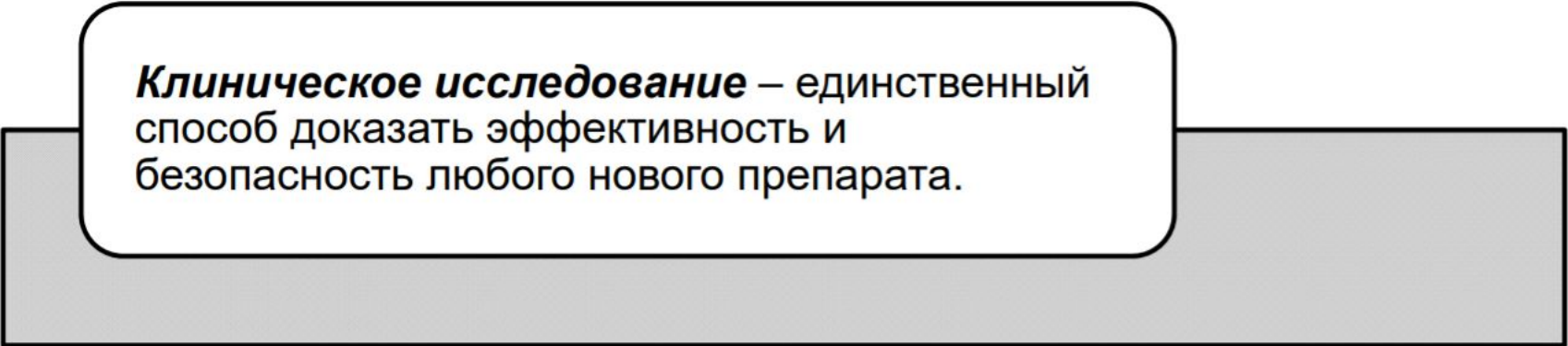




Так что же
такое
клиническое
исследование
?

- Любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины "клиническое испытание" и "клиническое исследование" являются синонимами



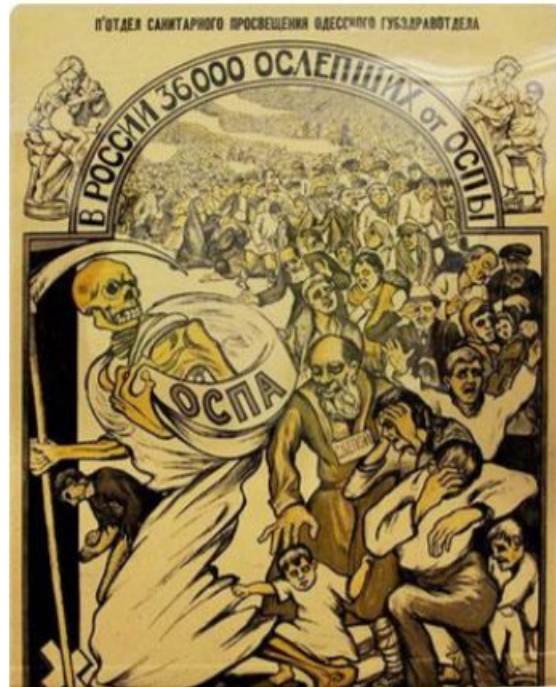
Клиническое исследование – единственный способ доказать эффективность и безопасность любого нового препарата.

Этапы разработки ЛП (по данным FDA)





Немного из
истории
клинических
исследовани
й



Натуральная оспа

- Источником натуральной оспы в Европе стали крестовые походы **XI-XIII вв.**
- В начале **XVI в.** оспа была занесена в **Англию**, а затем **распространилась в американских колониях в Центральной и Южной Америке**, где в результате эпидемий погибло до 90% местного населения
- В **XVII — XVIII вв.** в Европе оспа ежегодно приводила к гибели 400 тыс человек
- В **XIX в.** натуральная оспа была настолько распространена, что женщина, не имевшая оспенных отметин на лице, считалась красавицей

Вариоляция в Европе

1718 г - **Мэри Уортли Монтегю**, английская аристократка, жена британского посла в Константинополе, узнав о вариоляции от турок, привила своего шестилетнего сына Эдварда



Проведение вариоляции в Англии
(преступники, дети церковных приютов)



Оспа привита семье британского короля
Георга I



George I, *Henry Pierce Bone*



Мэри Уортли Монтегю с сыном Эдвардом, *Жан-Батист Ван Моур*

от латинского названия оспы — Variola.



FIGURES SHOWING VACCINATION PUSTULES

From a Chinese work on Vaccination

- **Вариоляция** (истор.; лат. Variola оспа) — античный метод активной иммунизации против натуральной оспы
- Древние китайцы (XI в до н.э.): оспенные струпья от больных вкладывали в нос здоровым или высушивали, измельчали и вдвухали в нос
- В Древней Индии натирали кожу до ссадин и прикладывали к ней измельчённые оспенные струпья
- В Грузии здоровым детям делали уколы заражёнными иглами
- Позднее (Турция): втирание небольшого количества содержимого оспенных пузырьков больного человека в кожу предплечья здорового человека



Томас Димсдейл — английский врач, один из распространителей оспопрививания

- В 1768 г вызван в Россию для привития оспы императрице **Екатерине II** (первая прививка — 12.10. 1768)
- Через неделю оспопрививание было проведено наследнику Павлу
- Прививочный материал был взят у больного мальчика Саши Маркова, который за это получил дворянский титул, а позже и новую фамилию — Оспенный



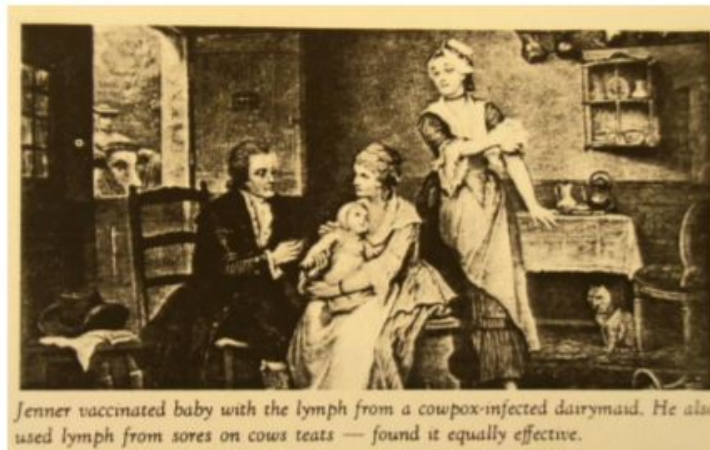
Дворянский герб с изображением обнажённой руки, выше локтя

От вариоляции к вакцинации



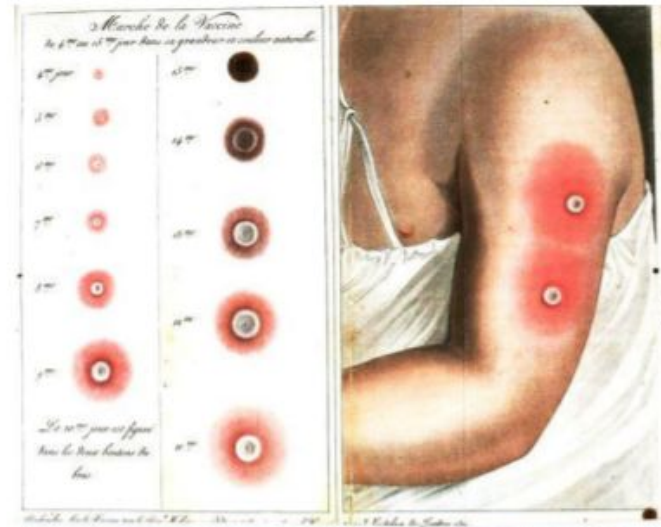
Э. Дженнер

- Английский врач **Эдвард Дженнер** сделал интересное наблюдение: крестьянки часто заражались от животных “коровьей оспой”
 - протекала легко, не оставляя следов
 - не заболевали во время эпидемий натуральной оспы
- Дженнер решил, что прививка коровьей оспы может защитить от натуральной оспы
- Содержимое пузырьков на коже коров Дженнер назвал **вакцина** (от слова «vassa» что значит корова)



Первая вакцинация

- 3 мая 1796 г Э. Дженнер привил коровью оспу 8-летнему мальчику Джеймсу Фиппсу, используя содержимое пузырька заболевшей коровьей оспой доярки
- Оспины появились только на привитых двух местах
- Заражение мальчика натуральной оспой (через 1,5 мес) не привело к заболеванию, сформировалась невосприимчивость





GETTY IMAGES

Эдвард Дженнер прививает мальчику неопасный для человека вирус коровьей оспы

Первое рандомизированно е исследование

- Клиническое исследование с рандомизированными группами. Джеймс Линд. 1747 год
31 мая 1747 г. судовой врач британского линейного корабля «Солсбери» Джеймс Линд провел первое в мире клиническое исследование с рандомизированными группами, которым давали несколько разных препаратов и плацебо. Эксперимент показал, что единственное надежное средство против цинги, приводящее к выздоровлению, – это цитрусовые. Апельсины и лимоны.
Массовый характер цинга приобрела в эпоху Великих географических открытий. Сотни людей, теснившихся на судах скромного размера, месяцами питались мучным и рыбой либо солониной.

Эра инсулинотерапии и клинической практики началась!

- 11 января 1922 года начались, в некотором смысле, первые клинические исследования . Умирающий от сахарного диабета пациент, Леонард Томпсон (14 лет), добровольно получил инъекцию инсулина, недостаточно, правда очищенную, что привело к недостаточному развитию эффекта и появлению аллергии. Вскоре 23 января, после повторной инъекции (лучше очищенной), молодому человеку стало намного лучше и он в последствии прожил до 1935г.
- **Ф. Бантингу и Дж. Маклеоду была присуждена Нобелевская премия о физиологии и медицине, которую они разделили с Ч. Бестом и Дж. Коллипом.**



- Первый в мире пациент, получивший инсулинотерапию, Леонард Томпсон (1908-1935 гг.). В терминальной стадии диабета на руках у матери, в декабре 1921 года, когда он поступил в клинику Университета Онтарио. Состояние истощения: до появления инсулина единственным методом терапии было голодание. Оно позволяло отсрочить смерть на несколько месяцев.
- Он же в феврале 1922 года. После 23 января 1922 года Томпсон почувствовал себя намного лучше. Он прожил ещё 13 лет и умер от пневмонии, с которой его ослабленный хроническим заболеванием организм не смог бороться. Создатель инсулинотерапии Фредерик Бантинг поддерживал с ним постоянную связь, как и с другими первыми 13 своими пациентами. Некоторые из них прожили на инъекциях ещё полвека.



В качестве примера клинического исследования того времени в России можно привести исследование пенициллина, который советским ученым пришлось разрабатывать в годы Великой Отечественной войны. Наибольший вклад в эти разработки внесли [Зинаида Виссарионовна Ермольева](#) и ее сотрудница [Тамара Иосифовна Балезина](#) (рис. 5). Сначала сотрудники Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ) убедились в безопасности препарата, проверив на себе. Первые клинические испытания прошли в госпитале под Сталинградом на 25 безнадежных септических раненых — и все выжили. После этого штамм Ермольевой и Балезиной стал основой для производства советского пенициллина



рис. 5. Тамара Балезина (слева) и Зинаида Ермольева (справа) — создательницы отечественного пенициллина

Негуманный медицинский эксперимент

- С 1932 по 1972 год отслеживание всех стадий сифилиса на популяции Афроамериканцев. Их не лечили, просто наблюдали. В 1997 году президент Америки принес публичные извинения перед американцами и признании бесчеловечности данных исследований.



Медицинские военные преступления нацистов (1939–1945)

• Во время Второй мировой войны в концентрационных лагерях нацистской Германии проводились смертельные эксперименты. Так, в 1942–1944 годах в Дахау исследовались пределы человеческой выносливости и пребывания на крайне большой высоте, иммунизация и лечение малярии, переохлаждение и обморожение, способность потреблять морскую воду. Здоровых заключенных помещали в барокамеру, заражали комарами или инъекциями из экстракта слюнных желез комаров, а затем лечили. В одном из экспериментов подопытных принуждали оставаться в ёмкости с ледяной водой или на улице при температуре ниже заморозания на длительные периоды времени, а после переохлаждения разогревали различными средствами. Других экспериментуемых лишали пищи, а вместо нее давали химически обработанную морскую воду.



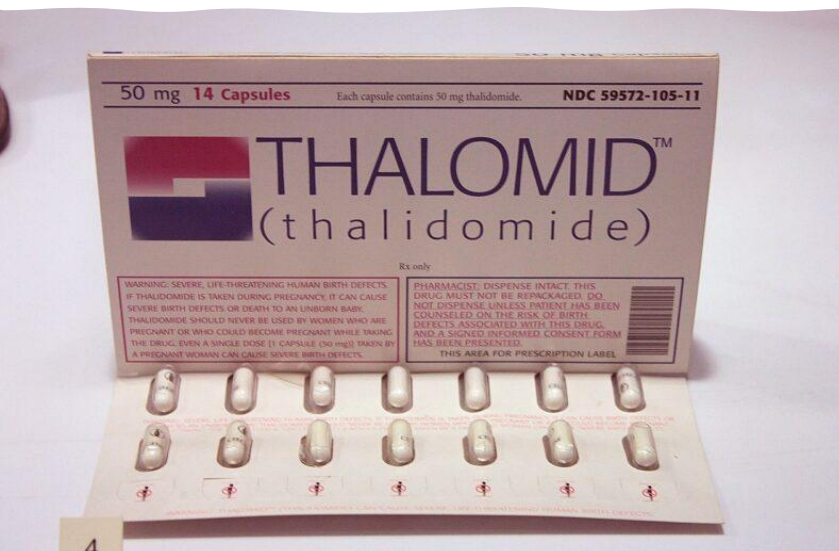
Медицинские военные преступления нацистов (1939–1945)

- **Нюрнбергский процесс по делу врачей** проходил с [9 декабря 1946](#) по [20 августа 1947 года](#). Этот процесс был первым в череде двенадцати [последующих Нюрнбергских процессов](#)¹¹. Официально он назывался «[США против Карла Брандта](#)» и проходил в восточном флигеле [Дворца правосудия Нюрнберга](#).
- В медицинских преступлениях были обвинены 20 врачей концентрационных лагерей, а также один юрист и двое чиновников.
- Основными пунктами обвинения были [принудительные медицинские опыты](#), убийство заключённых для анатомической коллекции [Августа Хирта](#) и принудительная [эвтаназия](#) ([Программа эвтаназии](#)), принудительная [стерилизация](#).
- Из 23 обвиняемых 7 были приговорены к смертной казни, 5 к пожизненному заключению, 4 к различным тюремным срокам (от 10 до 20 лет) и 7 были оправданы.



Талидомид, 1958

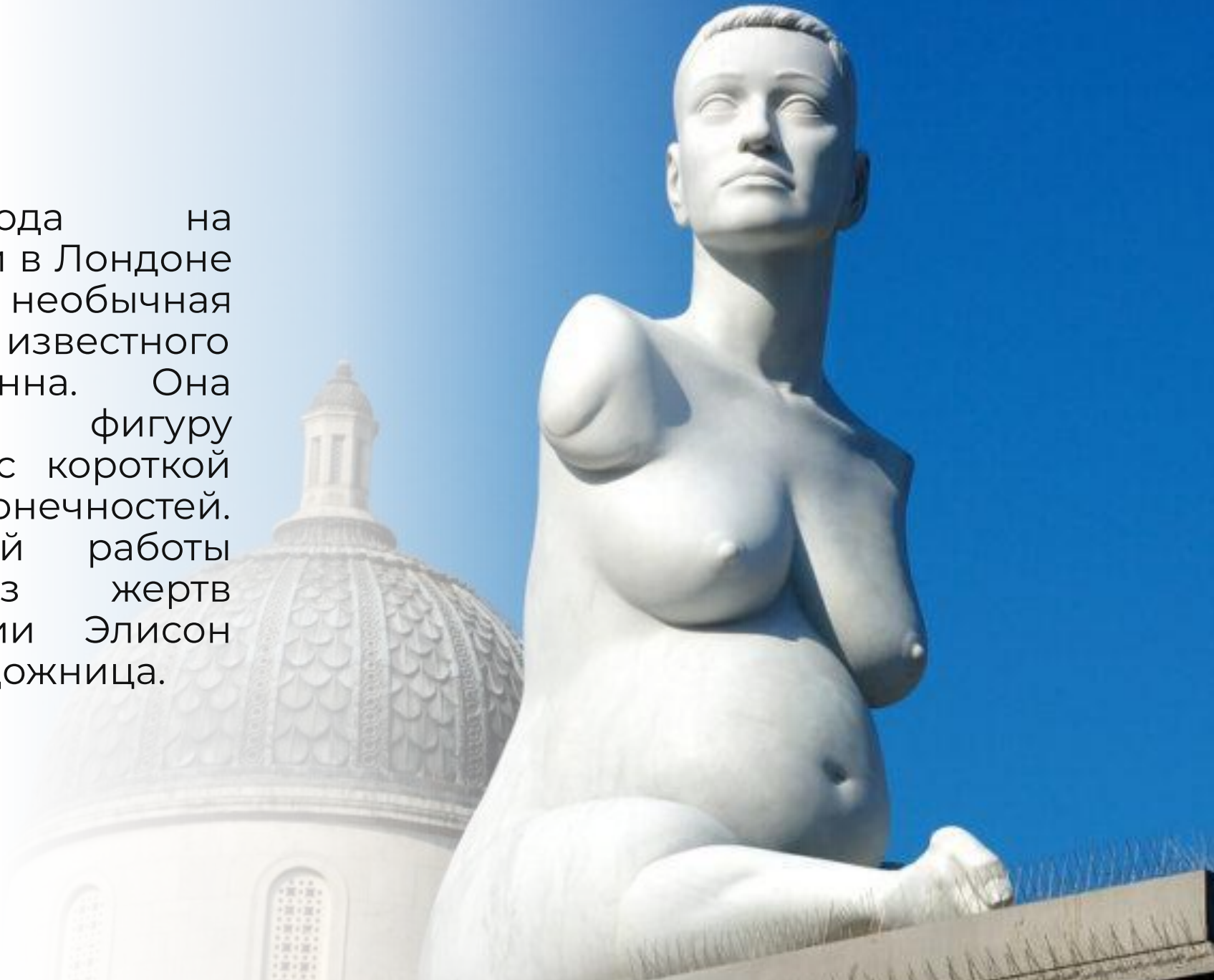
- В 1954 году в ходе разработки недорогого способа производства антибиотиков из пептидов немецкой фармацевтической компанией Chemie Grünenthal был получен препарат, названный талидомидом (thalidomide). После этого началось изучение его свойств и поиск сферы применения.
- В августе 1958 года производители допустили фатальную ошибку, заявив, что «талидомид – лучшее лекарство для беременных и кормящих матерей». Этот маркетинговый месседж моментально подхватили мелкие фирмы, построив на нем рекламную кампанию успокоительного средства для устранения неприятных симптомов, связанных с беременностью, таких как бессонница, беспокойство, утренняя тошнота.
- Хотя исследования влияния препарата на плод не проводились, талидомид стал назначаться беременным и к 1961 году стал одним из самых продаваемых в ряду седативных препаратов, а в Германии и вовсе вышел на первое место.





- В 1961 году из Германии пришла страшная новость. Группа исследователей назвала талидомид причиной появления на свет детей с физическими дефектами. Такие случаи приобрели характер настоящей эпидемии после поступления препарата на рынок, однако по началу связи между патологией и приемом препарата никто не улавливал. Профессор W. Lenz сообщил о своих подозрениях в Chemie Grünenthal по телефону, а 18 ноября в газете Welt am Sonntag было опубликовано его письмо, в котором он описал более 150 случаев врожденных пороков у новорожденных и связал их с приемом талидомида беременными. Всего одна таблетка, принятая на ранней стадии беременности, резко увеличивала вероятность значительных отклонений в развитии плода. Наиболее распространенными аномалиями были укорочение или полное отсутствие рук и/или ног, умственная отсталость, дефекты развития глаз, ушей, сердца, половых и внутренних органов. Каждый второй из таких детей умер еще в младенчестве, до сегодняшнего дня дожил в среднем лишь каждый пятый такой ребенок.

- Осенью 2005 года на Трафальгарской площади в Лондоне появился очень необычная скульптура работы известного мастера Марка Куинна. Она представляла собой фигуру беременной женщины с короткой стрижкой и без конечностей. Натурщицей для этой работы выступила одна из жертв талидомидовой трагедии Элисон Лаппер — британская художница.



Путь к тысячам аптек начинается с одной молекулы



Рисунок 6. Роль высокопроизводительного скрининга в разработке нового лекарственного препарата. Скрининг, будь то его лабораторный (*in vitro*) или компьютерный (*in silico*) вариант, — главная и наиболее ресурсоемкая процедура по выбору стартовых структур лекарств (прототипов) из библиотек доступных соединений. Выходные данные скрининга часто являются отправной точкой для дальнейшего процесса разработки лекарства.

- И так, потребность в новом препарате налицо, найдены мишени и соединения, которые могут на них воздействовать. Что дальше?
- Среди потенциальных лекарственных веществ отбирают наиболее подходящие, их химическую структуру оптимизируют, стараются максимально повысить эффективность и безопасность, оценивают фармакодинамику и фармакокинетику.
- Проводят эксперименты на клеточных культурах «в пробирке» (*in vitro*), на лабораторных животных (*in vivo*) и с помощью компьютерного моделирования (*in silico*).
- И на каждом этапе нужно ответить на вопросы: «Стоит ли двигаться дальше?» и «Стоит ли инвестировать в разработку нового препарата время, деньги, ресурсы?». Если ответы отрицательные, работу прекращают.



5. **Лабораторная мышь** — один из главных героев доклинических исследований [79]. Ей даже ли памятник в новосибирском Академгородке, около Института цитологии и генетики (ИЦиГ) РАН.

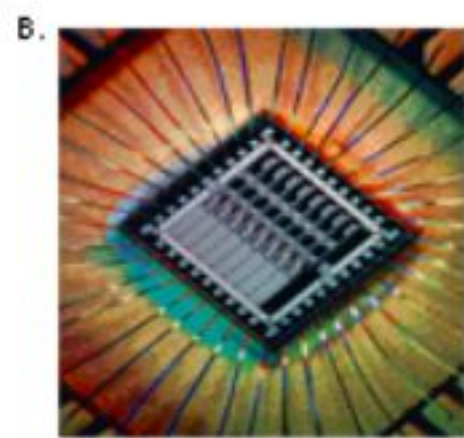
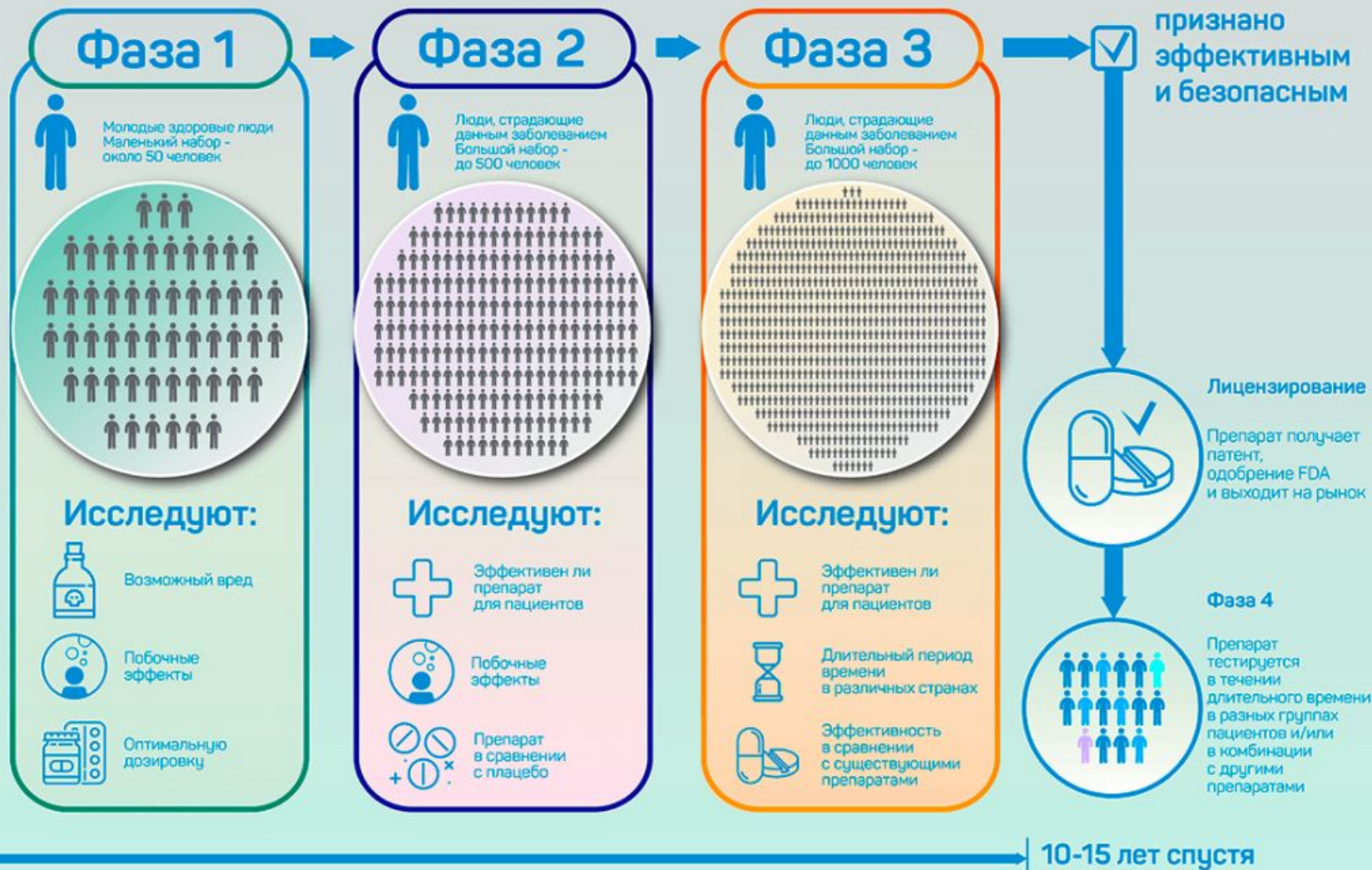


Рисунок 1. Многоуровневый подход в изучении биологических систем: *in vivo* — т.е. в живом объекте (а), *in vitro* — т.е. в искусственно смоделированной среде (б), *in silico* — т.е. в полностью смоделированной на компьютере биологической системе (в).

Клинические исследования

Существует 3 фазы клинических исследований



ДОклиническое исследование

На начальных этапах разработки лекарственных средств проводят:

- химические,
- физические,
- биологические,
- микробиологические,
- фармакологические,
- токсикологические
- другие исследования

на тканях – лабораторные исследования в пробирках (*invitro*) или на лабораторных животных (*invivo*) .

Это так называемые **доклинические исследования**

ДОклинические исследования

Доклинические исследования не могут дать достоверной информации о том, как изучаемые препараты будут действовать у человека, так как организм лабораторных животных отличается от человеческого и по фармакокинетическим характеристикам и по реакции органов и систем на лекарства.



необходимо проведение клинических испытаний лекарственных средств у человека.

**Стандарт GCP
(«Good Clinical Practice»,
Надлежащая клиническая практика)**



Международный стандарт этических норм и качества научных исследований, описывающий правила разработки, проведения, документального оформления, представления результатов исследований и отчетности об исследованиях, которые подразумевают участие человека в качестве испытуемого (клинические исследования).

Эти правила были инициированы в Хельсинкской декларации («Declaration of Helsinki») Международной конференции по гармонизации («International Conference on Harmonisation», ICH).

Нюрнбергский кодекс, 1947 г.

- **Первый международный документ**, в котором определены принципы исследований (медицинские и др.) с участием человека.
- Особое внимание – **согласие участника исследования должно быть информированным** – исходить из его осведомлённости
- *Принят в форме судебного решения*
- Носит не только юридическую, а **моральную силу**



*Хельсинкская декларация, 1964 г.

«Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого» . . .



- Наиболее известное политическое заявление **Всемирной Медицинской Ассоциации** (ВМА)

*Принята 18-й Всемирной Медицинской Ассамблеей в Хельсинки, Финляндия, июнь, 1964 г.

*Хельсинкская декларация, 1964 г.

WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964
and amended by the:

29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975

35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983

41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989

48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996

52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000

53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added)

55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added)

59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008

64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013

- **Основные положения:**

- ✓ Забота о состоянии участника исследования должна превалировать над интересами науки и общества:

- *Уважение личности*

- *Защита прав и здоровья участника исследования*

- *Уважение права на защиту собственной безопасности*

9 пересмотров, последний – в 2013 г. Версия 2004 г. является официальной

Хельсинкская декларация (1)

**Участники
исследования
должны знать:**

Цель исследования,

Методы исследования,

Источник финансирования,

Возможные неблагоприятные последствия

*Имеют право отказаться от участия на любом
этапе исследования*

Информированное согласие

Гарантирует, что будущие участники исследования понимают характер исследования, и могут добровольно принять решение о своём участии или неучастии в исследовании

Эта гарантия защищает все стороны:

- *участника исследования* (к самостоятельности которого проявляется уважение) и
- *исследователя* (в противном случае, который, вступает в противоречие с законом)

Информированное согласие

Не листок бумаги с подписью, а процесс предоставления информации и получение разрешения на предоставление услуги.

Не одно событие, а непрерывный процесс, который постоянно переоценивает ситуацию/состояние пациента в процессе лечения.

К лицам, принимающим суррогатные решения (опекуны, члены семьи, доверенные лица), следует обращаться так же, как к пациенту: их решение имеет окончательную силу, если пациент не считается дееспособным или не в состоянии принимать решения.

ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ (*Independent Ethics Committee; IEC*)

Проводит этическую экспертизу планируемого исследования **перед его началом**, рассматривая:

- протокол исследования,
- информацию об исследовании, предоставляемую пациенту (информационный листок),
- все рекламные материалы, имеющие отношение к исследованию,

оценивает квалификацию исследователя и соответствие возможностей базы проведения исследования заявленным целям.

Протокол исследования

CLINICAL STUDY PROTOCOL

**Документ,
в котором
определяются:**

цели

формы организации

методология проведения исследования,

статистические методы обработки его результатов

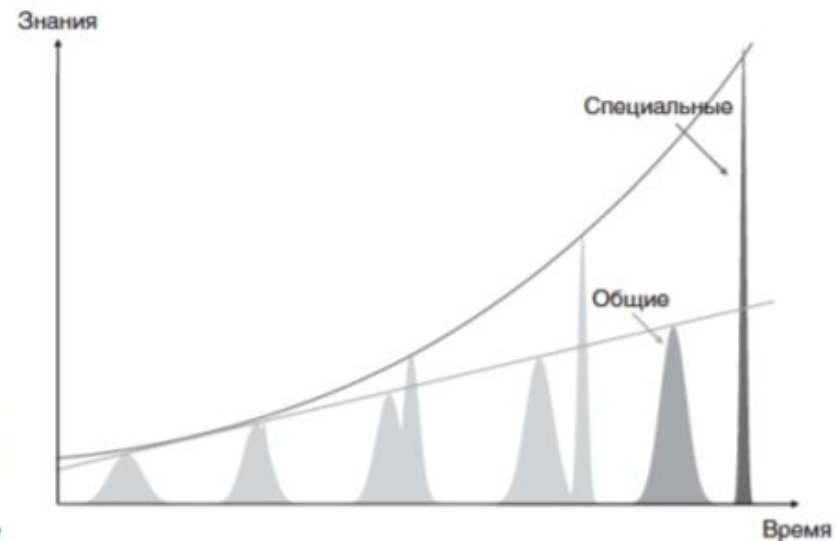
меры по обеспечению безопасности физических лиц,
участвующих в исследовании лекарственного
препарата.

В соответствии с современными требованиями применяемые схемы лечения должны быть основаны на принципах доказательной медицины.

Медицина, основанная на доказательствах (*evidence-based medicine* – в последние годы - **Evidence-based healthcare**) – разновидность медицинской практики, когда врач использует при лечении пациента только те методы, эффективность которых доказана при проведении доброкачественных клинических исследований.

Новая технология сбора, анализа, синтеза и использования медицинской информации, позволяющей принимать оптимальные клинические решения.

Формулировка рекомендаций в клинических руководствах, основанных на синтезе исследований по конкретному клиническому вопросу в систематическом обзоре



Накопление знаний

Методы контроля за проведением клинических исследований, позволяющие получить объективные данные:

- сравнение с контролем (сравнительные исследования, ***comparative study***);
- рандомизация (***randomization***);
- ослепление исследования (***blinding, masking***).

- Рандомизация (randomization, син. random allocation) Процесс распределения субъектов исследования по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность. Случайное отнесение к той или иной группе означает, что каждый индивидуум имеет одинаковый шанс получить любое из возможных медицинских вмешательств.

Контролируемые исследования

Основная группа и контрольная группа **не должны отличаться:**

- по полу,
- по возрасту,
- по тяжести заболевания
- по другим факторам,

что достигается с помощью **метода рандомизации**



«Золотой стандарт» клинических исследований – с появлением доказательной медицины

Рандомизированное двойное **слепое** сравнительное исследование

*Метод **слепого исследования** требует идентичности условий проведения исследования (включая нюансы лечения) для всех участников*

Варианты дизайна клинических исследований при использовании ослепления:

- **простое слепое исследование - single-blind** (пациент не знает, какой препарат он получает, но эта информация известна врачу);
- **двойное слепое исследование - double-blind** (ни врач, ни пациент не имеют информации о том, какой именно из исследуемых препаратов назначен пациенту);
- **двойное слепое исследование с ослеплением третьих лиц** (разные исследователи оценивают лечебные и побочные эффекты с тем, чтобы по характерным побочным эффектам исследователь не мог установить, какой именно препарат получает данный испытуемый);
- **тройное слепое исследование** (не только исследователи, контактирующие с пациентами, но и лица, занимающиеся статистической обработкой и анализом результатов исследования, не должны знать, какие именно препараты или методы воздействия стоят за кодами групп испытуемых).

Схема дизайна рандомизированного контролируемого исследования



Визиты с процедурами исследований

Процедуры	Визиты				
	Визит 1 Скрининг	Визит 2 Включение	Визит 3	Визит 4	Визит 5
	До -7 дней	День -7-0 дней	Неделя 8 (±5 дней)	Неделя 24 (±5 дней)	Неделя 36 или завершение исследования (±5 дней)
Критерии включения/исключения	✓				
Информированное согласие	✓				
Демографические показатели	✓				
Медицинский, семейный анамнез	✓				
Физикальный осмотр	✓	✓	✓	✓	✓
Гемодинамические показатели	✓	✓			✓
Масса тела, рост, индекс массы тела	✓	✓			✓
Электрокардиограмма	✓	✓			✓
Коррекция медикаментозной терапии	✓	✓	✓	✓	✓
Оценка клинического состояния по ШОКС		✓			✓
Оценка индекса коморбидности (Charlson)					
Тест шестиминутной ходьбы		✓			✓
Допплер -эхокардиография	✓				✓
Лабораторные исследования		✓			✓
Регистрация новых событий		✓	✓	✓	✓



Стандарт изучения сравнительной эффективности и безопасности различных медицинских технологий (в т.ч. ЛП) - РКИ и основанные на них мета-анализы

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований лекарственных препаратов.

Уровень убедительности доказательств	Характеристика показателя	Шкала оценки (баллы)
А	Доказательства убедительны: имеются веские доказательства предлагаемого утверждения	3
В	Относительная убедительность доказательств: имеются достаточные доказательства в пользу того, чтобы рекомендовать предложенный лекарственный препарат для включения (исключения) в соответствующий перечень лекарственных препаратов	2
С	Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но	1

Мета-анализы*

Систематические обзоры и мета-анализы целесообразно выполнять в случаях, когда существует несколько исследований одинакового или сходного дизайна, посвященных оценке эффективности/безопасности одной и той же медицинской технологии, в частности ЛП.

Результаты этих исследований могут быть однонаправленными (согласованными), но могут и противоречить друг другу (например, в одном исследовании доказано существование эффекта, в другом – нет).

В мета-анализы традиционно принято включать только РКИ, однако на практике в них иногда включают и так называемые квази-РКИ

Цель мета-анализа – выявить, изучить и объяснить различия (*обусловленные статистической неоднородностью, или гетерогенностью*) в результатах исследований, и более точно оценить изучаемый эффект.

**изучение самих исследований. Цель - понять и улучшить проведение, контроль и оценку исследований.*

Сложности в применении препаратов на практике

- Доказательность бывает разных порядков.
- Классический пример неоднозначных методов — дилемма «Лечить или не лечить грипп?». Ещё недавно все медики были единогласны в положительном ответе, но последние данные говорят о том, что лечение не очень-то необходимо.
- Сейчас для него используется ряд противовирусных препаратов вроде «Тамифлю», но исследования показали, что этот препарат сокращает длительность заболевания буквально на 2–3 дня, не снижая при этом риски вторичных вирусных осложнений, например бактериальной инфекции.

- Если данные о медицинском вмешательстве получены в небольшом числе рандомизированных исследований, в нерандомизированных исследованиях или в ряде клинических наблюдений, им присваивается уровень доказательности В. К нему как раз относится упомянутый «Тамифлю». Уровень С самый низкий и означает, что медицинские рекомендации основаны главным образом на мнении экспертов.

- В России сложилась специфическая ситуация с сертификацией медикаментов. Любому, даже самому эффективному фирменному препарату, который прошёл всевозможные рандомизированные исследования и сертифицирован на международном уровне, перед выходом на российский рынок придётся пройти российскую сертификацию. На это нет никаких существенных причин, и сейчас стоит вопрос об отмене этого условия, но пока всё находится на уровне обсуждения.

- Что касается российских лекарств, никакой международной сертификации они не проходят, поскольку нет задачи вывести их на мировой рынок.
- По нашим же законам двойные ослепления или рандомизированные исследования необязательны. Таким образом, препараты вроде «Арбидола», «Кагоцела» или «Амиксина» выпускаются абсолютно законно и повсеместно назначаются врачами, хотя доказательств их пользы в ходе соответствующих исследований не обнаружено.
- Упомянутые медикаменты занимают первые места в статистике самых продаваемых препаратов в России. Помимо них в топе находится и разнообразная немыслимая гомеопатия, как, например, «Канефрон» на основе травы золототысячника и порошка любистка или «Актовегин», действующим веществом которого заявлен экстракт из крови телят. В свою очередь, в США самые продаваемые медикаменты — это статины, серьёзные препараты, спасающие людей от инфаркта миокарда и инсульта и продлевающие им жизнь.



Ошибка выжившего, или Почему мы порой делаем неправильные выводы

- **Ошибка выжившего** — это когнитивная ошибка восприятия данных, когда человек делает выводы, опираясь только на успех “выживших” (тех, у кого все получилось), не учитывая “погибших” (тех, кто не добился таких же успехов). Говорить об этой ошибке можно в тех случаях, когда выполняются два условия:
- мы делаем выводы на основе данных, **описывающих ситуацию только с одной стороны;**
- мы не знаем об этой однобокости и **уверены, что рассматриваем картину целиком.**
- Проще говоря, **систематическая ошибка выжившего** — это разновидность систематической ошибки отбора, когда по одной группе информации много, а по другой очень мало или она отсутствует.

- **«После» не значит «вследствие»** «После этого — значит по причине этого» ([лат.](#) *post hoc ergo propter hoc*) — логическая уловка, при которой причинно-следственная связь отождествляется с хронологической, временной: «Если событие *X* произошло после события *Y*, значит, событие *Y* является причиной события *X*». При этом не допускается ни возможность случайного совпадения, ни наличие какого-либо фактора, воздействующего на события по отдельности.
- Например, утверждение «через какое-то время после вакцинации человек умер» не означает, что смерть произошла вследствие вакцинации. На здоровье человека влияет множество факторов, которые игнорируют люди, ошибочно воспринимающие хронологическую последовательность как причинно-следственную связь
- Сходной ошибкой является утверждение существования причинно-следственной связи между событиями, совпавшими по времени: «Вместе с этим — значит вследствие этого» ([лат.](#) *cum hoc ergo propter hoc*).

Сбор и обработка информации о побочных эффектах, осложнениях лечения, качестве жизни больных, выбывании пациентов из исследования

- Необходимо учитывать абсолютно все неблагоприятные изменения в медицинском состоянии пациента, несмотря на то, что, на первый взгляд, они
- не имеют никакой связи с приемом лекарственного препарата. Дело в том,
- что сведения о некоторых редко встречающихся реакциях на препарат можно
- получить, только тщательно проанализировав массу сообщений о медицинском состоянии большого числа пациентов, принимавших то или иное лекарственное средство.

Защита на 20 лет

Все новые лекарства защищены патентом — документом, который дает производителю эксклюзивное право на создание и продажу препарата. В России выдачей патентов занимается Федеральная служба по интеллектуальной собственности (Роспатент), в США — Ведомство по патентам и товарным знакам (*United States Patent and Trademark Office*, РТО, или USPTO).

Запатентовать можно химическую формулу действующего вещества, способ его получения, способ применения, фармацевтическую композицию, способ лечения с применением нового препарата [71–73].

Патент действует в течение 20 лет. Для компании, которая разработала новый препарат, это золотое время. Никто кроме нее не может производить запатентованное лекарство. По истечении 20 лет препарат переходит в общественное достояние, отныне его аналоги — дженерики — может выпускать любая другая фармкомпания.

Пара слов о дженериках

- Дженерики, или генерики, — это препараты-аналоги, которые можно выпускать после того, как закончился срок действия патента на оригинальный препарат. Когда-то возникла идея о том, что носить собственное коммерческое наименование имеет право только оригинал. Копии должны называться родовым, или генерическим, именем. В реальности они зачастую имеют собственные коммерческие названия.



Наконец-то в аптеки и больницы

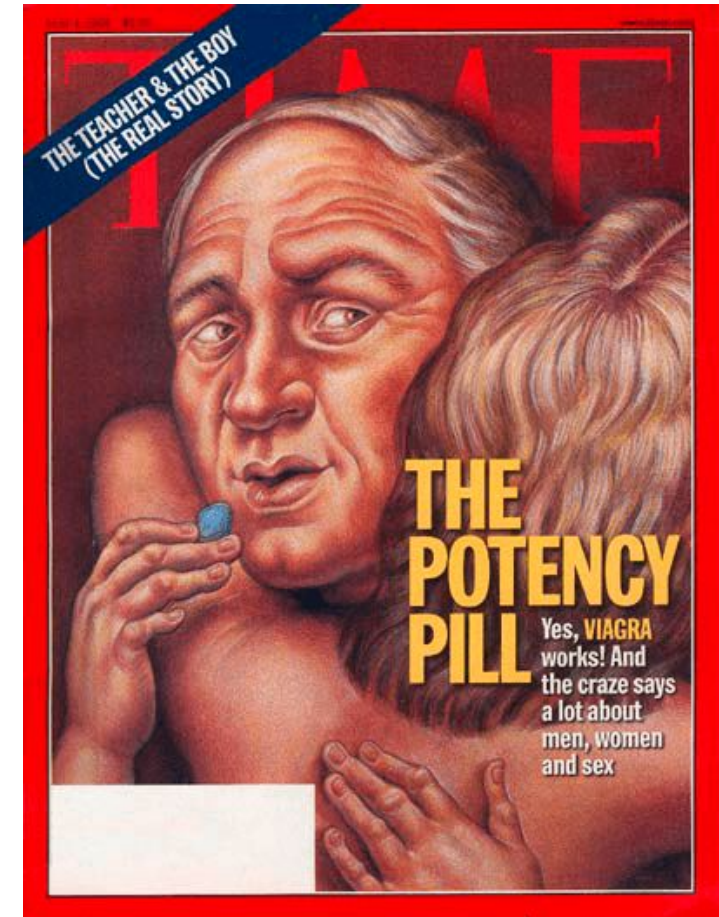
- Патент защищает новое лекарство от копирования, но еще не дает права на его продажу. Для этого нужно пройти процедуру регистрации. На территории Европейского союза функции регистрирующего органа выполняет Европейское агентство лекарственных средств (EMA), в США — FDA.
- Для того чтобы пройти регистрацию нового препарата в России, нужно подать заявку в Министерство здравоохранения. Процесс регулируется Федеральным законом «[Об обращении лекарственных средств](#)». Максимальный срок рассмотрения заявки — 160 дней. Если производитель решит выпускать препарат в виде другой лекарственной формы или в комбинации с другими лекарственными препаратами, процесс регистрации придется проходить снова.

И это еще не все

- Новый препарат поступил в аптеки, теперь врачи могут назначать его пациентам, но на этом работа исследователей зачастую не заканчивается. Четвертая фаза клинических исследований — постмаркетинговая — может продолжаться неограниченно долго. Цели бывают разными:
- Мониторинг безопасности препарата и выявление побочных эффектов, которые не были обнаружены в предыдущих фазах. Такая деятельность называется *фармаконадзором (pharmacovigilance)*. Теперь препарат принимает гораздо больше людей, чем во время клинических исследований. Многие пациенты страдают сопутствующими заболеваниями, принимают другие лекарства, а значит, могут всплыть новые подробности, не выявленные ранее.
- Улучшение свойств препарата, выпуск его в новой форме (например, специально для детей), включение в состав комбинированного средства.
- Расширение показаний — препараты могут быть эффективны против болезней, при которых не применялись ранее. Например, многие таргетные препараты и иммунопрепараты изначально были одобрены для лечения одного типа рака, а в дальнейшем они прошли клинические исследования эффективности против других видов злокачественных опухолей. Но, наверное, самое интересное явление — когда препарат «перекочевывает» в другую сферу медицины. Это хороший способ быстро и без лишних затрат получить новое лекарство, не тратя времени и сил на разработку «с нуля»

Силденафиловая эпопея

- В 1989 году в лабораториях компании Pfizer был создан новый потенциальный лекарственный препарат — [силденафила цитрат](#), получивший кодовое обозначение UK-92480. Первоначально предполагали, что он будет полезен для лечения стенокардии и артериальной гипертензии. Лекарство запатентовали под коммерческим наименованием «Виагра».
- В начале 1990-х годов завершились предварительные исследования, по результатам которых «Виагра» с треском провалилась. Казалось бы, типичная история: очередной неудачный препарат отправился в мусорное ведро. Но исследователи заметили интересный побочный эффект: у мужчин, принимавших силденафил, повышалась потенция.
- Вскоре начались клинические исследования с участием мужчин, страдающих эректильной дисфункцией. На этот раз исследователей ждал успех. В 1998 году FDA одобрило «Виагру» для лечения эректильной дисфункции, и в первые же недели врачи выписали более 40 000 рецептов нового препарата. В настоящее время силденафил остается одним из самых популярных препаратов для борьбы с эректильной дисфункцией



Ученые предлагают применять «Виагру» — где бы вы думали? — в онкологии

- В марте 2018 года журнал *OncolImmunology* опубликовал статью, в которой ученые рассказали, как сочетание силденафила и противогриппозной вакцины *Agriflu* помогло усилить противоопухолевый иммунитет и предотвратить распространение метастазов после хирургического вмешательства у мышей со злокачественными опухолями. Дело в том, что после операции активируются [миелоидные супрессорные клетки](#) (MDSC), которые подавляют функцию [натуральных киллеров](#) — главных убийц раковых клеток. В итоге повышается риск рецидива в виде метастатических очагов. «Виагра» помогает снять этот блок, а вакцина стимулирует работу иммунитета. Уже полным ходом идут клинические исследования, в них участвует 24 пациента [\[77\]](#).
- История с «Виагрой» хорошо показывает, как лекарство может найти применение в совершенно, казалось бы, неожиданной сфере медицины. И этот пример далеко не единичен.