть пройшло з тих пір, як фашистські лікарі та вчені проводили жорстокі біомедичні експерименти на в'язнях концентраційних таборів і були засуджені на Нюрнберзькому процесі. І лише кілька десятиліть тому людство усвідомило, що неможливо досягти науково-технічного прогресу без високої моралі, етичних норм і правил. Вони потрібні для того, щоб захистити кожну людину — і хвору, і здорову, і дитину, і перестарілого, та й, врешті, саме життя на Землі. Так народилася

біоетика. Першу книжку з біоетики «Біоетика — міст в майбутнє» написав англійський вчений Поттер у 1968 р. [3].

МЕТА, ЗАВДАННЯ І ПРИНЦИПИ БІОЕТИКИ

Якщо етика (від грецьк. *ethika*, от *ethos* — звичай, вдача, характер) — це філософська дисципліна, що вивчає мораль і моральність, то біоетика (дослівно — етика життя) — це прикладний розділ етики, що вивчає проблеми моралі стосовно людини та всього живого, які дії щодо живого з моральної точки зору є припустимі, а які не дозволені. Біоетика — це органічне поєднання сучасних досягнень біологічної та медичної науки з духовністю. Вона є ознакою цивілізованості, демократії і прав людини. До біоетики причетні найрізноманітніші фахівці — біологи, медики, філософи, правники, соціологи, екологи, духовенство та ін. [3].

У цій статті термін «дослідження» включає випробування, експерименти та інші втручання і маніпуляції в наукових цілях.

Основною метою біоетики є захист людей і живих істот, які є суб'єктом біологічних, медичних і поведінкових досліджень. Ця мета повинна реалізовуватися з дотриманням трьох основних принципів етики досліджень з використанням людей як суб'єктів: 1) повага до особи; 2) корисність; 3) справедливість.

1. **Повага до особи** означає, що з індивідами дослідник повинен поводитися як із рівною

йому, самотійною і незалежною особою. Всі, в т.ч. особи із зниженою самотійністю (наприклад, діти, психічні хворі, інваліди тощо) повинні мати право на захист. Кожна особа, яка є суб'єктом дослідження, повинна добровільно, без утиску погодитися на дослідження і має право на самовизначення, навіть відмовитися від дослідження. Дослідник повинен дотримуватися конфіденційності, захисту недоторканості приватного життя суб'єкта.

2. Корисність означає, що дослідження не повинно зашкодити суб'єкту дослідження, а також бути максимально корисним з мінімально можливою шкодою. Не можна виправдати шкоду, заподіяну при дослідженні одній особі, користь від якого можуть мати інші люди. Завжди слід співвідносити ризик дослідження і отриману користь від нього.

3. Справедливість означає, що при дослідженні користь повинні отримати суб'єкт дослідження (наприклад, полегшення стану, одужання) та інші люди. Тобто внаслідок дослідження повинен бути справедливий розподіл результату — користь для суб'єкта дослідження, для дослідника, замовника тощо. Є справедливістю і те, що суб'єкт дослідження має бути застрахований, а винні в заподіянні йому шкоди — зазнати покарання.

Дослідження повинні мати мінімальний ризик, не наносити фізичної, психічної, психологічної травми, не втручатися в особисте життя суб'єкта дослідження.

Стосовно використання тварин у дослідженнях, то з етичної точки зору слід зважати на такі засади [4]:

1. Тварини відчувають біль, страждання, тому слід правильно і гуманно ставитися до них до, під час і після досліджень. Слід уникати стресів і болю тварин, полегшувати їх страждання.

2. Перевагу слід віддавати дослідженням на менш організованих тваринах замість більш організованих.

3. Намагатися зменшувати кількість тварин, які будуть використовуватися, щоб якомога менше їх зазнавало страждань. Слід відбирати тварин відповідного виду і стану, залежно від програми дослідження.

4. Якщо мети дослідження можна досягти іншими способами (математичне моделювання, досліди на безхребетних, в пробірці тощо), то не слід застосовувати високоорганізованих лабораторних тварин.

5. Неприпустимо дублювати вже проведені дослідження на тваринах.

6. Піддослідні тварини повинні бути з розплідників, а не бродячі.

7. Дослідження на тваринах повинні проводити кваліфіковані експериментатори, які пройшли перед цим відповідне навчання.

8. Тварини повинні мати гідні умови утримання, догляду і транспортування, повноцінне

і раціональне харчування. Віварії і мікроклімат в них повинні відповідати санітарно-гігієнічним нормам, зокрема мати кімнати для експериментів, бокси, кімнати для карантину, ізолятори з відповідною температурою, вентиляцією, освітленням, рівнем шуму. За тваринами повинен бути налагоджений ветеринарний догляд.

9. Процедури, до яких залучаються тварини, повинні виконуватися з відповідною анальгезією чи анестезією. Хірургічні та інші болючі процедури не повинні проводитися на тваринах, паралізованих хімічними препаратами без застосування анестезії.

10. Якщо тварина страждає від сильного чи хронічного болю чи стресу, які не можна усунути за допомогою медикаментозних методів, то тварину слід безболісно забити в кінці процедури, а інколи й під час процедури.

СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Процес створення лікарських препаратів складний і полягає у розробленні діючої речовини (субстанції). Щоб дізнатися, чи може субстанція змінювати стан і функції організму або проявляти профілактичну, діагностичну чи лікувальну дію та використовуватися для виробництва готових ліків, проводять її вивчення та випробування.

Насамперед здійснюють доклінічне вивчення лікарського засобу, тобто проводять хімічні, фізичні, біологічні, мікробіологічні, фармакологічні, токсикологічні та інші наукові дослідження з метою вивчення їх специфічної активності (ефективності) та безпеки.

Маючи позитивний результат доклінічного вивчення ефективності лікарського засобу та його безпечності, переконливі дані про те, що ризик побічної дії лікарського засобу значно нижчий за очікуваний позитивний ефект, проводять клінічні випробування лікарського засобу з метою встановлення або підтвердження його ефективності та нешкідливості [5]. Випробування проходять чотири фази: I фаза — випробування з метою попередньої оцінки безпеки і визначення схеми дозування лікарського засобу шляхом дослідження його фармакокінетики та фармакодинаміки;

II фаза — випробування з метою встановлення терапевтичної ефективності та короточасної безпеки, вивчення фармакокінетики, оптимальних терапевтичних доз, режиму введення і дозозалежного ефекту; III фаза — підтвердження терапевтичної ефективності, безпеки, виявлення побічних реакцій і віддалених ефектів; IV фаза — випробування лікарського засобу після реєстрації та надходження його у продаж з метою визначення терапевтичної значущості, стратегії подальшого використання, вивчення взаємодії з іншими лікарськими засобами та частоти побічних ефектів. Мож-

ливі також багатоцентрові клінічні випробування та випробування за скороченою програмою [6].

Оцінка (експертиза) матеріалів, інколи додаткове клінічне вивчення лікарського препарату проводяться під час його державної реєстрації (перереєстрації) у Державному фармакологічному центрі МОЗ України [7].

Випробування лікарських засобів має ті етичні особливості, що до нього не можна залучати дітей молодшого віку, якщо до цього такі дослідження не проводилися на тваринах, на дорослих людях і дітях старшого віку.

БІОЕТИЧНІ ПРИНЦИПИ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

У науковій або лікувально-профілактичній установі, яка проводить випробування лікарських засобів, наказом адміністрації створюється Комісія з питань етики (далі — Комісія) і затверджується положення про неї. Комісія оцінює етичні та морально-правові аспекти матеріалів клінічних випробувань лікарських засобів, які можуть проводитись на пацієнтах (добровольцях).

У своїй діяльності Комісія повинна: захищати права та інтереси суб'єктів, залучених до клінічного випробування лікарських засобів; захищати права та інтереси дослідників; забезпечувати етичну та морально-правову оцінку матеріалів клінічного випробування.

До початку випробувань лікарського засобу Комісія оцінює етичні та морально-правові аспекти протоколу клінічного випробування. Під час проведення випробування Комісія здійснює контроль за захистом прав і здоров'я досліджуваних і є гарантом їхньої безпеки.

Комісія, як правило, розглядає такі матеріали клінічного випробування лікарського засобу:

1) протокол клінічного випробування і поправки до нього (обґрунтування, методологія, безпека і біоетика випробування);

2) письмову інформацію про клінічне випробування та/або форму письмової інформованої згоди та їх наступні редакції, що надаються пацієнту (добровольцю).

Суб'єкти випробування — пацієнти (добровольці) — повинні давати добровільну згоду на участь у випробуваннях лікарського препарату без будь-якого натиску і шантажу. Вони повинні бути поінформовані про суть цих випробувань, їх терміни, мати можливість поставити запитання, ознайомитися з Інформаційним листком учасника випробування. Суб'єкти випробування повинні мати настільки достатньої інформації, щоб прийняти рішення — брати чи не брати участь у випробуванні. На будь-якому етапі дослідження він може відмовитися від цього дослідження. Це не повинно вплинути на його стосунки з лікуючим лікарем та дослідником і не повинно віддзеркалитися на подальшому його лікуванні [8].

3) матеріали для залучення пацієнтів (добровольців) до клінічного випробування (якщо використовуються);

4) брошуру дослідника та її наступні редакції — це стислий виклад клінічних та доклінічних даних про лікарський засіб;

5) наявну інформацію з безпеки досліджуваного лікарського засобу;

6) документ про страхування життя та здоров'я пацієнтів (добровольців) згідно із законодавством України або міжнародними правилами страхування при випробуваннях за міжнародним договором;

7) автобіографію дослідників та/або матеріали, що підтверджують їх кваліфікацію та ознайомленість з етичними питаннями;

8) будь-які інші документи, що можуть надобитися Комісії для виконання своїх обов'язків.

Комісія розглядає матеріали до початку та в процесі клінічного випробування і надає замовнику та/або досліднику висновок. Рішення може бути таким:

a) схвалене випробування — це позитивний висновок щодо проведення клінічного випробування;

b) для схвального рішення необхідно внести зміни — перераховує вимоги про внесення змін у надану документацію для одержання позитивного висновку щодо проведення клінічного випробування;

v) відмова на проведення випробування (негативне рішення);

г) скасування/призупинення прийнятого раніше позитивного рішення щодо проведення випробування, що виникає у його процесі.

Вчена рада установи, яка проводить випробування лікарських препаратів, не може прийняти рішення про випробування, якщо воно не схвалене Комісією з питань етики.

Під час проведення клінічного випробування Комісія періодично розглядає матеріали клінічного випробування. У разі потреби Комісія може залучати відповідних фахівців інших установ, організацій та закладів і розглядати додаткові матеріали щодо випробування.

У разі виникнення загрози здоров'ю або життю пацієнта (добровольця) у зв'язку з проведенням клінічного випробування за відсутності чи недостатньої ефективності лікарського засобу, порушення етичних норм Комісія може подавати пропозиції до Державного фармакологічного центру МОЗ України щодо припинення клінічного випробування лікарського засобу чи окремого його етапу.

ОСОБЛИВОСТІ ЕТИЧНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ І ДИСЕРТАЦІЙНИХ РОБІТ (НДДР)

Етична експертиза та морально-правова оцінка науково-дослідних і дисертаційних робіт проводиться Комітетом з медичної етики (далі —

Комітет), який створюється при науковій установі наказом її керівника. Комітет здійснює свою роботу за консультативно-методичної допомоги та загального керівництва Комітету з біоетики вищестоящої організації, наприклад, при Президії АМН України, у тісній координації з етичними комісіями інших наукових та лікувально-профілактичних установ [9]. Основні види його діяльності в основному такі, як і Комісії з питань етики. Науковці та здобувачі перед плануванням НДДР подають такі документи:

1. Заяву на ім'я голови Комітету про розгляд документів.
2. Протокол про всі етапи НДДР і поправки до нього.
3. Копію реєстраційної карти НДДР.
4. Письмову інформовану згоду пацієнта (добровольця).
5. Найвну інформацію з безпеки досліджуваного нового методу, способу, апарата, лікарського засобу тощо.
6. Документ, що підтверджує страхування життя та здоров'я пацієнтів (добровольців) в передбаченому законодавством порядку.
7. Автобіографію всіх дослідників науково-дослідної роботи, дисертанта та/або інші матеріали, що підтверджують їх кваліфікацію та ознайомленість з етичних питань проведення НДДР.
8. Будь-які інші документи, що можуть знадобитися Комітету для виконання своїх обов'язків і передусім для визначення співвідношення «ризик / користь».

Експертиза цих документів і розгляд їх у присутності виконавців дають підстави Комітетові прийняти відповідне рішення. Подальший етичний контроль здійснюється в процесі виконання НДДР або у разі зміни протоколу дослідження.

НОРМАТИВНІ ДОКУМЕНТИ, ЩО РЕГУЛЮЮТЬ БІОЕТИЧНІ ПИТАННЯ

Питання біоетики регламентуються: положеннями Конвенції Ради Європи «Про захист прав та гідності людини в аспекті біомедицини» (1997 р.) та її протоколів, інших нормативних документів Ради Європи, загальної Декларації про права людини (1948 р.), Конвенції захисту прав та загальних свобод людини (1950 р.), Європейської соціальної хартії (1961 р.), Гельсінської декларації (1964 р.), Міжнародної угоди про цивільні та політичні права та Міжнародної угоди про економічні, соціальні та культурні права людини (1966 р.), Конвенції щодо захисту особи стосовно автоматичної обробки персональних даних (1981 р.), Конвенції про права дитини (1989 р.), Амстердамської декларації щодо прав пацієнтів (1994 р.), а також «Етичними принципами медичних наукових досліджень з залученням людських суб'єктів», прийнятих 52-ю Асамблеєю Всесвітньої Медичної Асоціації (2000 р.). Етичні принципи та рекомендації

для досліджень із залученням людей як суб'єктів добре викладені у Белмонтській доповіді від 18.04.1979 р. [10].

На засадах зазначених міжнародних документів, ст. 28 («Кожен має право на повагу до його гідності») Конституції України від 28.06.1996 р. («Жодна людина без її вільної згоди не може бути піддана медичним, науковим чи іншим дослідам»), ст. 43 («Згода на медичне втручання») і ст. 45 («Медико-біологічні експерименти на людях») «Основ законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 р. із змінами 31.12.1992 р., 03.02.1993 р., 25.02., 23.09. і 13.10.1994 р., 14.02.1997 р., 22.02.2000 р., ст. ст. 11 – 16 «Цивільного кодексу УРСР», ст. 8 («Захист прав пацієнта/добровольця») Закону України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. із змінами від 14.02.1997 р. і 30.06.1999 р. в Україні питання біоетики регламентуються наказом МОЗ України від 01.11.2000 р. № 281 із «Про затвердження Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісію з питань етики» (zareєстрований в Міністерстві юстиції України 17.11.2000 р. за № 830/5051), спільним наказом МОЗ та АМН України від 01.12.2000 р. № 313/59 «Про подальший розвиток медичної генетики та біоетики в Україні».

ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ ЗА ПОРУШЕННЯ НОРМ І ПРАВИЛ БІОЕТИКИ

За порушення медичними працівниками, біологами, дослідниками норм і правил біоетики Кримінальним Кодексом України від 05.04.2001 р. передбачена кримінальна відповідальність. Так, ст. 142 («Незаконне проведення дослідів над людиною») цього Кодексу передбачено: «1. Незаконне проведення медико-біологічних, психологічних або інших дослідів над людиною, якщо це створювало небезпеку для її життя чи здоров'я, — карається штрафом до двохсот неоподаткованих мінімумів доходів громадян або виправними роботами на строк до двох років, або обмеженням волі на строк до чотирьох років, з позбавленням права обіймати певні посади чи займатися певною діяльністю на строк до трьох років. 2. Дії, передбачені частиною першою цієї статті, вчинені щодо неповнолітнього, двох або більше осіб, шляхом примушування або обману, а так само якщо вони спричинили тривалий розлад здоров'я потерпілого, — караються обмеженням волі на строк до п'яти років або позбавленням волі на той самий строк, з позбавленням права обіймати певні посади чи займатися певною діяльністю на строк до трьох років або без такого» [11].

ВИСНОВКИ

Незважаючи на багатотисячолітню історію людської цивілізації, лише кілька десятиліть тому

людство усвідомило, що науково-технічний прогрес неможливий без високої моралі, етичних норм і правил. Це послужило поштовхом до виникнення біоетики — науки про поєднання біомедичної науки з духовністю на засадах моралі стосовно людини і всього живого. Метою біоетики є захист людей і живих істот, які є суб'єктом біологічних, медичних і поведінкових досліджень із дотриманням принципів поваги до особи, корисності, справедливості. Застосовуючи для дослідження лабораторні тварини, слід гуманно ставитися до них і завжди полегшувати їх страждання, біль, стрес.

На всіх етапах створення і випробувань лікарських препаратів, виконання науково-дослідних і дисертаційних робіт етичні комісії та комітети повинні проводити етичну експертизу і давати їм морально-правову оцінку. За порушення норм і правил біоетики Кримінальним Кодексом України від 05.04.2001 р. передбачена для винних кримінальна відповідальність.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гиппократ* (1936) Избранные книги (Пер. с греч.). Медгиз, Москва, 735 с.
2. *Фролов И.Т., Юдин Б.Г.* (1985) Этика науки. Вопр. философии, 2: 62–65.
3. *Кундів Ю.І.* (2001) Біоетика — веління часу. В кн.: Українсько-американський семінар з питань біоетики, 10–12 грудня 2001 р., Київ, с. 10–17.
4. *Етика догляду і використання тварин* (2001) В кн.: Українсько-американський семінар з питань біоетики, 10–12 грудня 2001 р., Київ, с. 125–146.
5. *Закон України від 4 квітня 1996 р. «Про лікарські засоби»* (2000) В кн.: М.І. Мельник, М.І. Хавронюк. Законодавство України про охорону здоров'я (коментарі та постатейні матеріали). Атіка, Київ, с. 210–218.
6. *Наказ МОЗ України від 01.11.2000 р. № 281 «Про затвердження інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та типового положення про комісію з питань етики»* (2000) Зареєстрований у Міністерстві юстиції України 17.11.2000 р. за № 860/5051. К., МОЗ України, 27 с.
7. *Наказ МОЗ України від 15.05.1998 р. № 120 «Про державну реєстрацію лікарських засобів»* (1998). Зареєстрований у Міністерстві юстиції України 3 червня 1998 р. за № 362/2802.
8. *Конституція України* (1997). Вікар, Київ, ст. 28, с. 10.
9. *Лукьянова Е.М., Шкиряк-Нижник З.А.* (2001) Принципи

пы работы этических комитетов в научно-исследовательских учреждениях. В кн.: Українсько-американський семінар з питань біоетики, 10–12 грудня 2001 р., Київ, с. 18–23.

10. *Бельмонська доповідь* (1979) Етичні принципи і директиви щодо захисту людей, які є суб'єктами досліджень. Національна комісія США для захисту людей як суб'єктів біомедичних і поведінкових досліджень (18 квітня 1979 р.). (Пер. с англ.). В кн.: Українсько-американський семінар з питань біоетики, 10–12 грудня 2001 р., Київ, 26 с.
11. *Мельник М.І., Хавронюк М.І.* (ред.) (2001) Науково-практичний коментар до Кримінального кодексу України від 5 квітня 2001 р. Каннон, А.С.К., Київ, 1104 с.

ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.М. Мельник

Резюме. Освещены современные подходы и требования Этических комиссий и Комитетов к осуществлению этической экспертизы и нравственно-правовой оценки на всех этапах создания и испытаний лекарственных препаратов, проведения научно-исследовательских и диссертационных работ.

Ключевые слова: биоэтика, научные исследования и испытания.

ETHIC AND LEGAL ASPECTS OF SCIENTIFIC TRIALS ON NOVEL MEDICINES

V.M. Melnik

Summary. The article is dedicated to modern approaches and regulations of ethic committees in ethic and legal evaluation of all phases of clinical studies (including dissertations) and the trials on novel medicines and medical compounds.

Key words: bioethics, studies, clinical trials

Адреса для листування:

Мельник Василь Михайлович
03680, Київ-110, узвіз Протасів Яр, 7
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України