



# Проблемы проведения клинических исследований в детской неврологии

Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В.

# НИКИ педиатрии



Профессор П.А. Темин

Отдел психоневрологии  
и эпилептологии

- Завершено 14 международных мультицентровых рандомизированных двойных слепых исследований
- III фазы КИ



Каждый врач в своей ежедневной работе хотел бы пользоваться медикаментами с достоверной эффективностью и хорошо известной переносимостью.

- Точные сведения об эффективности и переносимости препарата можно получить только при проведении правильно организованных рандомизированных двойных слепых исследований.
- Такие исследования долго и тщательно продумываются и планируются, они должны включать довольно большое количество пациентов с одним заболеванием и схожим течением (поэтому исследования проводятся в нескольких центрах). Кроме того они продолжаются, как правило, длительно, очень трудоемки в исполнении, с целью объективизации исследователи заполняют большое количество документации. Все выше сказанное приводит к большой стоимости двойных слепых исследований.
- Но, к сожалению, избежать их проведения невозможно. Иногда пытаются мотивировать применение того или иного препарата данными о его эффективности, которые получены в открытом наблюдательном исследовании – оно и проще в исполнении, и стоит дешевле. К сожалению, достоверность данных такого исследования невелика.



## Нам приходилось слышать мнения,

- которые активно муссируются в масс-медиа про «...Россию как полигон для клинических испытаний...»,
- про то, что целью клинических испытаний является «... удовлетворение своих узких научных интересов» и т.п.
- В действительности отнюдь не научный интерес является основной целью.



# Основная цель

- максимальное благо для пациента при минимальных рисках для него.
- декларирована в основном документе, регламентирующем клинические испытания фармакологических препаратов – Хельсинской Декларация 1964 года (дополнена Всемирной Медицинской ассамблеей в 1975, 1983 и 1989 годах).
- Родители многих наших пациентов, которые страдают тяжелыми и малокурабельными неврологическими состояниями готовы ехать в любую точку мира, жить там месяцами только для того, чтобы включить своих детей в испытания новых препаратов, которые даруют надежду их больным детям.
- Интересы врачей-исследователей, родителей пациентов и, в первую очередь, самих пациентов в данной ситуации полностью совпадают, ни в чем не противореча друг другу.



Особенно сложная ситуация с двойными слепыми исследованиями, а, следовательно, и с препаратами с доказанной эффективностью сложилась в детской неврологии.

Их ассортимент чрезвычайно узок. Можно упомянуть только такие группы препаратов, как

- противосудорожные,
- антиспастические (включая ботулотоксины типа А),
- сосудистые (в частности, применяющиеся в профилактическом лечении мигрени),
- анальгетики для купирования приступов головной боли,
- мочегонные в лечении повышения внутричерепной гипертензии,
- нейролептики при тяжелых тиках,
- антибиотики и гормоны в лечении инфекций нервной системы и немногие другие.



# Целый ряд очень серьезных заболеваний нервной системы,

- таких как умственная отсталость, задержки речевого развития, тяжелые нарушения сна, нейродегенерации, большинство врожденных дефектов метаболизма и др., не имеют этиопатогенетического лечения с доказанной эффективностью.
- Поэтому врач-невролог часто испытывает неудовлетворенность результатами своей работы, а родители пациентов испытывают большое разочарование после встречи с врачом.
- Многие врачи не выдерживают негативной эмоциональной нагрузки и начинают назначать препараты, не обладающие достоверной эффективностью и хорошо известной переносимостью .



В педиатрии, в том числе в детской неврологии разрешается проведение испытаний с использованием плацебо,

если они соответствуют следующим правилам (2):

- испытываемый агент уникален и не имеет аналогов в лечении данного заболевания;
- другой эффективной терапии заболевания не существует;
- когда течение болезни демонстрирует частые спонтанные колебания обострений и ремиссий.



# Проблема участия в международных исследованиях

- Россию не всегда включают в международные исследования или, по необходимости, включают в самом конце испытаний
- Создается тяжелая ситуация, когда эффективный препарат зарегистрирован в Европе и США, но не в РФ
- Ситуация становится особенно сложной, если это препарат дорогой. Практически все эффективные препараты при прогрессирующих заболеваниях нервной и нервно-мышечной систем очень дорогие
- Нам самим необходимо активно включаться в исследования

# Пример успеха



- В трех больших международных рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях патогенетического препарата эверолимус была продемонстрирована его хорошая долгосрочная эффективность и приемлемая переносимость в лечении СЭГА, АМЛ и фармакорезистентных приступов, ассоциированных с туберозным склерозом. Исследования продолжались 5 лет.
- Препарат зарегистрирован в РФ
- Его получают в данный момент 170 пациентов с туберозным склерозом



# Пример отсутствия успеха

- Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 препарата тадалафил для лечения миодистрофии Дюшенна
- Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки эффективности и безопасности препарата дризаперсен у амбулаторных пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна



Говоря о необходимости двойных слепых испытаний, мы не отвергаем необходимость и открытых наблюдательных исследований.

- Несмотря на высокий уровень доказательности, рандомизированные контролируемые исследования не дают исчерпывающей информации по серьезным идиосинкразическим реакциям, хроническим побочным эффектам. Кроме того, их проведение контролируется фармацевтическими компаниями.
- Для оценки таких аспектов лечения оптимальны хорошо организованные наблюдательные исследования (1).



# Несомненным достоинством такового рода исследований является их:

- максимальная приближенность к обычной клинической практике,
- невысокая стоимость,
- период наблюдения в них больных длительнее
- в них включается широкий спектр пациентов (как по возрасту, так и по формам заболевания).

Этические принципы этих исследований – те же, что и в двойных слепых испытаниях.



Нам представляется, что существует несколько проблем в организации и проведении клинических испытаний в детской неврологии.

- очень мало рандомизированных двойных слепых исследований. С особой надеждой мы ожидаем начала такого рода испытаний при тяжелых инвалидизирующих заболеваниях нервной и нервно-мышечной системы, для которых существует только симптоматическое лечение
- существует большой временной промежуток между проведением клинических испытаний при определенной нозологии у взрослых и у детей. Препараты сначала испытываются и регистрируются у взрослых, и только потом спустя несколько лет (иногда и 10) - у детей. Необходимо сокращение этого временного промежутка.



Нам представляется, что существует несколько проблем в организации и проведении клинических испытаний в детской неврологии.

- необходимо инициировать и всячески поддерживать правильно организованные открытые наблюдательные исследования новых препаратов, которые могут дать дополнительные данные по их хронической эффективности и переносимости.
- важны исследования по сравнительной эффективности и переносимости препаратов



Спасибо за внимание!



для фармацевтических компаний клинические испытания в педиатрии более трудоемки, а рынок сбыта более узок, чем у взрослых пациентов.

- Поэтому фармацевтические компании часто не стремятся «спускаться» в детский возраст.
- Результатом является механическое экстраполирование данных по эффективности и переносимости препаратов у взрослых на детскую популяцию, что в корне неправильно.
- Так, препараты, применяющиеся при старческой деменции, вдруг начинают применяться у детей первых месяцев жизни с задержками развития, хотя механизмы развития этих состояний различны.
- Дозы также назначаются весьма ориентировочно, подбираются эмпирическим путем. Причем большинство врачей, использующих такую тактику лечения, действуют из самых лучших побуждений, движимые желанием помочь своим пациентам.

# В действительности,

- фармакокинетика и фармакодинамика препаратов различны у детей и взрослых, они могут отличаться и в разные возрастные периоды детства, например, у младенцев и детей школьного возраста.
- Аспекты метаболизма, рецепторных систем, гомеостаза также различны у детей и взрослых.
- Возраст пациентов также определяет разную степень тяжести симптомов и течение болезни.
- Дети более, чем взрослые, склонны к развитию побочных эффектов при лекарственной терапии; некоторые побочные эффекты (например, негативное влияние на когнитивные функции) могут приводить к необратимым последствиям в виде снижения интеллекта.

Считается, что только в 6% всех лекарств данные по эффективности и переносимости могут быть экстраполированы из взрослого возраста на детский (2).



## На наш взгляд врачи чрезвычайно заинтересованы в организации и проведении новых клинических испытаний препаратов в детской неврологии.

- В действительности все этические сомнения в отношении участия в них детей преодолимы.
- Интересы ребенка учитываются уже на стадии разработки дизайна исследования.
- Во всем мире стараются испытывать только совершенно новые препараты (не дублирующие уже существующих) с новыми механизмами действия, которые способны принести облегчение при тяжелых заболеваниях.
- Дизайн исследования должен быть научно-обоснованным и включать достаточное количество пациентов для успешной статистической обработки, содержать четкий план по мониторингованию безопасности, учитывать уникальные физиологические, анатомические, психологические, фармакологические, социальные и специальные нужды детей-участников и их семей.
- Необходимо также учесть расовые, этнические и половые характеристики пациентов.
- Планируемое исследование должно соответствовать всем местным, региональным и национальным законам и правилам (2).



## Существует определенная проблема с назначением плацебо детям-участникам исследований.

- Насколько этично оставлять ребенка без потенциально эффективного препарата?
- Проблема заключается в том, что без плацебо мы не сможем определить истинную эффективность препарата.
- Мы все знаем о том, что существуют заболевания со спонтанной флюктуацией степени выраженности симптомов.
- Если спонтанная эволюция совпадет с применением препарата, создается ложное впечатление об его эффективности.
- Классическим примером такого заболевания является эпилепсия, при которой частота приступов может изменяться (и уменьшаться, и увеличиваться) независимо от препарата.
- Позитивный эффект «плацебо» может быть значительным и иногда отмечаться у 20- 30% пациентов (1,2).
- . В педиатрических испытаниях плацебо используется, только в том случае, если это не увеличивает риск негативных последствий у пациента.

1.Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. Neurology; 1999; 52:1338-1344. 2. Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ, Lu Z; N159 Study Group. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in

pediatric partial seizures. Neurology; 2006; 66:1654–1660



# Важный аспект этических ограничений в проведении клинических испытаний

- отсутствие финансовой заинтересованности исследователей в результатах испытаний.
- Исследователи подписывают документ, свидетельствующий о том, что ни они сами, ни их родственники не связаны финансово с фармацевтической компанией, которая спонсирует исследования.
- Также запрещено оплачивать сам факт набора пациентов, так как это может повлиять на результаты исследования.
- Самим участникам исследования (детям и их родителям) участие не оплачивается, но фирмы-спонсоры стремятся максимально снизить издержки для семьи пациента. В исследованиях, которые мы проводили (правда, далеко не во всех) спонсор оплачивал семьям пациентов транспортные и телефонные разговоры, иногда оплачивается питание и пребывание в гостинице в течение ночи.



# Все большее внимание в КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ

- уделяется самым разным аспектам переносимости препаратов.
- В испытаниях отслеживается их влияние на разные органы и системы организма – обязательно включается динамическое проведение электрокардиограммы, различные биохимические показатели, определение функций почек и дыхательной системы, если у препарата есть подобные побочные эффекты.
- Отдельными проблемами считается возможное влияние испытываемых препаратов на половые гормоны у подростков (и тем самым на их половое развитие), на рост и вес пациентов, на их когнитивные функции.
- Так, в испытания противосудорожных препаратов все чаще стали включаться оценка плотности костной ткани, отдельный анализ изменений веса, шкала Таннера и многие другие.