

МЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

НАУЧНЫЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ЖУРНАЛ
ЯРОСЛАВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
И РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА ИМ. Н. И. ПИРОГОВА

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Александр Леонидович Хохлов, академик РАН, д. м. н., профессор
ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА Александр Григорьевич Чучалин, академик РАН, д. м. н., профессор
ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Елена Георгиевна Гребенщикова д. филос. н., профессор; Дмитрий Николаевич Христенко, к. ист. н., доцент
РЕДАКТОРЫ Марина Владимировна Сырова
ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР Евгений Лукьянов
ПЕРЕВОДЧИКИ Екатерина Третьякова, Вячеслав Витюк, Надежда Тихомирова
ДИЗАЙН Марина Доронина
ВЕРСТКА Игорь Александрович Кобзев

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ю. А. Александровский, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
С. Ф. Багненко, академик РАН, д. м. н. профессор (Санкт-Петербург, Россия)
А. А. Баранов, д. б. н., профессор (Красноярск, Россия)
Б. Бирер, профессор (Массачусетс, США)
О. А. Горянов, к. м. н., кандидат богословия, профессор (Петрозаводск, Россия)
Е. И. Гусев, академик РАН, профессор (Москва, Россия)
С. В. Глаголев, зам. начальника Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции (Москва, Россия)
Н. Диниз, профессор (Парана, Бразилия)
В. Т. Ивашкин, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Л. И. Ильенко, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
И. Н. Каграманян, д. м. н., руководитель Института лидерства и управления здравоохранением Сеченовского ун-та (Москва, Россия)
Д. А. Кудлай, член-корр. РАН, д. м. н. (Москва, Россия)
В. А. Кукес, академик РАМН, академик РАН, профессор (Москва, Россия)
Ф. Кроули, доктор наук, профессор (Бельгия)
В.В. Косенко, к. фарм. н. (Москва, Россия)
Т. Кудайбергенова, д. м. н., доцент (Бишкек, Киргизия)
С.А. Лукьянов, академик РАН, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
А. Я. Маликов, к.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)
Л. К. Мошетова, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. А. Мохов, д. ю. н., профессор (Москва, Россия)
В. Мутузвами, профессор (Индия)
Е. Л. Насонов, академик РАН, профессор (Москва, Россия)
А. В. Павлов, д. м. н., профессор (Ярославль, Россия)
В. И. Петров, академик РАН, профессор (Волгоград, Россия)
Д. В. Ребриков, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
Д. А. Рождественский, к. м. н. (Москва, Россия)
Б. К. Романов, д. м. н., доцент (Москва, Россия)
Н. Сафарли, профессор (Баку, Азербайджан)
Ю. Н. Саямов, к. ист. н., профессор, член Римского клуба (Москва, Россия)
Б. Сарымсакова, д. м. н., профессор (Астана, Казахстан)
Н. Н. Седова, д. филос. н., д. ю. н., профессор (Волгоград, Россия)
А. С. Созинов, д. м. н., профессор (Казань, Россия)
В.Н. Сокольчик, к. филос.н., доцент (Минск, Беларусь)
В. И. Стародубов, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Н. В. Теплова, д.м.н., доцент (Москва, Россия)
П. Д. Тищенко, д. филос. н., профессор (Москва, Россия)
В. А. Ткачук, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. Томсен-Кабон, доктор наук (Тулуза, Франция)
Ч. Хайхун, профессор (Пекин, Китай)
Н. В. Чудова (Москва, Россия)
Е. Шимаа, доцент (Египет)
Е. В. Шляхто, академик РАН, д.м.н., профессор Санкт-Петербург, Россия)
О. О. Янушевич, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е. В. Дмитриева, д. с. н. (Москва, Россия)
Н. В. Богданова, к. м. н. (Дмитроград, Россия)
Я. В. Власов, д. м. н., профессор (Самара, Россия)
Н. Н. Волченко, д. м. н. (Москва, Россия)
Т. А. Гуськова, член-корр. РАМН, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. Д. Дурнев, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Е. В. Жилиев, д. м. н. (Москва, Россия)
О.П. Ковтун, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Екатеринбург, Россия)
А. В. Концевая, д. м. н. (Москва, Россия)
А. В. Короткова, к. м. н. (Москва, Россия)
Е. Г. Лилеева, к. м. н., доцент, (Ярославль, Россия)
А. И. Мартынов, к. м. н. (Москва, Россия)
С. Н. Мосолов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Ю. Л. Мизерницкий, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Н. А. Михайлова, к. б. н., (Саратов, Россия)
Ч. С. Павлов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Л. М. Рошаль, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Н. В. Семенова, д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)
А. В. Теплова, к. ист. н, профессор (Минск, Белоруссия)
Д. Е. Фирсов, доктор культурологии, к. филос. н. (Ярославль, Россия)

ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ <https://medet.rsmu.press/>

ПЕРЕПИСКА С РЕДАКЦИЕЙ <https://medet.rsmu.press/>

СОТРУДНИЧЕСТВО editor@rsmu.press

АДРЕС РЕДАКЦИИ ул. Островитянова, д.1, г. Москва, 119997

Журнал включен в РИНЦ

Здесь находится открытый архив журнала



DOI выпуска: 10.24075/medet.2023-01

Свидетельство о регистрации средства массовой информации серия ПИ № ФС77-81021 от 02 июня 2021 г.

Учредители: ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия);

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия).

Издатель: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России;

адрес: ул. Островитянова, д.1, г. Москва, 117997, Россия, 8(495)434-03-29

Журнал распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International www.creativecommons.org



Подписано в печать 30.03.2023

Тираж 100 экз. Отпечатано в типографии Print.Formula
www.print-formula.ru

MEDICAL ETHICS

SCIENTIFIC INTERDISCIPLINARY JOURNAL OF YAROSLAVL STATE MEDICAL UNIVERSITY
AND PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY

EDITOR-IN-CHIEF Alexander Khokhlov, full member of RAS, DSc (Med), professor
CHAIR OF EDITORIAL BOARD Alexander Chuchalin, full member of RAS, DSc (Med), professor
DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF Elena Grebenshchikova, DSc (Phil), professor; Dmitry Khristenko, CSc (Hist), Associate professor
EDITOR Marina Syrova
LAYOUT EDITOR Evgeny Lukyanov
TRANSLATORS Ekaterina Tretiakova, Vyacheslav Vityuk, Nadezhda Tikhomirova
DESIGN Marina Doronina
LAYOUT Igor Kobzev

ASSOCIATE EDITORS

Alexandrovsky YuA, corr. member of RAS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Bagnenko SF, full member of RAS, DSc (Med), professor (Saint Petersburg, Russia)
Baranov AA, DSc (Biol), professor (Krasnoyarsk, Russia)
Bierer B, professor (MA, USA)
Cambon-Thomsen A, DSc (Toulouse, France)
Crowley F, DSc, professor (Belgium)
Goryanov OA, CSc (Med), CSc (Theol), professor (Petrozavodsk, Russia)
Gusev EI, full member of RAS, professor (Moscow, Russia)
Glagolev SV, Deputy Head of Bureau for Federal Quality Control of Medical Products (Moscow, Russia)
Diniz N, professor (Parana, Brazil)
Ivashkin VT, full member of RAS, professor (Moscow, Russia)
Ilienko LI, DSc, professor (Med) (Moscow, Russia)
Haihong Zhang, professor (Beijing, China)
Kagramanyan IN, DSc (Med), Head of Institute of Leadership and Healthcare Management (Moscow, Russia)
Kudlay DA, corr. member of RAS, DSc (Med) (Moscow, Russia)
Kukes VG, full member of RAMS, full member of RAS, professor (Moscow, Russia)
Kosenko VV, CSc (Pharm) (Moscow, Russia)
Kudaibergenova T, DSc (Med), Associate professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)
Lukyanov SA, full member of RAS, DSc (Biol), professor (Moscow, Russia)
Malikov AY, CSc (Med) (Saint Petersburg, Russia)
Moshetova LK, full member of RAS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Muthuswamy V, professor (India)
Nasonov EL, full member of RAS, professor (Moscow, Russia)
Pavlov AV, DSc (Med), professor (Yaroslavl, Russia)
Petrov VI, full member of RAS, professor (Volgograd, Russia)
Rebrikov DV, DSc (Biol), professor (Moscow, Russia)
Rozhdestvensky DA, CSc (Med) (Moscow, Russia)
Romanov BK, DSc, Associate (Med), professor (Moscow, Russia)
Safarli N, professor (Baku, Azerbaijan)
Sayamov YuN, CSc (Hist), member of Club of Rome, professor (Moscow, Russia)
Sarymsakova B, DSc (Med), professor (Astana, Kazakhstan)
Sedova NN, DSc (Phil), SJD (Volgograd, Russia)
Shimaa E, Associate professor (Egypt)
Shlyakhto EV, full member of RAS, DSc (Med), professor (Saint Petersburg, Russia)
Sozinov AS, DSc (Med), professor (Kazan, Russia)
Sokolchik VN, CSc, Associate professor (Med) (Minsk, Belarus)
Starodubov VI, full member of RAS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Tishchenko PD, DSc (Phil), professor (Moscow, Russia)
Teplova NV, CSc, Associate professor (Med) (Moscow, Russia)
Tkachuk VA, full member of RAS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Yanushevich OO, full member of RAS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Bogdanova NV, CSc (Med) (Dmitrograd, Russia)
Dmitrieva EV, DSc (Sociol) (Moscow, Russia)
Durnev AD, corr. member of RAMS, corr. member of RAS, professor (Moscow, Russia)
Firsov DE, DSc (Cult), CSc (Phil) (Yaroslavl, Russia)
Guskova TA, corr. member of RAMS, corr. member of RAS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Kovtun OP, corr. member of RAS, DSc (Med), professor (Yekaterinburg, Russia)
Kontsevaya AV, DSc (Med) (Moscow, Russia)
Korotkova AV, CSc (Med) (Moscow, Russia)
Lileeva EG, CSc (Med), Associate professor (Yaroslavl, Russia)
Martynov AI, CSc (Med) (Moscow, Russia)
Mosolov SN, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Mizernitsky YuL, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Mikhailova NA, CSc (Biol) (Saratov, Russia)
Pavlov ChS, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Roshal LM, DSc (Med), professor (Moscow, Russia)
Semenova NV, DSc (Med) (Saint Petersburg, Russia)
Teplova AV, CSc (Hist), professor (Minsk, Belarus)
Vlasov YaV, DSc (Med), professor (Samara, Russia)
Volchenko NN, DSc (Med) (Moscow, Russia)
Zhilyaev EV, DSc (Med) (Moscow, Russia)

SUBMISSION <https://medet.rsmu.press/>

CORRESPONDENCE <https://medet.rsmu.press/>

COLLABORATION editor@rsmu.press

ADDRESS Ostrovityanov Street 1, Moscow, 119997, Russia

Indexed in RSCI

Open access to archive



Issue DOI: 10.24075/medet.2023-01

The mass media registration certificate серия ПИ № ФС77-81021 от 02 июня 2021 г.

Founders: Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

Publisher: Pirogov Russian National Research Medical University; address: Ostrovityanov Street 1, Moscow, 119997, Russia

The journal is distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License www.creativecommons.org



Approved for print 30.03.2023

Circulation: 100 copies. Printed by Print.Formula

www.print-formula.ru

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	4
Пожилые пациенты в рандомизированных клинических исследованиях: этические аспекты О. И. Бутранова, С. К. Зырянов Elderly patients in randomized clinical trials: ethical issues Butranova OI, Zyryanov SK	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
Пациенты пожилого и старческого возраста в клинической практике: этические проблемы О. И. Бутранова, Е. А. Ушкалова, С. К. Зырянов Ethical issues in geriatric care Butranova OI, Ushkalova EA, Zyryanov SK	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
Этика отмены лекарственных средств у пожилых людей С. К. Зырянов, Е. А. Байбулатова The ethics of deprescribing in older adults Zyryanov SK, Baibulatova EA	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
Некоторые проблемы медико-экономической эффективности лечения орфанных заболеваний Д. С. Фокина, О. В. Жукова, А. В. Грехов ¹ , А. Л. Хохлов Certain issues of medical and economic effectiveness of treatment of orphan diseases Fokina DS, Zhukova OV, Grekhov AV, Khokhlov AL	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	25
Проблемы антибиотикотерапии Ш. Х. Палютин, И. Е. Зильбер, Н. О. Поздняков, О. А. Синицина, С. А. Спешилова, А. М. Сироткина The trouble with antibiotics Palyutin ShKh, Zilber IE, Pozdnyakov NO, Sinitsina OA, Speshilova SA, Sirotkina AM	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	31
Этика исследовательской практики в клинической медицине Л. Е. Зиганшина, А. У. Зиганшин Ethics of research practice in clinical medicine Ziganshina LE, Ziganshin AU	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	36
Клинические исследования ранних фаз глазами здоровых добровольцев С. Б. Фитилёв, А. В. Возжаев, И. И. Шкрёбнева, Д. А. Ключев, Л. Н. Саакова Early phase clinical research as viewed by healthy volunteers Fitlev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kluev DA, Saakova LN	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	44
Ингибиторы карбоангидразы в терапии глаукомы В. В. Страхов, М. К. Корсаков, В. Н. Федоров, В. П. Вдовиченко, А. А. Шетнев, А. А. Попова, Н. Н. Вольхин Carbonic anhydrase inhibitors for the treatment of glaucoma Strakhov VV, Korsakov MK, Fedorov VN, Vdovichenko VP, Shetnev AA, Popova AA, Volkhin NN	

ПОЖИЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ В РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

О. И. Бутранова¹ ✉, С. К. Зырянов^{1,2}

¹Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

²Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

В отношении пациентов пожилого и старческого возраста продолжает наблюдаться выраженная дискриминация, проявляющаяся в их недостаточном включении либо невключении в рандомизированные клинические исследования. Как следствие, формируемые на основании результатов подобных исследований клинические рекомендации не могут быть в полной мере применимы по отношению к рассматриваемой категории пациентов. Проблемы включения/невключения пожилых людей в клинические исследования многочисленны. Причины их возникновения и пути решения затрагивают в том числе этическую сферу. Соблюдение основных этических принципов, таких как уважение личности, благодеяние и справедливость, должно лежать в основе принятия решения о включении пациента в исследование. В целом, оценивая данные этические принципы с точки зрения благополучия всей популяции пациентов пожилого и старческого возраста, необходимо переосмыслить принципы, согласно которым данная категория пациентов исключалась из клинических исследований.

Ключевые слова: пожилые пациенты, рандомизированные клинические исследования, этические принципы

Вклад авторов: О. И. Бутранова — анализ литературы, сбор, анализ, написание текста публикации; С. К. Зырянов — анализ, интерпретация данных.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Игоревна Бутранова
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия; butranova-oi@rudn.ru

Статья поступила: 30.01.2023 **Статья принята к печати:** 28.02.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.005

ELDERLY PATIENTS IN RANDOMIZED CLINICAL TRIALS: ETHICAL ISSUES

Butranova OI¹ ✉, Zyryanov SK^{1,2}

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²Municipal Clinical Hospital No. 24 of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

Considering patients of elderly and senile age, pronounced discrimination continues to be observed, expressed in their insufficient inclusion or non-inclusion in randomized clinical trials. As a result, the clinical recommendations based on the results of such studies cannot be fully applicable to this category of patients. The problems of inclusion/non-inclusion of older people in clinical trials are numerous. The reasons for their occurrence and solutions affect, among other things, the ethical sphere. Compliance with basic ethical principles such as respect for persons, beneficence and justice should underlie the decision to include a patient in a study. In general, when evaluating these ethical principles from the point of view of the well-being of the entire population of elderly and senile patients, it is necessary to rethink the principles according to which this category of patients was excluded from clinical trials.

Keywords: elderly patients, randomized clinical trials, ethical principles

Author contribution: Butranova OI — literature analysis, collection, analysis and writing the text for publication, research planning; Zyryanov SK — data analysis and interpretation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga I. Butranova
ul. Miklukho-Maclay, 6, Moscow, 117198, Russia; butranova-oi@rudn.ru

Received: 30.01.2023 **Accepted:** 28.02.2023 **Published online:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.005

Принципы доказательной медицины лежат в основе всех современных клинических рекомендаций по ведению пациентов вне зависимости от нозологии, их соблюдение гарантирует лучший результат в отношении исходов. Но так ли это в случае пациентов пожилого и особенно старческого возраста? Принципы иерархии доказательств на первое место выносят систематические обзоры и метаанализы, а также рандомизированные клинические исследования (РКИ). Доля пациентов пожилого и старческого возраста в общем объеме проводимых РКИ весьма мала: так, за период с января 1990 г. по декабрь 2002 г. было обнаружено всего 84 РКИ у пациентов старше 80 лет, из них 75 изучали вопросы эффективности терапии, а 9 — безопасности [1]. Для сравнения, за тот же период общее число РКИ у пациентов молодого и зрелого возраста составило около 50 000. Большая часть сердечно-сосудистых лекарственных средств, сахароснижающих

препаратов и многих других используется преимущественно пациентами старших возрастных групп. При этом, по данным Konrat C, et al (2012), в большинстве РКИ, посвященных наиболее распространенным препаратам для терапии заболеваний, характерных для пожилых пациентов, доля участников старше 65 лет составляла менее половины. Указанная закономерность была характерна для 62,2% РКИ пиоглиазона, 40,9% РКИ риседроната, 37,9% РКИ розувастатина, 70,2% РКИ валсартана [2]. Анализ клинических исследований III фазы, осуществленных Национальным институтом здравоохранения, США (National Institutes of Health) с 1965 по 2015 г., обнаружил значимую диспропорцию между изучавшимися нозологиями и профилем участников, проявляющаяся во включении достаточно молодых пациентов в исследования, посвященные заболеваниям, типичным для пожилых (хроническая сердечная



Рис. 1. Сравнительная оценка значимости проблем, связанных с включением пациентов пожилого возраста в РКИ (в баллах) (из [8], с изменениями)

недостаточность, остеоартрит и т. д.). В частности, было продемонстрировано, что в 67% исследований средний и/или медианный возраст был меньше, чем ожидалось для интересующего заболевания или состояния. На основании проведенного анализа авторы предположили, что результаты данных исследований нельзя экстраполировать на общую популяцию пожилых людей [3]. Пандемия COVID-19 затронула преимущественно лиц пожилого и старческого возраста, при этом возраст пациентов, включенных в РКИ, посвященные изучению эффективности и безопасности препаратов, направленных на терапию COVID-19, оказался на 20 лет меньше, чем средний возраст пациентов, включенных в наблюдательные исследования [4]. Если рассматривать РКИ, посвященные заболеваниям, распространенным не только среди пожилых, но и в других возрастных группах, то в данном случае набор участников практически всегда ограничивается пациентами молодого возраста. Так, в анализе тридцати двух РКИ, посвященных терапии атопического дерматита ($n = 4547$), средний возраст участников оказался равным 34,4 (+5,4) года, при этом лишь 31% РКИ включали пациентов старше 65 лет [5]. В последние годы наметился некоторый рост тенденции по включению пожилых пациентов в РКИ, но это затрагивает лишь пациентов немногим старше 65 лет, пациенты, относящиеся к возрастной группе 75 плюс, по-прежнему имеют минимальное представительство в структуре участников РКИ. Анализ РКИ, опубликованных в одном из журналов с высоким импакт-фактором в период с мара 2019 г. по март 2021 г., выявил, что лишь в 8,3% исследований средний возраст участников составлял более 75 лет [6].

Помимо недостаточного включения пожилых пациентов в РКИ проблемой являются качественные характеристики тех лиц пожилого возраста, которые все же были включены в исследования. Анализ данных исследований III/IV фазы в Великобритании ($n = 116$), посвященных новым препаратам для терапии хронических заболеваний, обнаружил, что пропорция пожилых пациентов — участников исследований с двумя и более сопутствующими заболеваниями составляла в большинстве случаев около 30%, что ниже среднего значения для популяции пациентов пожилого возраста [7].

Глобальное исключение пациентов пожилого и старческого возраста из РКИ во многом является неоправданным и даже опасным, так как в дальнейшем

результаты РКИ используются как основа разработки терапевтических стратегий в отношении данной категории пациентов. Взвешенная оценка этических принципов включения либо невключения лиц пожилого и старческого возраста в РКИ может послужить одним из инструментов, направленных на улучшение качества медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В РКИ

В заключении мультидисциплинарной группы экспертов в отношении проблем, связанных с включением пожилых пациентов в РКИ, было отмечено, что основным препятствием включения являются ухудшение здоровья и более высокая распространенность острых или хронических сопутствующих заболеваний в данной возрастной группе. В целом, эксперты выделили четыре группы проблем: связанные, собственно, с исследовательским центром, с самим пациентом, с его статусом (риск ухудшения состояния здоровья) и с исследованием/спонсором. На рис. 1 представлены средние значения баллов, присвоенных экспертами каждой из проблем (использовалась 20-балльная шкала), а также детализация их составляющих [8].

С позиции пациента риск ухудшения здоровья приводит к нежеланию принимать исследуемый препарат, что может приводить к нарушениям режима приема, прописанному в протоколе исследования. В итоге исходы у таких пациентов будут искажать общие результаты, что соответствует точке зрения организаторов РКИ, отрицательно относящихся к перспективе включения пожилых пациентов.

Распространенным мнением многих исследователей является то, что проблемы включения пожилых пациентов в РКИ связаны с невозможностью пациента понять цель исследования и его этапы, невозможностью следовать протоколу, а также, самое важное — невозможностью во многих случаях дать добровольное информированное согласие (ИС) на участие в исследовании [9].

Современные положения о защите пациента — участника клинических исследований изложены в Хельсинской декларации 1964 г., носящей рекомендательный характер. В РФ в качестве регулирующего документа в настоящее время используются Правила надлежущей

клинической практики Евразийского экономического союза. Собственно использование императива согласия на осуществление лечебных либо диагностических процедур является достижением XX в. и выглядит следующим образом: «каждый человек в зрелом возрасте и в здравом уме имеет право определять, что делать со своим телом» [10]. В отношении исследовательской практики первым нормативным документов выступил Берлинский кодекс [11], а близкая к современной доктрина информированного согласия была сформулирована в конце 1940-х гг. в рамках Нюрнбергского кодекса [12]. Важно отметить три базовых этических принципа исследовательской практики, сформулированные в Бельмонтском отчете [13]:

- уважение личности;
- благодеяние;
- справедливость.

Процедура ИС демонстрирует принцип уважения личности, при этом его подписание, равно как и собственно участие в РКИ пожилого человека, требует детальной оценки врачом всех факторов «за» и «против» в отношении таких принципов, как благодеяние и справедливость. Оценка дееспособности пожилого пациента перед процедурой подписания ИС является важным этапом, который может определить успешность участия в исследовании в целом. Существуют различные тесты, направленные на оценку основных компонентов дееспособности [14], включая степень понимания (прием и обработка информации), оценочные суждения (оценка информации в индивидуальном контексте), способность к рассуждению (сравнение альтернатив и осознание последствий) и способность осуществлять выбор (определение одного предпочтительного варианта и сообщение о выборе).

Собственно процесс подписания ИС может выступать в роли фактора дополнительного стресса у пациента, усиливая состояние тревожности. Ведется обсуждение возможности альтернативы письменной подписи для пожилых пациентов, таких как использование печати, отпечатка большого пальца, кивания головой и рукопожатия [15]. Такие альтернативы могут способствовать снижению уровня стресса у пожилого пациента, связанного с предоставлением письменной подписи [16], но легитимность подобных альтернатив является спорной. Значимую проблему представляют нарушения в ментальной сфере: прогрессирование деменции и снижение когнитивных функций выступают в роли фактора, ограничивающего возможности пациента для участия в исследовании. Подписание ИС опекуном является возможным вариантом, но, с этической точки зрения, достаточно спорным, так как в данном случае личное желание или нежелание пациента остается неизвестным.

Дополнительные проблемы при проведении РКИ возникают в случае участия пациентов пожилого и старческого возраста, находящихся в домах престарелых, страдающих деменцией, либо находящихся в отделении интенсивной терапии и реанимации. Способность к восприятию информации и оценочным суждениям у таких пациентов значительно снижена, что ведет к невозможности подписать ИС. В этом отношении интересны данные анализа 269 РКИ с участием пожилых пациентов в условиях отделения интенсивной терапии. Результаты показали, что в 8 из 269 РКИ в протоколе был отмечен отказ от использования ИС, в 5 — освобождение от процедуры подписания ИС, еще в 9 информация о процедуре ИС не была указана, но предполагалось его наличие [17].

Из 256 РКИ с ИС, в 70,7% согласие было письменным, в 1,2% — как письменным, так и устным, в 1,6% — только устным и в 26,5% вид согласия указан не был.

Подписание ИС пожилым пациентом не гарантирует его участия в исследовании. Как было продемонстрировано, уровень отказа пожилых лиц от участия после подписания согласия превосходит таковой в случае пациентов молодого и зрелого возраста. В работе Hempenius L, et al (2013) был отмечен отказ от участия в исследовании у 16,8% пожилых пациентов, при этом проблемы с транспортировкой пациента и планированием процедур стали причиной исключения из исследования лишь 3,7% участников [18]. В связи с этим важным этапом является разъяснительная работа врача, обязательно включающая выстраивание доверительных отношений с пациентом и направленная на снижение тревожности и негативных ожиданий пожилого человека.

Еще одной проблемой является преждевременное выбывание из исследования, что характерно для лиц пожилого и старческого возраста; согласно опубликованным данным доля таких пациентов может достигать 30% [19], что может приводить к затруднениям при финальном анализе данных.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВКЛЮЧЕНИЮ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В РКИ С ПОЗИЦИЙ ЭТИКИ

Возрастные изменения органов и систем, старческая астения, нарушение когнитивных функций, наличие полиморбидности и, как следствие, полипрагмазии ограничивают возможности включения пациентов пожилого и старческого возраста в РКИ. Вместе с тем указанные состояния являются широко распространенными в реальной клинической практике, в связи с чем включение подопытных пациентов является крайне желательным с точки зрения получения высоко достоверных результатов, которые было бы возможно напрямую имплементировать в реальные схемы ведения пациентов пожилого и старческого возраста. Оценивая риски и проблемы включения пожилых пациентов в РКИ, можно отметить, что их невключение, введение жестких возрастных планок, декларирование полиморбидности и старческой астении в качестве критериев невключения приводят к очевидному искажению таких основополагающих этических принципов, как благодеяние и справедливость. Особенно это актуально в отношении дальнейшего получения современной качественной медицинской помощи общей популяцией лиц пожилого и старческого возраста.

Традиционный подход к планированию РКИ включает введение возрастных ограничений, считается, что пациенты старше 70–75 лет не смогут обеспечить выполнение требований протокола и имеют высокий риск преждевременного выбывания из исследования. С другой стороны, пожилые пациенты могут иметь больше свободного времени для участия в РКИ и при условии сохранения когнитивных функций могут оказаться достаточно вовлеченными в процесс предоставления данных о себе и выполнения требований, соответствующих этапам исследования [20]. Опубликованы данные, свидетельствующие о пользе устранения верхних возрастных ограничений для включения пациентов в РКИ и сокращения перечня критериев невключения в отношении повышения качества получаемых в РКИ доказательств [21].

Рассматривая возможные варианты решения проблем, связанных с включением/невключением пожилых лиц

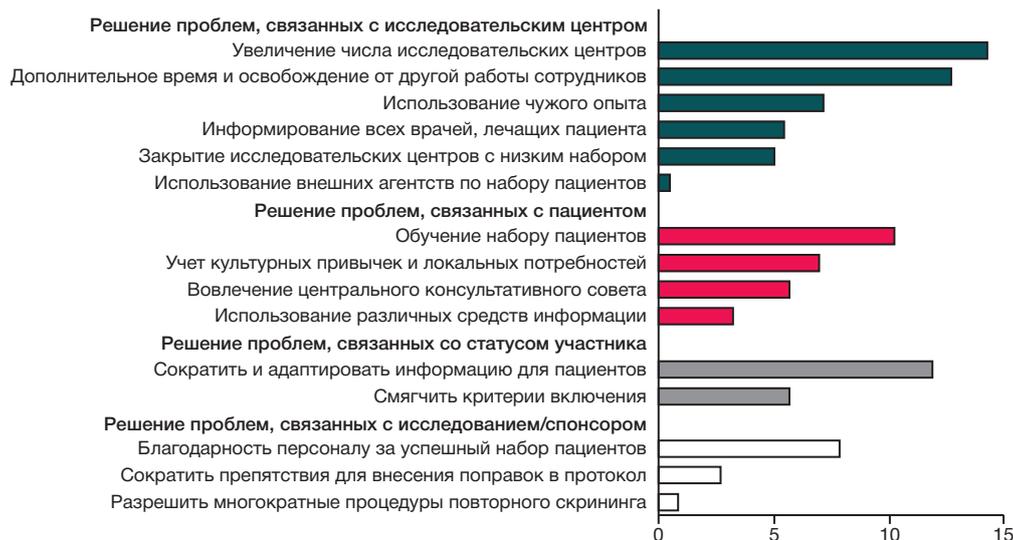


Рис. 2. Сравнительная оценка значимости вариантов решения проблем, связанных с включением пациентов пожилого возраста в РКИ (в баллах) (из [8], с изменениями)

в РКИ, стоит отметить результаты опроса экспертов, участвующих в проведении исследований с участием данной категории пациентов. Согласно их коллегиальному мнению, наибольшее значение для большего набора пожилых участников имеет включение большего числа исследовательских центров, а также выделение большего времени сотрудникам с их освобождением от других обязанностей, мотивация сотрудников, выражающаяся в материально выраженной благодарности за успешное включение пациентов. Большое значение уделяется сокращению и упрощению информации об исследовании, предоставляемой пациентам (рис. 2). С учетом представленного экспертного мнения можно отметить, что проблемы являются решаемыми, причем решение лежит преимущественно в области увеличения финансирования РКИ с участием пожилых пациентов (увеличение затрат на включение дополнительных исследовательских центров, привлечение дополнительных сотрудников).

Этические вопросы участия пациентов пожилого и старческого возраста в РКИ затрагивают как самих пациентов, так и исследователей. Использование принципа «не навреди» должно быть основополагающим на всех этапах, включая скрининг, подписание ИС, собственно участие в исследовании. Имеющаяся дискриминация пожилых людей в отношении включения в РКИ может быть расценена как нарушение равных прав, вместе с тем, непонимание пациентом целей исследования и

условий участия может приводить к нарушению такого этического принципа, как благодеяние, выражаемое в конечном влиянии исследования на показатели здоровья и качества жизни пожилого человека. Развитие и внедрение новых медицинских технологий направлено на предоставление качественной и безопасной помощи пациентам, этот процесс невозможен без РКИ. Невключение пожилых пациентов в РКИ является принципиально значимой ошибкой, ведущей к глобальному снижению эффективности применяемых технологий, а значит, в отношении популяции пожилых пациентов мы сталкиваемся с нарушением одновременно всех трех основных этических принципов: уважение личности, благодеяние и справедливость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исключение пациентов из РКИ по возрастному принципу, в зависимости от степени когнитивных нарушений и полиморбидности, препятствует научному прогрессу в лечении пациентов пожилого и старческого возраста. Переосмысление существующих подходов к включению данной категории пациентов в РКИ необходимо для повышения эффективности и безопасности разрабатываемых терапевтических стратегий и улучшения исходов лечения, а также для защиты как самих участников исследования, так и исследователей.

Литература

1. Le Quintrec JL, Bussy C, Golmard JL, Hervé C, Baulon A, Piette F. Randomized controlled drug trials on very elderly subjects: descriptive and methodological analysis of trials published between 1990 and 2002 and comparison with trials on adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60 (3): 340–344. DOI: 10.1093/gerona/60.3.340
2. Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley GR, Ricordeau P, Ravaud P. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One*. 2012; 7 (3): e33559. DOI: 10.1371/journal.pone.0033559
3. Lockett J, Sauma S, Radziszewska B, Bernard MA. Adequacy of Inclusion of Older Adults in NIH-Funded Phase III Clinical Trials. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67 (2): 218–222. DOI: 10.1111/jgs.15786
4. Prendki V, Tau N, Avni T, et al. A systematic review assessing the under-representation of elderly adults in COVID-19 trials. *BMC Geriatr*. 2020; 20 (1): 538. Published 2020 Dec 20. DOI: 10.1186/s12877-020-01954-5
5. Lam M, Zhu JW, Maqbool T, et al. Inclusion of Older Adults in Randomized Clinical Trials for Systemic Medications for Atopic Dermatitis: A Systematic Review [published correction appears in *JAMA Dermatol*. 2020 Nov 1; 156 (11): 1272. *JAMA Dermatol*. 2020; 156 (11): 1240–1245. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.2940
6. Mc Carthy CE, Murphy R, McAteer C, Okon M, O'Donnell M. 279 Inclusion of older patients in clinical trials: a review of a single, high impact, medical journal over a 2-year period. *Age Ageing*. 2022;

- 51(Suppl 3): afac218.246. Published 2022 Oct 25. DOI: 10.1093/ageing/afac218.246
7. Hanlon P, Hannigan L, Rodriguez-Perez J, et al. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. *BMC Med.* 2019; 17 (1): 201. Published 2019 Nov 12. DOI: 10.1186/s12916-019-1427-1
 8. Buttgerit T, Palmowski A, Forsat N, et al. Barriers and potential solutions in the recruitment and retention of older patients in clinical trials-lessons learned from six large multicentre randomized controlled trials. *Age Ageing.* 2021; 50 (6): 1988–1996. DOI: 10.1093/ageing/afab147
 9. Altawalbeh SM, Alkhateeb FM, Attarabeen OF. Ethical Issues in Consenting Older Adults: Academic Researchers and Community Perspectives. *J Pharm Health Serv Res.* 2020; 11 (1): 25–32. DOI: 10.1111/jphs.12327
 10. Lombardo PA. Phantom tumors and hysterical women: revising our view of the Schloendorff case. *J Law Med Ethics.* 2005; 33 (4): 791–801. DOI: 10.1111/j.1748-720x.2005.tb00545.x
 11. Anweisung an die Vorsteher Der Kliniken, Polikliniken und sonstigen Krankenanstalten über medizinische Eingriffe zu anderen ALS zu diagnostischen, Heilund Immunisierungszwecken vom 29 Dezember 1900. *Zentralblatt für die gesamte Unterrichtsverwaltung Preußen 1901.* [Accessed December 18, 2018]. Available from: <http://goobiweb.bbf.dipf.de/>
 12. Mitscherlich A, Mielke F, editors. *Medizin Ohne Menschlichkeit Dokumente Des Nürnberger Ärzteprozesses.* Frankfurt aM: Fischer Taschenb, 1989.
 13. HHS.gov [homepage on the Internet] The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. [Accessed April 18, 1979]. Available from: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubject>
 14. Punchik B, Press Y, Samson T. Review of decision-making capacity (DMC) assessment tools for treatment among elderly patients with cognitive impairment. *Harefuah.* 2020 Sep; 159 (9): 672–677. Hebrew. PMID: 32955810.
 15. Chen KM, Lin JN, Lin HS, et al. The effects of a Simplified Tai-Chi Exercise Program (STEP) on the physical health of older adults living in long-term care facilities: a single group design with multiple time points. *Int J Nurs Stud.* 2008; 45 (4): 501–507. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2006.11.008
 16. Altawalbeh SM, Alkhateeb FM, Attarabeen OF. Ethical Issues in Consenting Older Adults: Academic Researchers and Community Perspectives. *J Pharm Health Serv Res.* 2020 Mar; 11(1): 25–32. DOI: 10.1111/jphs.12327. Epub 2019 Oct 30. PMID: 33042231; PMCID: PMC7546426.
 17. Southerland LT, Benson KK, Schoeffler AJ, Lashutka MA, Borson S, Bischof JJ. Inclusion of older adults and reporting of consent processes in randomized controlled trials in the emergency department: A scoping review. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2022; 3 (4): e12774. Published 2022 Jul 29. DOI: 10.1002/emp2.12774
 18. Hempenius L, Slaets JP, Boelens MA, et al. Inclusion of frail elderly patients in clinical trials: solutions to the problems. *J Geriatr Oncol.* 2013; 4 (1): 26–31. DOI: 10.1016/j.jgo.2012.08.004
 19. Pitkälä KH, Juola AL, Kautiainen H, et al. Education to reduce potentially harmful medication use among residents of assisted living facilities: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2014; 15 (12): 892–898. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.04.002
 20. Bayer A, Tadd W. Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval: descriptive study. *Br Med J.* 2000; 321 (7267): 992–993. DOI: 10.1136/bmj.321.7267.992
 21. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* 2011; 26 (7): 783–790. DOI: 10.1007/s11606-010-1629-x

References

1. Le Quintrec JL, Bussy C, Golmard JL, Hervé C, Baulon A, Piette F. Randomized controlled drug trials on very elderly subjects: descriptive and methodological analysis of trials published between 1990 and 2002 and comparison with trials on adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60 (3): 340–344. DOI: 10.1093/gerona/60.3.340
2. Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley GR, Ricordeau P, Ravaud P. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e33559. DOI: 10.1371/journal.pone.0033559
3. Lockett J, Sauma S, Radziszewska B, Bernard MA. Adequacy of Inclusion of Older Adults in NIH-Funded Phase III Clinical Trials. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67 (2): 218–222. DOI: 10.1111/jgs.15786
4. Prendki V, Tau N, Avni T, et al. A systematic review assessing the under-representation of elderly adults in COVID-19 trials. *BMC Geriatr.* 2020; 20 (1): 538. Published 2020 Dec 20. DOI: 10.1186/s12877-020-01954-5
5. Lam M, Zhu JW, Maqbool T, et al. Inclusion of Older Adults in Randomized Clinical Trials for Systemic Medications for Atopic Dermatitis: A Systematic Review [published correction appears in *JAMA Dermatol.* 2020 Nov 1; 156 (11): 1272. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (11): 1240–1245. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.2940
6. Mc Carthy CE, Murphy R, McAteer C, Okon M, O'Donnell M. 279 Inclusion of older patients in clinical trials: a review of a single, high impact, medical journal over a 2-year period. *Age Ageing.* 2022; 51(Suppl 3): afac218.246. Published 2022 Oct 25. DOI: 10.1093/ageing/afac218.246
7. Hanlon P, Hannigan L, Rodriguez-Perez J, et al. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. *BMC Med.* 2019; 17 (1): 201. Published 2019 Nov 12. DOI: 10.1186/s12916-019-1427-1
8. Buttgerit T, Palmowski A, Forsat N, et al. Barriers and potential solutions in the recruitment and retention of older patients in clinical trials-lessons learned from six large multicentre randomized controlled trials. *Age Ageing.* 2021; 50 (6): 1988–1996. DOI: 10.1093/ageing/afab147
9. Altawalbeh SM, Alkhateeb FM, Attarabeen OF. Ethical Issues in Consenting Older Adults: Academic Researchers and Community Perspectives. *J Pharm Health Serv Res.* 2020; 11 (1): 25–32. DOI: 10.1111/jphs.12327
10. Lombardo PA. Phantom tumors and hysterical women: revising our view of the Schloendorff case. *J Law Med Ethics.* 2005; 33 (4): 791–801. DOI: 10.1111/j.1748-720x.2005.tb00545.x
11. Anweisung an die Vorsteher Der Kliniken, Polikliniken und sonstigen Krankenanstalten über medizinische Eingriffe zu anderen ALS zu diagnostischen, Heilund Immunisierungszwecken vom 29 Dezember 1900. *Zentralblatt für die gesamte Unterrichtsverwaltung Preußen 1901.* [Accessed December 18, 2018]. Available from: <http://goobiweb.bbf.dipf.de/>
12. Mitscherlich A, Mielke F, editors. *Medizin Ohne Menschlichkeit Dokumente Des Nürnberger Ärzteprozesses.* Frankfurt aM: Fischer Taschenb, 1989.
13. HHS.gov [homepage on the Internet] The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. [Accessed April 18, 1979]. Available from: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubject>
14. Punchik B, Press Y, Samson T. Review of decision-making capacity (DMC) assessment tools for treatment among elderly patients with cognitive impairment. *Harefuah.* 2020 Sep; 159 (9): 672–677. Hebrew. PMID: 32955810.
15. Chen KM, Lin JN, Lin HS, et al. The effects of a Simplified Tai-Chi Exercise Program (STEP) on the physical health of older adults living in long-term care facilities: a single group design with

- multiple time points. *Int J Nurs Stud.* 2008; 45 (4): 501–507. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2006.11.008
16. Altawalbeh SM, Alkhateeb FM, Attarabeen OF. Ethical Issues in Consenting Older Adults: Academic Researchers and Community Perspectives. *J Pharm Health Serv Res.* 2020 Mar; 11 (1): 25–32. DOI: 10.1111/jphs.12327. Epub 2019 Oct 30. PMID: 33042231; PMCID: PMC7546426.
 17. Southerland LT, Benson KK, Schoeffler AJ, Lashutka MA, Borson S, Bischof JJ. Inclusion of older adults and reporting of consent processes in randomized controlled trials in the emergency department: A scoping review. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2022; 3 (4): e12774. Published 2022 Jul 29. DOI: 10.1002/emp2.12774
 18. Hempenius L, Slaets JP, Boelens MA, et al. Inclusion of frail elderly patients in clinical trials: solutions to the problems. *J Geriatr Oncol.* 2013; 4 (1): 26–31. DOI: 10.1016/j.jgo.2012.08.004
 19. Pitkälä KH, Juola AL, Kautiainen H, et al. Education to reduce potentially harmful medication use among residents of assisted living facilities: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2014; 15 (12): 892–898. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.04.002
 20. Bayer A, Tadd W. Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval: descriptive study. *Br Med J.* 2000; 321 (7267): 992–993. DOI: 10.1136/bmj.321.7267.992
 21. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* 2011; 26 (7): 783–790. DOI: 10.1007/s11606-010-1629-x

ПАЦИЕНТЫ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

О. И. Бутранова¹ ✉, Е. А. Ушкалова¹, С. К. Зырянов^{1,2}

¹Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

²Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Рост средней продолжительности жизни наряду с возрастанием доли пациентов пожилого и старческого возраста в структуре населения делают актуальными задачи по увеличению продолжительности здоровой жизни. Комплекс мероприятий, направленный на оптимизацию ведения пациентов в рамках геронтологической практики, должен включать устранение и профилактику диагностических и терапевтических ошибок. Основные факторы риска врачебных ошибок — высокая гетерогенность популяции пациентов пожилого и старческого возраста, перегруженность системы здравоохранения, полипрагмазия, в том числе вследствие параллельного назначения препаратов одному пациенту врачами различных специальностей, наличие сопутствующих заболеваний, высокие значения индекса коморбидности Чарлсона. Неверная тактика ведения пожилых пациентов может быть следствием как недооценки тяжести состояния пациента, так и гипердиагностики. Типичные ошибки фармакотерапии включают применение потенциально не рекомендованных ЛС (ПНЛС), потенциально упущенные назначения ЛС (ПУНЛС), одновременное назначение ЛС, вступающих в клинически значимые взаимодействия между собой, неправильный выбор дозы, часто без учета нарушения функции почек, что сопряжено с высоким риском возникновения токсических эффектов. Доступность медицинской помощи пожилому пациенту является еще одним важным социальным аспектом, влияющим на качество жизни пациентов. С позиций основных этических принципов ведения пациентов пожилого и старческого возраста можно отметить необходимость обеспечения уважения автономности пациентов, их благополучия и справедливости в плане возможности получения качественной медицинской помощи в сравнении с другими возрастными группами.

Ключевые слова: пациенты пожилого и старческого возраста, врачебные ошибки, полипрагмазия, доступность медицинской помощи, этические принципы

Вклад авторов: О. И. Бутранова — анализ литературы, сбор, анализ, написание текста публикации; Е. А. Ушкалова — планирование исследования, анализ литературы; С. К. Зырянов — анализ, интерпретация данных.

✉ **Автор для корреспонденции:** Ольга Игоревна Бутранова
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия; butranova-oi@rudn.ru

Статья поступила: 30.01.2023 **Статья принята к печати:** 22.02.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.004

ETHICAL ISSUES IN GERIATRIC CARE

Butranova OI¹ ✉, Ushkalova EA¹, Zyryanov SK^{1,2}

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²Municipal Clinical Hospital No. 24 of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

Increased life expectancy along with an increasing share of elderly and senile patients in the structure of the population make the tasks of longer healthy life expectancy pressing. A set of activities aimed at optimization of management of patients within the framework of gerontological practice should include elimination and prevention of diagnostic and therapeutic errors. The basic risk factors of medical errors include high heterogeneity of elderly and senile patients, overburdened healthcare system, polypharmacy, including due to parallel prescription of drugs to the same patient by multiple medical professionals, concomitant diseases, and high comorbidity, measured by the Charlson Comorbidity Index. Mismanagement of elderly patients can result both from underestimated severity of the patient's conditions, and from hyperdiagnostics. Typical errors of pharmacotherapy include use of potentially inappropriate medications, potential prescribing omissions, simultaneous prescription of drugs with high risk of clinically significant interactions, incorrect selection of dosage without taking into account the renal failure, which is associated with high risk of toxic effects. Affordability of medical aid for an elderly patient is another important social aspect influencing the patient's quality of life. As far as basic ethical principles of management of elderly and senile patients go, it is necessary to respect independence, well-being and justice for the patients regarding possible obtaining of qualitative medical aid as compared with other age groups.

Keywords: elderly and senile patients, medical errors, polypharmacy, accessibility of medical aid, ethical principles

Author contribution: Butranova OI — literature analysis, collection, analysis and writing the text for publication; Ushkalova EA — research planning, literature analysis; Zyryanov SK — data analysis and interpretation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga I. Butranova
ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198, Russia; butranova-oi@rudn.ru

Received: 30.01.2023 **Accepted:** 22.02.2023 **Published online:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.004

Глобальные изменения образа жизни, достижения современной медицины, повышение качества медицинской помощи и ее доступности привели к увеличению продолжительности жизни и повышению доли пожилых лиц в структуре населения. За последнее столетие ожидаемая продолжительность жизни практически удвоилась [1]. В североамериканских и европейских странах, включая

РФ, повышению доли пожилых лиц способствовала и тенденция к снижению рождаемости. В итоге, текущая демографическая ситуация характеризуется беспрецедентным старением населения. В 2019 г. каждый одиннадцатый человек в мире был старше 65 лет, а, по прогнозам, к 2050 г. к этой группе будет относиться уже каждый шестой [2]. В Европе более четверти населения

(190 млн.) уже достигло возраста старше 60 лет [3], а доля россиян старше 65 лет составила в 2021 г. 15,8% [4].

В отличие от общей продолжительности жизни продолжительность здоровой жизни растет значительно более медленными темпами [5]. Смерти предшествует все более длительный период морбидности и полиморбидности [6]. Если медиана ожидаемой продолжительности жизни составляет в глобальном масштабе 71,4 года, а в европейском регионе — 76,8 лет [7], то медиана здоровой жизни — 63,1 и 68 лет соответственно [8]. Наблюдающиеся демографические процессы способствуют значительному росту доли пожилых пациентов как в первичном звене оказания медицинской помощи, так и среди госпитализированных больных.

Лица пожилого и старческого возраста отличаются от более молодых наличием инволюционных функциональных и морфологических изменений со стороны различных органов и систем, преимущественно хроническим течением заболеваний, атипичностью их клинических проявлений, наличием гериатрических синдромов, наличием коморбидности, а также социально-психологической дезадаптацией. В этой связи стандартные принципы и рекомендации по диагностике и лечению могут оказываться неприемлемыми для этой категории пациентов, что подтверждается многочисленными диагностическими и терапевтическими проблемами, выявляемыми у лиц пожилого и особенно старческого возраста в реальной медицинской практике.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ В ГЕРИАТРИИ

В странах с высоким уровнем экономического дохода врачебные ошибки находятся на третьем месте среди причин смерти пациентов любого возраста; в США они ежегодно приводят к 250 000 летальных исходов (9,5% всех смертей) [9]. При этом большая часть ошибок, в том числе приводящих к летальным исходам, наблюдается в популяции пациентов пожилого и старческого возраста [10]. В проспективном наблюдательном исследовании, включавшем 803 пациента (средний возраст 48,34 ± 9,4 года), показано, что основными факторами риска врачебных ошибок являются: возраст пациента старше 60 лет, перегруженность системы здравоохранения (≥ 20 пациентов за 1 ч), ≥ 5 назначаемых лекарственных средств (ЛС), наличие сопутствующих заболеваний, значения индекса коморбидности Чарлсона и назначения ЛС несколькими врачами [11]. Согласно результатам других исследований, каждый дополнительный врач, выписывающий ЛС гериатрическому пациенту, ассоциируется с повышением риска развития нежелательных реакций у больного примерно на 30% [12].

Среди диагностических ошибок в данной возрастной группе примерно с равной частотой встречаются как недооценка тяжести состояния, так и гипердиагностика, что влечет за собой неправильный выбор врачебной тактики и отрицательные исходы лечения [13]. Ошибки в области фармакотерапии включают в себя: применение потенциально не рекомендованных ЛС (ПНЛС), потенциально упущенные назначения ЛС (ПУНЛС), одновременное назначение ЛС, вступающих в клинически значимые взаимодействия между собой, неправильный выбор дозы, часто без учета нарушения функции почек, что сопряжено с высоким риском возникновения токсических эффектов, прежде всего, нефротоксических. Все эти

ошибки снижают эффективность и/или безопасность фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста [14].

Врачебные ошибки во многом обусловлены высокой гетерогенностью популяции пожилых пациентов и увеличиваются по мере увеличения возраста последних. Так, распространенность ПНЛС среди пожилых пациентов в целом составляет, по данным различных исследований, от 30 до 61,9% [15–18], а среди лиц старше 80 лет — 79,3–85,1% [19, 20]. ПУНЛС отмечаются более чем у половины лиц пожилого возраста [21] и у 81,4% пациентов старческого возраста [19]. В некоторых исследованиях показано, что ПУНЛС чаще встречаются в женской популяции. Например, в исследовании с участием 440 женщин (средний возраст 75,75 ± 6,56 года) ПУНЛС были выявлены в 98,3% случаев [22].

Важным фактором, приводящим к диагностическим и терапевтическим ошибкам, является нарушение когнитивных функций у лиц пожилого возраста. В систематическом обзоре 80 исследований было установлено, что распространенность когнитивных расстройств среди пожилых пациентов составляет от 5,1 до 41% (медиана — 19,0%), а рассчитанная на основании анализа 11 исследований заболеваемость — от 22 до 76,8 на 1000 человеко-лет (в среднем — 53,97 на 1000 человеко-лет) [23].

Влияние когнитивных расстройств на диагностику обусловлено тем, что пациент с деменцией не может объективно оценить свое состояние, забывает или не замечает симптомы, в том числе указывающие на потенциально угрожающую жизни клиническую ситуацию. В исследованиях показано, что больные даже с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) не получают необходимой помощи, соответствующей реальной тяжести их состояния. Например, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, наличие УКР ассоциировалось с меньшей частотой катетеризации сердца (50% у пациентов с УКР против 77% у пациентов без них; $p < 0,001$), коронарной реваскуляризации (29% против 63%; $p < 0,001$) и кардиореабилитации (9% против 22%; $p = 0,001$) [24].

Гиподиагностика вследствие наличия у пациента когнитивных расстройств относится к типичным ошибкам врачей, в особенности работающих в условиях отделений интенсивной терапии и реанимации. Опросы врачей демонстрируют, что приоритетом для них является оценка текущего статуса пациента, физикальное и лабораторное обследование, а нехватка времени, особенно в случае тяжелого состояния пациента, не позволяет использовать специальные опросники для определения степени нарушения когнитивных функций [25]. Оценка когнитивной сферы пациента чаще всего основывается на информации, полученной от его родственников, реже применяют диагностические тесты и еще реже направляют пациентов на консультацию к специалистам [25]. Указанные подходы приводят к ятрогенным ошибкам в области диагностики, и, как следствие, в области терапии.

Степень нарушения когнитивных функций определяет и границы, в рамках которых пациент может проявлять самостоятельность в принятии решений по поводу своего лечения. Врачу необходимо определить эти границы при первичном опросе и осмотре. В случае, если пациент не обладает необходимой дееспособностью, врач должен решить, кто может или должен подписать вместо него информированное согласие. Другой этической проблемой,

вытекающей из оценки степени самостоятельности пациента, является возможность получения им лечения в амбулаторных условиях, особенно если последний проживает один или с другими недееспособными членами семьи.

Следует отметить, что проживание с лицами, страдающими деменцией, способствует ухудшению состояния здоровья и их опекунов, особенно когда уход осуществляют супруги аналогичного возраста [26]. В частности, у супругов пациентов с когнитивными расстройствами повышается риск развития депрессии, нарушений питания [27], а также боли [28], в связи с чем их рекомендуют рассматривать «в качестве приоритетной группы в области здравоохранения» и обеспечивать всесторонней социально-экономической и медицинской помощью [28].

ДОСТУПНОСТЬ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПОЖИЛОМУ ПАЦИЕНТУ

Отдельно стоит обратить внимание на этический аспект, лежащий в социальной плоскости: может ли вообще пациент пожилого и особенно старческого возраста получить адекватный доступ к медицинской помощи. Этот вопрос относится одновременно к нескольким сферам: к способности пациента физически добраться до учреждения здравоохранения, к готовности медицинского учреждения предоставить специализированную помощь и уход пациенту со старческой астенией и когнитивными нарушениями, к финансовым возможностям пациента оплатить диагностику, лечение и реабилитацию. Исследование доступности медицинской помощи пожилым лицам в Израиле обнаружило, что от 20,5 до 40,9% пациентов сталкивались с проблемой невозможности получить медицинскую помощь [29]. Причины, по которым пациенты различных возрастных групп не могли получить консультацию специалиста, представлены в таблице.

Из таблицы видно, что наиболее значимым барьером для пациентов любой возрастной группы являлось снижение мобильности — наиболее яркое проявление старческой астении в повседневной жизни.

Отдельного внимания заслуживает вопрос оценки влияния психического здоровья пожилого пациента на доступность медицинской помощи. Исследование, проведенное в Австралии (4967 пациентов старше 55 лет), показало, что наличие психических расстройств значимо повышает риск повседневной дискриминации пожилых пациентов и особенно дискриминации в сфере здравоохранения [30]. Риск неполучения должного ухода у пациентов с ментальными расстройствами оказался в 2–3 раза выше, чем у их сверстников без психических нарушений.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПОЗИЦИЙ ЭТИКИ

Интерпретируя основные этические принципы с позиций проблем ведения пациентов пожилого и старческого возраста, можно отметить необходимость обеспечения уважения автономности пациентов, их благополучия и справедливости в плане возможности получения качественной медицинской помощи в сравнении с другими возрастными группами. Отношения врач-пациент играют определяющую роль для успешного сбора информации, диагностики и определения плана лечения. Между врачом и пациентом должны быть по возможности выстроены партнерские отношения с высоким уровнем доверия и конфиденциальности. Общение с пожилым пациентом должно включать элементы разъяснения целей лечения и действий, необходимых для достижения этих целей. Врач должен честно и доступным языком озвучивать прогноз и исходы, ожидающие пациента в случае получения либо неполучения лечения. Однако в случае неблагоприятного прогноза, например, при онкологических заболеваниях, к этому вопросу следует подходить индивидуально с учетом психологических особенностей пациента, его когнитивных способностей, уровня образования и других факторов, способных повлиять на его восприятие подобной информации.

Когнитивные способности пожилого пациента следует, по возможности, оценивать с помощью специальных тестов, а при необходимости и с участием специалистов. При принятии решения о возможности получения медицинской помощи в амбулаторных или стационарных условиях необходимо учитывать не только информацию о дееспособности пациента, но и о наличии проживающих с ним лиц, способных осуществлять уход за ним и контролировать приверженность лечению. Важно оценивать состояние здоровья лиц, осуществляющих уход за пожилым пациентом, особенно с тяжелыми соматическими заболеваниями (например, рак, сердечная недостаточность), психическими расстройствами и деменцией. При необходимости им также следует оказывать адекватную медицинскую помощь.

Снижение качества медицинской помощи пожилому пациенту, особенно с когнитивными нарушениями, может быть следствием нехватки времени на полноценное общение с ним и проведение необходимого обследования, что представляет собой как этическую, так и организационно-административную проблему. В условиях быстрого старения населения, по-видимому, необходим пересмотр определенных нормативов, например

Таблица. Проблемы доступности медицинской помощи пациентам различных возрастных групп [29]

Параметр	65–70 лет	76–89 лет	> 90 лет	Общая популяция
Пациенты, испытывающие проблемы с доступом к консультации специалиста, n (%)	105 (20,5)	138 (29,5)	108 (40,9)	351 (28,2)
Пациенты, испытывающие финансовые проблемы при посещении специалиста, n (%)	23 (22,8)	15 (11,2)	9 (8,4)	47 (13,7)
Пациенты, прекратившие посещать специалиста из-за финансовых проблем, n (%)	19 (3,7)	18 (3,8)	9 (3,4)	46 (3,7)
Пациенты, испытывающие проблемы с мобильностью, n (%)	28 (27,7)	76 (56,7)	88 (82,2)	192 (56,1)
Пациенты, испытывающие проблемы с транспортировкой, n (%)	13 (12,9)	25 (18,7)	36 (33,6)	74 (21,6)
Пациенты, нуждающиеся в большем количестве визитов к врачу, но не имеющие возможности записаться на прием	26 (4,6)	15 (4,4)	10 (8,2)	41 (5,1)

времени на прием одного пациента, численности врачей и медицинских сестер в амбулаторных и стационарных медицинских учреждениях. В настоящее время работу учреждений здравоохранения следует выстраивать с приоритетной ориентацией на пациентов пожилого возраста.

В условиях ограниченности ресурсов здравоохранения часто не соблюдается принцип справедливости получения медицинской помощи пожилым пациентом.

Литература

- Crimmins EM. Lifespan and Healthspan: Past, Present, and Promise. *Gerontologist*. 2015; 55 (6): 901–911. DOI:10.1093/geront/gnv130
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects 2019: Highlights*. Paper No. ST/ESA/SER.A/423, 2019. New York: United Nations.
- Krivanek TJ, Gale SA, McFeeley BM, Nicastrì CM, Daffner KR. Promoting Successful Cognitive Aging: A Ten-Year Update. *J Alzheimers Dis*. 2021; 81 (3): 871–920. DOI: 10.3233/JAD-201462
- Available from URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf
- Flatt T, Partridge L. Horizons in the evolution of aging. *BMC Biol*. 2018 Aug 20; 16 (1): 93. DOI: 10.1186/s12915-018-0562-z
- Tetzlaff J, Muschik D, Epping J, Eberhard S, Geyer S. Expansion or compression of multimorbidity? 10-year development of life years spent in multimorbidity based on health insurance claims data of Lower Saxony, Germany. *Int J Public Health*. 2017 Jul; 62 (6): 679–686. DOI: 10.1007/s00038-017-0962-9
- European Commission, *Horizon 2020*. <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020>
- WHO, *World Health Statistics, 2016*. European Commission, Horizon 2020.
- Makary MA, Daniel M. Medical error — the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016; 353: i2139. DOI: 10.1136/bmj.i2139
- Linden-Lahti C, Takala A, Holmström AR, Airaksinen M. What Severe Medication Errors Reported to Health Care Supervisory Authority Tell About Medication Safety?. *J Patient Saf*. 2021; 17 (8): e1179–e1185. DOI: 10.1097/PTS.0000000000000914
- Rasool MF, Rehman AU, Imran I, et al. Risk Factors Associated With Medication Errors Among Patients Suffering From Chronic Disorders. *Front Public Health*. 2020; 8: 531038. Published 2020 Nov 19. DOI:10.3389/fpubh.2020.531038
- Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, Miller JR. Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician*. 2013 Mar 1; 87 (5): 331–6. PMID: 23547549
- Skinner TR, Scott IA, Martin JH. Diagnostic errors in older patients: a systematic review of incidence and potential causes in seven prevalent diseases. *Int J Gen Med*. 2016; 9: 137–146. Published 2016 May 20. DOI:10.2147/IJGM.S96741
- Schoenenberger AW, Stuck AE. Inappropriate drug use among older persons: is it time for action?. *Age Ageing*. 2014; 43 (6): 737–739. DOI:10.1093/ageing/afu140
- Tao L, Qu X, Gao H, Zhai J, Zhang Y, Song Y. Polypharmacy and potentially inappropriate medications among elderly patients in the geriatric department at a single-center in China: A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Oct 22; 100 (42): e27494. DOI: 10.1097/MD.00000000000027494.
- Alsaad SM, AlEraj S, Alsaad AM, AlSaif HI, Bawazeer G. Potentially Inappropriate Medications among Elderly with Frailty in a Tertiary Care Academic Medical Centre in Saudi Arabia. *Healthcare (Basel)*. 2022 Jul 31; 10 (8): 1440. DOI: 10.3390/healthcare10081440.
- Sharma R, Bansal P, Garg R, Ranjan R, Kumar R, Arora M. Prevalence of potentially inappropriate medication and its correlates in elderly hospitalized patients: A cross-sectional study based on Beers criteria. *J Family Community Med*. 2020 Sep–Dec; 27 (3): 200–207. DOI: 10.4103/jfcm.JFCM_175_20.
- Varga S, Alcusky M, Keith SW, et al. Hospitalization rates during potentially inappropriate medication use in a large population-based cohort of older adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83 (11): 2572–2580. DOI:10.1111/bcp.13365
- Candeias C, Gama J, Rodrigues M, Falcão A, Alves G. Potentially Inappropriate Medications and Potential Prescribing Omissions in Elderly Patients Receiving Post-Acute and Long-Term Care: Application of Screening Tool of Older People's Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment Criteria. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 19; 12: 747523. DOI: 10.3389/fphar.2021.747523.
- Caçador C, Teixeira-Lemos E, Oliveira J, Pinheiro J, Teixeira-Lemos L, Ramos F. The Prevalence of Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications and Its Relationship with Cognitive Status in Portuguese Institutionalized Older Adults: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 24; 19 (5): 2637. DOI: 10.3390/ijerph19052637
- Hanna V, Chahine B, Al Souheil F. Under-prescription of medications in older adults according to START criteria: A cross-sectional study in Lebanon. *Health Sci Rep*. 2022; 5 (5): e759. Published 2022 Aug 8. DOI:10.1002/hsr2.7529
- Kelleci Çakır B, Kızıllaranoğlu MC, Kılıç MK, et al. Assessment of the Appropriateness of Prescriptions in a Geriatric Outpatient Clinic. *Turk J Pharm Sci*. 2022; 19 (1): 54–62. DOI:10.4274/tjps.galenos.2021.77010
- Pais R, Ruano L, P Carvalho O, Barros H. Global Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in Community Dwelling Older Adults-A Systematic Review. *Geriatrics (Basel)*. 2020; 5 (4): 84. Published 2020 Oct 27. DOI:10.3390/geriatrics5040084
- Levine DA, Langa KM, Galecki A, et al. Mild Cognitive Impairment and Receipt of Treatments for Acute Myocardial Infarction in Older Adults. *J Gen Intern Med*. 2020; 35 (1): 28–35. DOI:10.1007/s11606-019-05155-8
- Blair EM, Zahuranec DB, Forman J, et al. Physician Diagnosis and Knowledge of Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2022; 85 (1): 273–282. DOI:10.3233/JAD-210565
- Potier F, Degryse JM, Bihin B, Debacq-Chainiaux F, Charlet-Renard C, Martens H, de Saint-Hubert M. Health and frailty among older spousal caregivers: an observational cohort study in Belgium. *BMC Geriatr*. 2018 Nov 26; 18 (1): 291. DOI: 10.1186/s12877-018-0980-3
- Jeon SY, Kim JL. Caregiving for a Spouse with Cognitive Impairment: Effects on Nutrition and Other Lifestyle Factors. *J Alzheimers Dis*. 2021; 84 (3): 995–1003. DOI:10.3233/JAD-210694
- Barbosa F, Delerue Matos A, Voss G, Costa P. Spousal Care and Pain Among the Population Aged 65 Years and Older: A European Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 11; 8: 602276. DOI: 10.3389/fmed.2021.602276
- Iecovich E, Carmel S. Differences in accessibility, affordability, and availability (AAA) of medical specialists among three age-groups of elderly people in Israel. *J Aging Health*. 2009; 21 (5): 776–797. DOI:10.1177/0898264309333322
- Temple JB, Brijnath B, Enticott J, Utomo A, Williams R, Kelaher M. Discrimination reported by older adults living with mental health conditions: types, contexts and association with healthcare barriers. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2021; 56 (6): 1003–1014. DOI:10.1007/s00127-020-01914-9

References

- Crimmins EM. Lifespan and Healthspan: Past, Present, and Promise. *Gerontologist*. 2015; 55 (6): 901–911. DOI:10.1093/geront/gnv130
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects 2019: Highlights*. Paper No. ST/ESA/SER.A/423, 2019. New York: United Nations.
- Krivanek TJ, Gale SA, McFeeley BM, Nicastrì CM, Daffner KR. Promoting Successful Cognitive Aging: A Ten-Year Update. *J Alzheimers Dis*. 2021; 81 (3): 871–920. DOI: 10.3233/JAD-201462
- Available from URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf
- Flatt T, Partridge L. Horizons in the evolution of aging. *BMC Biol*. 2018 Aug 20; 16 (1): 93. DOI: 10.1186/s12915-018-0562-z
- Tetzlaff J, Muschik D, Epping J, Eberhard S, Geyer S. Expansion or compression of multimorbidity? 10-year development of life years spent in multimorbidity based on health insurance claims data of Lower Saxony, Germany. *Int J Public Health*. 2017 Jul; 62 (6): 679–686. DOI: 10.1007/s00038-017-0962-9
- European Commission, Horizon 2020. <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020>
- WHO, World Health Statistics, 2016. European Commission, Horizon 2020.
- Makary MA, Daniel M. Medical error — the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016; 353: i2139. DOI: 10.1136/bmj.i2139
- Linden-Lahti C, Takala A, Holmström AR, Airaksinen M. What Severe Medication Errors Reported to Health Care Supervisory Authority Tell About Medication Safety?. *J Patient Saf*. 2021; 17 (8): e1179–e1185. DOI: 10.1097/PTS.0000000000000914
- Rasool MF, Rehman AU, Imran I, et al. Risk Factors Associated With Medication Errors Among Patients Suffering From Chronic Disorders. *Front Public Health*. 2020; 8: 531038. Published 2020 Nov 19. DOI:10.3389/fpubh.2020.531038
- Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, Miller JR. Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician*. 2013 Mar 1; 87 (5): 331–6. PMID: 23547549
- Skinner TR, Scott IA, Martin JH. Diagnostic errors in older patients: a systematic review of incidence and potential causes in seven prevalent diseases. *Int J Gen Med*. 2016; 9: 137–146. Published 2016 May 20. DOI:10.2147/IJGM.S96741
- Schoenenberger AW, Stuck AE. Inappropriate drug use among older persons: is it time for action? *Age Ageing*. 2014; 43 (6): 737–739. DOI:10.1093/ageing/afu140
- Tao L, Qu X, Gao H, Zhai J, Zhang Y, Song Y. Polypharmacy and potentially inappropriate medications among elderly patients in the geriatric department at a single-center in China: A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Oct 22; 100 (42): e27494. DOI: 10.1097/MD.00000000000027494.
- Alsaad SM, AlEraj S, Alsaad AM, AlSaif HI, Bawazeer G. Potentially Inappropriate Medications among Elderly with Frailty in a Tertiary Care Academic Medical Centre in Saudi Arabia. *Healthcare (Basel)*. 2022 Jul 31; 10 (8): 1440. DOI: 10.3390/healthcare10081440.
- Sharma R, Bansal P, Garg R, Ranjan R, Kumar R, Arora M. Prevalence of potentially inappropriate medication and its correlates in elderly hospitalized patients: A cross-sectional study based on Beers criteria. *J Family Community Med*. 2020 Sep–Dec; 27 (3): 200–207. DOI: 10.4103/jfcm.JFCM_175_20.
- Varga S, Alcusky M, Keith SW, et al. Hospitalization rates during potentially inappropriate medication use in a large population-based cohort of older adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83 (11): 2572–2580. DOI:10.1111/bcp.13365
- Candeias C, Gama J, Rodrigues M, Falcão A, Alves G. Potentially Inappropriate Medications and Potential Prescribing Omissions in Elderly Patients Receiving Post-Acute and Long-Term Care: Application of Screening Tool of Older People's Prescriptions/ Screening Tool to Alert to Right Treatment Criteria. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 19; 12: 747523. DOI: 10.3389/fphar.2021.747523.
- Caçador C, Teixeira-Lemos E, Oliveira J, Pinheiro J, Teixeira-Lemos L, Ramos F. The Prevalence of Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications and Its Relationship with Cognitive Status in Portuguese Institutionalized Older Adults: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 24; 19 (5): 2637. DOI: 10.3390/ijerph19052637
- Hanna V, Chahine B, Al Souheil F. Under-prescription of medications in older adults according to START criteria: A cross-sectional study in Lebanon. *Health Sci Rep*. 2022; 5 (5): e759. Published 2022 Aug 8. DOI:10.1002/hsr2.7529
- Kelleci Çakır B, Kızırlansanoğlu MC, Kılıç MK, et al. Assessment of the Appropriateness of Prescriptions in a Geriatric Outpatient Clinic. *Türk J Pharm Sci*. 2022; 19 (1): 54–62. DOI:10.4274/tjps.galenos.2021.77010
- Pais R, Ruano L, P Carvalho O, Barros H. Global Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in Community Dwelling Older Adults-A Systematic Review. *Geriatrics (Basel)*. 2020; 5 (4): 84. Published 2020 Oct 27. DOI:10.3390/geriatrics5040084
- Levine DA, Langa KM, Galecki A, et al. Mild Cognitive Impairment and Receipt of Treatments for Acute Myocardial Infarction in Older Adults. *J Gen Intern Med*. 2020; 35 (1): 28–35. DOI:10.1007/s11606-019-05155-8
- Blair EM, Zahuranec DB, Forman J, et al. Physician Diagnosis and Knowledge of Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2022; 85 (1): 273–282. DOI:10.3233/JAD-210565
- Potier F, Degryse JM, Bihin B, Debacq-Chainiaux F, Charlet-Renard C, Martens H, de Saint-Hubert M. Health and frailty among older spousal caregivers: an observational cohort study in Belgium. *BMC Geriatr*. 2018 Nov 26; 18 (1): 291. DOI: 10.1186/s12877-018-0980-3
- Jeon SY, Kim JL. Caregiving for a Spouse with Cognitive Impairment: Effects on Nutrition and Other Lifestyle Factors. *J Alzheimers Dis*. 2021; 84 (3): 995–1003. DOI:10.3233/JAD-210694
- Barbosa F, Delerue Matos A, Voss G, Costa P. Spousal Care and Pain Among the Population Aged 65 Years and Older: A European Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 11; 8: 602276. DOI: 10.3389/fmed.2021.602276
- Iecovich E, Carmel S. Differences in accessibility, affordability, and availability (AAA) of medical specialists among three age-groups of elderly people in Israel. *J Aging Health*. 2009; 21 (5): 776–797. DOI:10.1177/0898264309333322
- Temple JB, Brijnath B, Enticott J, Utomo A, Williams R, Kelaher M. Discrimination reported by older adults living with mental health conditions: types, contexts and association with healthcare barriers. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2021; 56 (6): 1003–1014. DOI:10.1007/s00127-020-01914-9

ЭТИКА ОТМЕНЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

С. К. Зырянов, Е. А. Байбулатова ✉

Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

Пожилым людям назначается непропорционально большое количество лекарственных препаратов. Полипрагмазия увеличивает риск побочных эффектов, способствует снижению комплаентности и может привести к развитию неблагоприятных исходов. Имеются значительные доказательства неуместного, а также чрезмерного назначения лекарственных препаратов пожилым людям. Результаты лечения могут быть улучшены за счет контролируемой отмены лекарственных средств. Принципы отмены назначения включают анализ всех текущих назначений, определение препаратов, которые необходимо отменить, заменить или уменьшить дозу, планирование режима отмены назначения в партнерстве с пациентом, контроль и поддержка пациента. Четкое понимание показаний к назначению и пользы от проводимой фармакотерапии, а также объективная оценка риска врачами, назначающими лекарственные препараты, и пациентом, продуманный план отмены назначений могут улучшить результаты лечения пожилых людей.

Ключевые слова: полипрагмазия, пожилые люди, контролируемая отмена лекарственных средств, оптимизация лекарственной терапии

Вклад авторов: С. К. Зырянов — разработка дизайна статьи, научное консультирование, литературное консультирование; Е. А. Байбулатова — обзор публикаций по теме статьи, составление резюме, написание текста статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Александровна Байбулатова
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия; baybulatova-ea@rudn.ru

Статья поступила: 02.02.2023 **Статья принята к печати:** 05.03.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.008

THE ETHICS OF DEPRESCRIBING IN OLDER ADULTS

Zyryanov SK, Baibulatova EA ✉

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Older adults consume a disproportionate amount of medicinal products. Polypharmacy may increase the risk of adverse effects, result in poor medication adherence and unfavorable outcomes. There is considerable evidence that older adults are prescribed unnecessary or excessive medications. Treatment outcomes can be improved owing to controlled discontinuation of medicinal products. The deprescribing principles include analysis of all current prescriptions, detecting the medications that must be discontinued, dosage replacement or reduction, discussing the deprescribing regimen together with a patient, patient's control and support. Clear comprehension of indications and benefit of the conducted pharmacotherapy, objective risk assessment by prescribing physicians and by a patient, and a deliberate deprescribing plan can improve treatment outcomes of the elderly.

Keywords: polypharmacy, older adults, controlled withdrawal of medicinal products, drug therapy optimization

Author contribution: Zyryanov SK — article designing, scientific counselling, literature counselling; Baibulatova EA — review of article-related publications, writing an abstract, writing an article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena A. Baibulatova
ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198, Russia; baybulatova-ea@rudn.ru

Received: 02.02.2023 **Accepted:** 05.03.2023 **Published online:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.008

Полипрагмазия, обычно определяемая как прием пяти и более лекарственных средств (ЛС) [1], очень распространена. Недавний анализ показал, что от 25 до 40% взрослым в возрасте старше 65 лет назначается не менее пяти лекарственных препаратов [2], значительная часть которых считается «неуместной» [3]. В то время как пожилые люди могут получать пользу от приема нескольких ЛС, неуместная полипрагмазия, при которой вред перевешивает пользу, может быть значительным риском и затратами как для отдельно взятого пожилого пациента, так и для общества в целом. Действительно, неуместная полипрагмазия может привести к развитию нежелательных реакций, межлекарственным взаимодействиям, госпитализации и, в некоторых случаях, к летальному исходу. В совокупности неуместная полипрагмазия представляет собой уникальную дилемму в отношении баланса пользы и вреда, автономии и справедливости [4].

Слово «депрескрибирование» впервые появилось в литературе в 2003 г. [5]. В связи с растущим во всем мире беспокойством по поводу негативных последствий

чрезмерного использования некоторых ЛС все большее внимание уделяется подходам к минимизации вреда. Акцент смещается с назначения, которое традиционно считалось началом или возобновлением приема лекарственного препарата, на отмену назначения, особенно с возрастом. Отмена назначения была определена как «процесс отмены неподходящего лекарственного средства под наблюдением медицинского работника с целью управления полипрагмазией и улучшения результатов» [6]. Снижение дозы и переход на более безопасные ЛС также считаются стратегиями отмены назначения, которые сохраняют эффективность при минимизации вреда. Термин «неподходящее лекарственное средство» включает в себя ЛС, потенциальные риски от которых перевешивают потенциальные преимущества для человека. Сюда входят как ЛС с высоким риском причинения вреда, так и те, которые не нужны или неэффективны. Сюда также могут входить препараты, которые не соответствуют целям лечения (например, профилактические препараты у пациентов, получающих паллиативную помощь) или не

Таблица 1. Контекст отмены ЛС: примеры клинических, психологических, социальных, финансовых и физических факторов, которые необходимо учитывать при отмене лекарственных средств [4]

Факторы	Пояснения
Клинические факторы	Потенциальная польза, связанная с приемом лекарственного препарата, по сравнению с вредом; количество пациентов, нуждающихся в лечении; ожидаемое время до получения пользы; прогноз жизни человека; типы лекарств (например, профилактическое или симптоматическое лечение); врач, впервые назначивший лекарственный препарат; наличие/отсутствие триггеров; наличие/отсутствие симптомов; доступные альтернативы (включая немедикаментозные методы лечения); навыки/знания/наличие доверия к врачу; доступные доказательства; этические нормы; система здравоохранения (высокий или низкий уровень)
Психологические факторы	Представления о здоровье/отношение к лекарственной терапии и болезням; когнитивные искажения; когнитивные функции; медицинская и лекарственная грамотность; знания; здоровье и цели терапии; проблемы с психическим здоровьем; стратегия выживания, личные предпочтения в отношении последствий для здоровья; облегчение симптомов; сохранение физической, психической и социальной активности; профилактика заболеваний; предотвращение неблагоприятных исходов/побочных эффектов; самоэффективность; предпочтение участия в принятии решений
Социальные факторы	Влияние семьи и друзей; социальная поддержка/одиночество; бремя приема нескольких лекарств/быть пациентом; выполнение обязанности бабушки/дедушки; условия проживания/ жизненная ситуация
Экономические факторы	Наличие/отсутствие медицинской страховки; стоимость лекарственных препаратов; экономические затраты, связанные с полипрамазией/с возникновением нежелательных лекарственных реакций; доступные ресурсы
Физические факторы	«Таблеточное бремя»; трудности с приемом/введением лекарств (например, глотание таблеток); получение повторных рецептов, управление оставшимися лекарственными препаратами; побочные эффекты ЛС; общее самочувствие; ДА (ADL)-дневная активность; качество жизни (QoL)/самооценка здоровья; сопутствующие заболевания

Таблица 2. Принципы отмены назначения в клинической практике [13]

Факторы, влияющие на отмену ЛС	Пояснения
Врачи общей практики являются основной движущей силой для отмены назначений из-за их большого влияния не только на назначение, но и на восприятие и решения пациентов относительно их медицинского обслуживания	<ul style="list-style-type: none"> – Врачи общей практики должны знать об их влиянии и не бояться сопротивления пациента. – Необходимо оказывать большую поддержку врачам общей практики, чтобы сделать возможным отмену назначений в общей практике (существует множество барьеров, включая нехватку времени и отсутствие руководств)
Процесс отмены предписания	<ul style="list-style-type: none"> – Необходимо провести дискуссию между медицинским работником и пациентом/лицом, осуществляющим уход. – Необходимо объяснить, почему лекарство рекомендуется прекратить, в том числе есть ли какая-либо постоянная польза, каков долгосрочный вред и почему ЛС больше не подходит в текущем контексте лечения. – Пациенты и лица, осуществляющие уход, открыты для участия в наблюдении и ожидают, что медицинский работник проинформирует их о том, за чем следует следить и что делать в случае изменения состояния. – Следует подчеркнуть, что отмена лекарственных средств проводится на экспериментальной основе
Если пациент/лицо, осуществляющее уход, сопротивляется прекращению лечения	<ul style="list-style-type: none"> – Дальнейшее обсуждение может показать, почему они колеблются (например, предыдущий опыт). – Совместное принятие решений необходимо для достижения благоприятного исхода и поддержания отношений между врачом и пациентом

соответствуют ценностям и предпочтениям пациента, а также средства, которые чрезмерно обременительны [7]. Важно отметить, что «отмена назначения» существенно отличается от несоблюдения назначения или нарушения режима приема ЛС, поскольку оно включает в себя руководство и контроль со стороны медицинского работника с тем же уровнем знаний и внимания, что и назначение.

Полипрагматизация и применение потенциально неподходящих препаратов связаны (по результатам нескольких наблюдательных исследований) с рядом негативных последствий для здоровья пациента, включая снижение качества жизни, побочные эффекты на лекарственные средства, падения, несоблюдение режима назначения, госпитализацию и летальный исход [8, 9]. Например, *Passarelli и др.* [10] обнаружили, что пожилой пациент, которому прописано потенциально неподходящее лекарственное средство, имеет в два раза больше шансов столкнуться с нежелательной лекарственной реакцией по сравнению с пожилым пациентом, не принимавшим потенциально неподходящее лекарственное средство. В свою очередь, предполагается, что если уменьшить дозы или прекратить прием неподходящих лекарственных средств и минимизировать количество принимаемых

препаратов, то это приведет к уменьшению вреда. Однако потенциальная польза должна быть сбалансирована с любыми рисками, которые могут возникнуть в результате отмены ЛС.

Регулярный пересмотр лекарственной терапии с отменой (контролируемая отмена) неподходящих ЛС является компонентом оптимальной медицинской помощи пожилым людям и может привести к преимуществам, включая предотвращение развития побочных эффектов, улучшение приверженности к лечению и снижение затрат [11] (Таб. 1). Однако на практике существует множество препятствий для отмены назначения.

Существует четыре принципа биомедицинской этики:

- 1) благодеяние,
- 2) не причинение вреда,
- 3) автономия,
- 4) справедливость,

которыми должны руководствоваться врачи, отменяя ЛС пожилым людям.

Взгляд на отмену предписания как на действие создает более сильные моральные обязательства, чем если бы он рассматривался как бездействие. Это можно объяснить боязнью негативных последствий, что препятствует отмене назначения [12] (Таб. 2).

Понимание опыта пациента является принципом оптимизации лекарственных назначений и совместного принятия решений [14]. Совместное принятие решений пропагандируется не только потому, что оно приемлемо с этической точки зрения и считается правом пациента, но и потому, что оно может предотвратить пустую трату времени, ресурсов и лекарственных средств, а также улучшить соблюдение режима назначений и результаты лечения [13, 15].

Уважать автономию пожилых людей сложно, поскольку они могут не хотеть принимать активное участие в процессе принятия решений; у них также может быть снижена когнитивная функция, и поэтому членам семьи, возможно, придется вмешиваться в процесс принятия решений.

Люди редко владеют информацией об изменениях рисков и преимуществ длительного приема лекарств с

возрастом. Прекращение использования неподходящих лекарственных средств имеет большую финансовую выгоду для человека и общества в целом. Однако принцип справедливости также диктует равные права на обращение независимо от возраста [12].

ВЫВОДЫ

Отмена неподходящих лекарственных средств может быть лучшим клиническим решением и привести к значительным клиническим преимуществам, включая снижение числа падений. Основными причинами прекращения приема лекарств у пожилых людей являются снижение риска побочных эффектов, уменьшение вероятности взаимодействия ЛС и упрощение схемы назначения.

Литература

- Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012; 65 (9): 989–95.
- Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999–2012. *JAMA*. 2015; 314 (17): 1818–31.
- Bradley MC, Motterlini N, Padmanabhan S, et al. Potentially inappropriate prescribing among older people in the United Kingdom. *BMC Geriatr*. 2014; 14: 72.
- Todd A, Jansen J, Colvin J, McLachlan AJ. The deprescribing rainbow: a conceptual framework highlighting the importance of patient context when stopping medication in older people. *BMC Geriatr*. 2018 Nov 29; 18 (1): 295. DOI: 10.1186/s12877-018-0978-x. PMID: 30497404; PMCID: PMC6267905.
- Woodward M. C. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J. Pharm. Pract. Res.* 2003; 33: 323–328.
- Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of “deprescribing” with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80: 1254–1268.
- Hanlon JT, Schmader KE. The Medication Appropriateness Index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging*. 2013; 30: 893–900.
- Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Impact of potentially inappropriate prescribing on adverse drug events,

- health related quality of life and emergency hospital attendance in older people attending general practice: a prospective cohort study. *J Gerontol. Ser. A Biol Sci Med Sci*. 2016. Available from URL: <https://doi.org/10.1093/gerona/glw140>.
- Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13: 57–65.
- Passarelli MCG, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005; 22: 767–777.
- Reeve E, Shakib S, Hendrix I, et al. The benefits and harms of deprescribing. *Med J Aust*. 2014; 201 (7): 386–389.
- Reeve E, Denig P, Hilmer SN et al. The Ethics of Deprescribing in Older Adults. *Bioethical Inquiry* 13, 581–590 (2016). Available from URL: <https://doi.org/10.1007/s11673-016-9736-y>.
- Reeve E, Low LF, Hilmer SN. Beliefs and attitudes of older adults and carers about deprescribing of medications: a qualitative focus group study. *Br J Gen Pract*. 2016 Aug; 66 (649): e552–60. doi: 10.3399/bjgp16X685669. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27266865; PMCID: PMC4979944.
- Royal Pharmaceutical Society. Medicines optimisation: helping patients to make the most of their medicines. London: Royal Pharmaceutical Society; 2013. Available from URL: <http://www.rpharms.com/promoting-pharmacy-pdfs/helping-patients-make-the-most-of-their-medicines.pdf> (accessed 24 May 2016).
- Stiggelbout AM, Van der Weijden T, De Wit M, et al. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *BMJ*. 2012; 344: e256.

References

- Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012; 65 (9): 989–95.
- Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999–2012. *JAMA*. 2015; 314(17): 1818–31.
- Bradley MC, Motterlini N, Padmanabhan S, et al. Potentially inappropriate prescribing among older people in the United Kingdom. *BMC Geriatr*. 2014; 14: 72.
- Todd A, Jansen J, Colvin J, McLachlan AJ. The deprescribing rainbow: a conceptual framework highlighting the importance of patient context when stopping medication in older people. *BMC Geriatr*. 2018 Nov 29; 18 (1): 295. DOI: 10.1186/s12877-018-0978-x. PMID: 30497404; PMCID: PMC6267905.
- Woodward M. C. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Pract. Res.* 2003; 33: 323–328.
- Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of “deprescribing” with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80: 1254–1268.
- Hanlon JT, Schmader KE. The Medication Appropriateness Index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging*. 2013; 30: 893–900.
- Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Impact of potentially inappropriate prescribing on adverse drug events, health related quality of life and emergency hospital attendance in older people attending general practice: a prospective cohort study. *J Gerontol. Ser. A Biol Sci Med Sci*. 2016. Available from URL: <https://doi.org/10.1093/gerona/glw140>.
- Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13: 57–65.
- Passarelli MCG, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005; 22: 767–777.
- Reeve E, Shakib S, Hendrix I, et al. The benefits and harms of deprescribing. *Med J Aust*. 2014; 201 (7): 386–389.

12. Reeve E, Denig P, Hilmer SN et al. The Ethics of Deprescribing in Older Adults. *Bioethical Inquiry* 13, 581–590 (2016). Available from URL: <https://doi.org/10.1007/s11673-016-9736-y>.
13. Reeve E, Low LF, Hilmer SN. Beliefs and attitudes of older adults and carers about deprescribing of medications: a qualitative focus group study. *Br J Gen Pract.* 2016 Aug; 66 (649): e552–60. doi: 10.3399/bjgp16X685669. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27266865; PMCID: PMC4979944.
14. Royal Pharmaceutical Society. Medicines optimisation: helping patients to make the most of their medicines. London: Royal Pharmaceutical Society; 2013. Available from URL: <http://www.rpharms.com/promoting-pharmacy-pdfs/helping-patients-make-the-most-of-their-medicines.pdf> (accessed 24 May 2016).
15. Stiggelbout AM, Van der Weijden T, De Wit M, et al. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *BMJ.* 2012; 344: e256.

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Д. С. Фокина¹ ✉, О. В. Жукова¹, А. В. Грехов¹, А. Л. Хохлов²

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

² Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

В настоящее время основной проблемой остается отсутствие единого критерия отнесения редких заболеваний к группе орфанных заболеваний. Во-первых, это сопряжено с редким выявлением симптомов у пациентов, в особенности у детей. Во-вторых, специалисты располагают ограниченным числом способов определения орфанных заболеваний. Так как заболевание считается редким, фармацевтическим компаниям не рентабельно производить препараты, которые покупаются не массово, а единичными упаковками, затраты на клинические исследования, маркетинговые компании превышают их окупаемость. Рынок орфанных лекарственных препаратов в России находится на стадии развития и формирования. Для медицинских организаций, проводящих лекарственную терапию больных с орфанными заболеваниями, требуется четкий комплекс нормативно-правовых документов, обеспечивающих порядок оказания медицинской и фармацевтической помощи. Особое внимание должно быть уделено определению перечня лекарственных препаратов для лечения таких больных. Для медицинских и фармацевтических организаций важным этапом является проведение персонализированного учета больных с выявленными орфанными заболеваниями. Важной проблемой является своевременная диагностика орфанных заболеваний на ранних стадиях, особенно у детей, освоение специальных генетических методов исследования и обеспечение их доступности населению.

Ключевые слова: орфанные заболевания, редкие заболевания, клинико-экономический метод, лекарственное обеспечение, проблемы лечения, нагрузка на бюджет

Вклад авторов: Д. С. Фокина — концепция и дизайн исследования, анализ источников, написание текста; О. В. Жукова — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, А. В. Грехов — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, А. Л. Хохлов — редактирование текста.

✉ **Для корреспонденции:** Дарья Сергеевна Фокина

пл. Минина и Пожарского, 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Россия; dsfokina4@mail.ru

Статья поступила: 10.01.2023 **Статья принята к печати:** 21.02.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.003

CERTAIN ISSUES OF MEDICAL AND ECONOMIC EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF ORPHAN DISEASES

Fokina DS¹ ✉, Zhukova OV¹, Grekhov AV¹, Khokhlov AL²

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

A lack of the single criterion for classifying rare diseases as a group of orphan diseases is the main current problem. First, it is associated with rare detection of symptoms among patients, especially children. Second, specialists have a limited number of methods of detecting orphan diseases. As the disease is considered rare, it is not profitable for pharmaceutical companies to produce the preparations which are purchased not in large numbers, but in single packages, because expenses on clinical trials and marketing advertising exceed return of investment. The market of orphan drugs in Russia is at the stage of development and formation. Medical organizations that carry out medicinal therapy of patients with orphan diseases require a clear set of regulatory documents ensuring provision of medical and pharmaceutical aid. Special attention should be paid to drawing up the lists of medicinal preparations to treat the patients. Personified accounting of patients with detected orphan diseases is an important stage for medical and pharmaceutical organizations. Modern diagnostics of orphan diseases at early stages, especially in children, exploration of specialized genetic methods of research and making them accessible for the population constitute an essential problem.

Key words: orphan diseases, rare diseases, clinical and economic method, drug provision, treatment problems, burden on the budget

Author contribution: Fokina DS — research concept and design, source analysis, text writing; Zhukova OV — research concept and design, text editing, Grekhov AV — research concept and design, text editing; Khokhlov AL — text editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Daria S. Fokina

Minin and Pozharsky Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; dsfokina4@mail.ru

Received: 10.01.2023 **Accepted:** 21.02.2023 **Published online:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.003

В современном мире понятие орфанных (редких) заболеваний привлекает к себе все больше внимания. Орфанным считается заболевание, обнаруживаемое с невысокой частотой, угрожающие жизни или неуклонно прогрессирующие патологии, которые при отсутствии лечения могут вызвать летальный исход или привести к инвалидности. Для РФ критерием отнесения орфанных болезней относят патологию, обнаруживаемую с частотой 1: 10 000 человек и реже [1].

Орфанные заболевания распространены среди незначительной части человеческой популяции.

Небольшое количество пациентов затрудняет изучение и понимание течения таких заболеваний. Зачастую пациенты, члены их семей и медицинское сообщество лишается полноценной информационной поддержки [1]. Важным шагом стало принятие Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором закреплен один из критериев редких заболеваний — показатель распространенности (не более 10 случаев на 100 тысяч населения). Закон также регулирует положения о лекарственном обеспечении граждан, страдающих

заболеваниями, включенными в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, которые могут привести к сокращению продолжительности жизни или инвалидности [2].

Перечень редких заболеваний формируется МЗ РФ и публикуется на официальном сайте ведомства. В перечень 24 жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний вошли те, для которых существовало патогенетическое лечение с доказанной эффективностью. Пациентов с такими болезнями необходимо бесплатно обеспечивать лекарственными препаратами. Кроме того, по государственной программе «7 нозологий» с 2008 г. финансируется лечение гемофилии, муковисцидоза, болезни Гоше и гипопизарного нанизма, к которым в последние годы были добавлено еще 7 редких заболеваний [3].

В последнее время во всем мире отмечается повышение социального внимания к проблеме орфанных заболеваний. Во всем мире применены специальные меры по обеспечению прав пациентов с орфанными болезнями: разрабатываются новые генетические концепции предотвращения появления заболевания, разрабатываются методы диагностики и лечения (орфанные болезни, как правило, имеют генетическую природу). Больные в высокой степени зависимы от социально-политических и технологических шагов конкретного сообщества [1].

Решение о том, сколько общество должно тратить на исследования орфанных заболеваний, представляет собой этическую дилемму. С одной стороны, каждая орфанная нозология представляет лишь небольшое число лиц, находящихся в правовой и политической компетенции конкретного общества. Инвестирование значительных объемов денежных ресурсов государства в орфанные заболевания может считаться неэтичным с утилитарной точки зрения, поскольку оно не показывает выгоды для общества, а его альтернативные издержки с точки зрения выгод, упущенных для других, важны. С другой стороны, многие утверждают, что общество несет моральное обязательство помогать людям, которые страдают от серьезного, но редкого заболевания, для которого не существует лечения. Кроме того, медицина несет профессиональную обязанность по продвижению научных знаний в области новых методов лечения. Эти противоречивые моральные обязательства, по-видимому, требуют совершенно разных уровней финансирования исследований и разработок орфанных лекарств [4, 5].

Рассмотрение существующих общественных практик, нормативных подходов к решению этико-философской

проблемы финансирования и лечения орфанных заболеваний, тенденций генетизации — все это является важной проблемой современного мира с целью обеспечения прав на охрану здоровья.

Целью данного исследования является определение экономического бремени на сопровождение пациентов с орфанными заболеваниями.

Методом данного исследования был выбран системный анализ для проведения структурирования изложенных данных, в качестве материалов использованы данные Росстата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение орфанного заболевания, как правило, у пациентов проходит в течение всей жизни. Большая нагрузка на бюджет государства сопряжена с высокой стоимостью лечения пациентов, отсутствием инновационных медицинских препаратов и технологий, позволяющих осуществлять процесс лечения, довольно высокой стоимостью лечебных и реабилитационных мер [1]. На субъекты РФ ложится груз серьезных финансовых обязательств по обеспечению живущих в этих субъектах граждан, больных редкими заболеваниями, орфанными ЛП [4, 6].

Важно отметить, что с каждым годом общее число пациентов, находящихся в реестре 14 ВЗН, увеличивается. За последние пять лет их количество возросло на 28,93%, а вместе с этим возникает необходимость в увеличении финансирования терапии таких пациентов (рис. 1) [5, 6].

Ключевым показателем для оценки использования бюджетных средств по программе 14 ВЗН является динамика использования финансирования в соответствии с ростом общего числа пациентов, получающих терапию по высокозатратным нозологиям. В 2018 г. государство выделяло 56,83 млрд. рублей на данную группу заболеваний, а уже в 2022 финансирование увеличилось до 85,99 млрд. руб., что соответствует увеличению в 1,5 раза (рис. 2) [5, 6].

Стоит отметить, что за последние пять лет в структуре общей стоимости лечения наблюдается увеличение финансирования терапии как взрослого населения, так и детей [5, 6]. В 2018 г. на терапию детского населения приходилось 13,53% всех выделяемых средств бюджета, а уже к 2022 г. финансирование терапии этой категории пациентов увеличилось до 23,77% общей стоимости лечения (рис. 3).

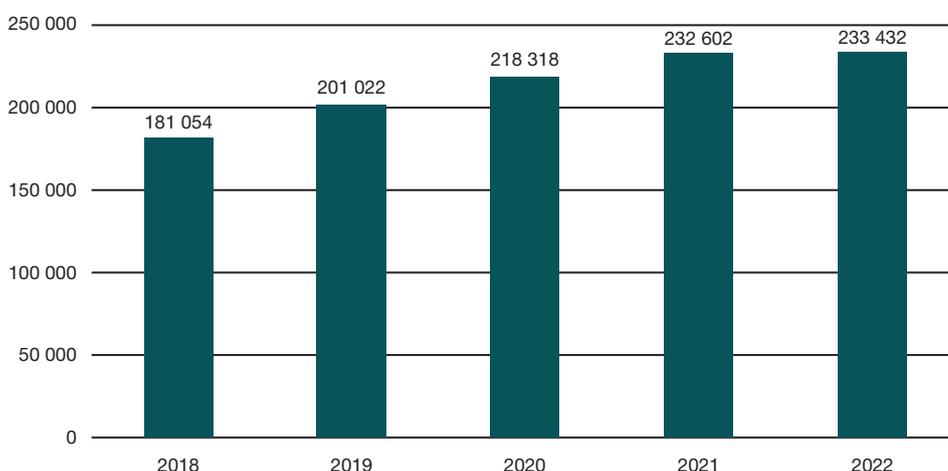


Рис. 1. Общее количество пациентов в реестре ВЗН

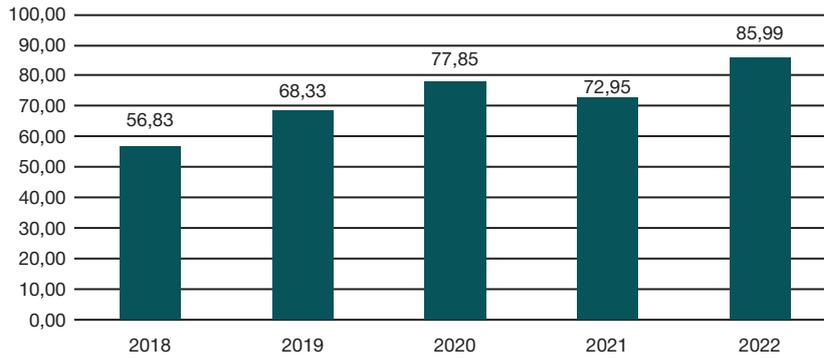


Рис. 2. Общая стоимость лечения, млрд. руб.



Рис. 3. Затраты на терапию ВЗН, млрд. руб.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наиболее распространенный подход к рассмотрению проблемы лечения орфанных заболеваний основан на достижении пользы для здоровья пациента с точки зрения единого индекса, объединяющего ожидаемую продолжительность жизни и качество жизни, связанное со здоровьем, такие как годы жизни с поправкой на качество или годы жизни с поправкой на инвалидность [7].

Пациенты с орфанными заболеваниями постоянно нуждаются в лечении и поддержании качества их жизни, но поскольку таких пациентов достаточно мало по сравнению с общим числом больных, то и ресурсов будет выделено ограниченное количество на их конкретное заболевание с целью максимизации полезности общества.

Проблемой с распределением ресурсов для исследовательских целей является крайняя неопределенность выгод. При экономической оценке неопределенность затрат и выгод может быть принята во внимание при анализе чувствительности. Значительные объемы денежных средств инвестируются в исследования и разработки для каждого нового химического объекта, хотя в среднем только одно из 10 разработанных фармацевтических соединений успешно продается на рынке. В свою очередь тестирование орфанных препаратов осложнено еще и недостатком пациентов, страдающих от того или иного заболевания [2]. Большую проблему в лечении указанных больных представляет географический разброс таких людей по большой территории, что затрудняет их концентрацию в одном специализированном медицинском учреждении, где они могли бы получить качественную помощь [8].

Пациенты с орфанными заболеваниями очень часто не имеют возможности реализовать своё право на

лекарственное обеспечение, поскольку медикамент еще не разработан, либо не зарегистрирован в РФ. Так как лекарства, как правило, очень дороги, государство не может обеспечить больному полную оплату. Норма финансирования лекарственного снабжения пациентов, страдающих орфанной патологией, за счет государственных средств очень часто делает лечение пациентов крайне затруднительным [8].

В основе системы льготного лекарственного обеспечения лежат государственные гарантии на получение льготных или бесплатных ЛП для отдельных категорий населения. Государством установлены следующие виды льготной лекарственной помощи в зависимости от принадлежности к категории граждан, имеющих право на государственную социальную помощь: граждане, имеющие право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг и группы населения, при амбулаторном лечении которых ЛП и медицинские изделия отпускаются по рецептам врачей бесплатно или с 50-процентной скидкой; граждане, при наличии определенных заболеваний (орфанные заболевания, высокзатратные нозологии) [9].

Решение задачи по снабжению орфанных заболеваний лекарственными препаратами должно осуществляться с учетом условий оказания лекарственной помощи различным категориям граждан. В Российской Федерации имеет место существенная самостоятельность субъектов в сфере организации управления здравоохранением и фармацевтической службой, при организации лекарственного обеспечения населения субъектов РФ, а также при выделении бюджетных средств на реализацию различных программ. На региональном уровне действуют Территориальные программы государственных гарантий

оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения жителей [10].

Важным показателем фармакоэкономической эффективности использования лекарственного препарата для терапии орфанных заболеваний является «порог готовности платить». Если введение новой технологии в лечение не требует дополнительных затрат, а наоборот сокращает затраты, то новая технология является затратно-эффективной. Но в случае, когда необходимо затратить дополнительные средства на достижение выгоды от лечения, такие результаты не позволяют оценить готовность населения платить за данную терапию.

В Российской Федерации существует три основных направления льготной лекарственной помощи: обеспечение необходимыми лекарственными препаратами льготных категорий граждан в рамках набора социальных услуг, предусмотренных Федеральным законом от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи»; лекарственное обеспечение отдельных групп населения бесплатно или со скидкой по рецептам врача в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890 (региональные программы льготного лекарственного обеспечения), а также обеспечение дорогостоящими препаратами отдельных категорий граждан по утвержденному перечню заболеваний (программа 14 высокозатратных нозологий) и новое направление льготного лекарственного обеспечения больных с орфанными заболеваниями. Данные системы отличают направленность на лечение или профилактику конкретного заболевания и четкая регламентация деятельности всех участников процесса государственной социальной помощи в виде лекарственного обеспечения. Все направления ориентированы на пациента и каждый нуждающийся в лекарственном препарате должен его получить независимо от места проживания, имущественного и социального статуса. Все это способствует увеличению доступности лекарственных препаратов на этапах оказания медицинской помощи и целесообразному использованию выделенных финансовых средств [11].

Еще одной полностью нерешенной проблемой является своевременная диагностика орфанных заболеваний, что предполагает развитие соответствующей базы знаний и освоение специальных методов исследования, формирование системы кадров и обеспечение доступности генетических исследований [1]. Недостаток информационной поддержки для больных и для врачей, которые не получают достаточных сведений научного и медицинского характера, может затруднить идентификацию и выработку стратегии лечения орфанного заболевания.

Рынок орфанных лекарственных препаратов в России находится на стадии развития и формирования. Один из важных шагов формирования рынка является законодательное признание понятия «орфанные лекарственные препараты», предназначенные для диагностики или патогенетического лечения редких заболеваний [12]. А данный момент для расширения ассортимента орфанных лекарственных препаратов предусмотрена ускоренная процедура экспертизы лекарств (ст. 26 Закона № 61-ФЗ), что не означает снижение требований к безопасности и эффективности, а предусматривает признание результатов доклинических и клинических исследований, выполненных за пределами РФ, но в соответствии с правилами надлежащей лабораторной

и клинической практики. Благодаря принятию ускоренной процедуры регистрации ЛП для терапии больных ОЗ на российском фармацевтическом рынке появились эффективные средства для терапии редких заболеваний.

Можно рассмотреть такую закономерность: выведение лекарственных препаратов для терапии орфанных заболеваний в гражданский оборот в РФ происходит через два года после выхода на европейский рынок этих же средств [11].

Все больше внимания во всем мире уделяется рассмотрению проблемы орфанных заболеваний с педиатрической точки зрения, поскольку их диагностика в 2/3 случаев происходит в раннем детском возрасте и зачастую приводит к летальному исходу.

Немаловажной составной частью всех профилактических мероприятий, направленных на снижение генетического груза популяции, является пренатальная диагностика, позволяющая снизить риск рождения ребенка с врожденными и наследственными заболеваниями. Своевременное выявление наследственных заболеваний в настоящее время может обеспечить неонатальный скрининг, считающийся одной из основных обязанностей государственной системы здравоохранения развитых стран. Он является самым действенным методом диагностики и профилактики наследственных заболеваний, позволяя выявить патологию и определить генетический риск наследственного заболевания для родственников диагностированных младенцев. В РФ в последнее десятилетие все новорожденные проходят неонатальный скрининг на 5 наследственных заболеваний, которые на первом этапе скрининга можно диагностировать без проведения молекулярно-генетических исследований. Однако, учитывая вариабельность клинической картины при различных мутациях одного гена, необходима дальнейшая подтверждающая молекулярно-генетическая диагностика, позволяющая прогнозировать тяжесть клинических проявлений и корректировать лечение. По данным МЗ РФ, заболевания, ежегодно входящие в программу скрининга, диагностируются в среднем у 1200 новорожденных [3].

Информирование пациента о результатах диагностики всегда сложно, сопряжено с потенциальными травмирующими эффектами. В связи с этим актуальной задачей становится выработка форм социального взаимодействия с родителями и детьми-пациентами и поиск способов информирования общества об орфанных заболеваниях [1]. Ограниченная эффективность точной диагностики орфанных заболеваний на уровне первичного звена и в стационарах, отсутствие разработанных медицинских стандартов лечения для ряда нозологических форм, плохая доступность специализированного лечения для орфанных больных в субъектах РФ могут способствовать ухудшению коммуникации между специалистом и пациентом.

Пациенты, страдающие орфанными заболеваниями, все чаще выступают в качестве классического примера при анализе феномена биосоциальности [13]. Создаются группы пациентов с орфанными заболеваниями по конкретным нозологиям, возможна организация глобальных центров поддержки по всем орфанным заболеваниям. В связи с проблемой организуются новые формы социальности, где происходит сближение людей и объединение их, благодаря своему опыту жизни и борьбы с заболеванием, вызванным определенными генетическими мутациями. Кроме того, такие сообщества формируются на основе ярко выраженного интереса

фармацевтических компаний, зачастую выступающих инициаторами разработки лекарственных средств для различных групп пациентов и устраивающих различные мероприятия, посвященные орфанным болезням [1].

ВЫВОДЫ

Этические аспекты установления приоритетов финансирования исследований не всегда являются основным вопросом обсуждения. Присвоение орфанным заболеваниям юридического статуса является безусловным прогрессом как для медицинского права, так и для биоэтики. Справедливое распределение ресурсов в здравоохранении все еще ограничено существующими методами лечения. На международном уровне выделяется проблема необходимости интегрирования знаний, планов и исследований по орфанным заболеваниям. Это позволило бы скоординировать общие усилия и ускорить процесс познания этиологии, профилактики и лечения орфанных заболеваний, их статистического учета, разработки скрининговых систем диагностики и информационной помощи врачам и пациентам.

Литература

1. Попова О. В. Орфанные заболевания: локусы биосоциальности и нормативные практики. *Человек*. 2019; 30(6): 156–173. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://chelovek-journal.ru/S023620070007678-2-1> (дата обращения: 05.04.2022). DOI: 10.31857/S023620070007678-2
2. Косякова Н. В., Гаврилина Н. И. Орфанные заболевания — история вопроса и современный взгляд на проблему. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2–2:471. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21923> (дата обращения: 05.04.2022).
3. Т. П. Васильева, Р. А. Зинченко, И. А. Комаров, Е. Ю. Красильникова, О. Ю. Александрова, О. Е. Коновалов, С. И. Куцев. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2020; 99 (4): 229–237.
4. Gericke CA, Riesberg A, Busse R Ethical issues in funding orphan drug research and development. *Journal of Medical Ethics*. 2005; 31:164–168.
5. Максимкина Е. А. Лекарственное обеспечение пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, в рамках исполнения программы высокотратных нозологий (ВЗН) и деятельности Фонда «Круга добра» Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx> (дата обращения: 02.09.2022)
6. Косякова Н. В. Возможности использования средств ОМС для финансирования лекарственного обеспечения при оказании медицинской помощи больным редкими заболеваниями. Соколов А. А., Александрова О. Ю., Кадыров Ф. Н. Косякова Н. В. *Менеджер здравоохранения*. 2016; 7: 65–78.
7. Sassi F, Archard L, Le Grand J. Equity and the economic evaluation of healthcare. *Health Technol Assess*. 2001; 5:1–138.
8. Шашель В. А., Фирсова В. Н., Трубилина М. М., Подпорина Л. А., Фирсов Н. А. Орфанные заболевания и связанные с

ними проблемы. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):28–35. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35>

9. О государственной социальной помощи: федер. закон от 17 июля 1999 года N 178-ФЗ. *Консультант Плюс: официальный сайт. Консультант Плюс*. 1997–2018. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/ (29.04.2022).

10. Манаков Л. Г. Региональные особенности доступности и качества медицинской помощи в учреждениях здравоохранения. Л. Г. Манаков. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2014; 2(56): 15–18.

11. Косякова Н. В. Научное обоснование и разработка методических основ системы управления лекарственным обеспечением пациентов с орфанными заболеваниями на территориальном уровне (на примере ЮФО): дис. на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук: 14.04.03. Рост. гос. медицинский университет, Ростов-на-Дону. 2019; 461 с.

12. О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, 324 мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов: постановление Правительства Российской Федерации от 26 ноября 2018 г. № 1416. ГАРАНТ.РУ. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72013444/> (29.04.2022).

13. Rabinow P. *Artificiality and Enlightenment: From Sociobiology to Biosociality. Essays in the Anthropology of Reason*. Princeton, NJ: Princeton Univ. Press. 1996; 91–111.

References

1. Popova OV. Orphan diseases: loci of biosociality and normative practices. *Man*. 2019; 30(6): 156–173 Available from URL: <https://chelovek-journal.ru/S023620070007678-2-1> (date of access: 04/05/2022). DOI: 10.31857/S023620070007678-2. Russian.
2. Kosyakova NV, Gavrilina NI. Orphan diseases — history of the question and modern view on the problem. *Modern problems of science and education*. 2015; 2–2: 471. Available from URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21923> (date of access: 04/05/2022). Russian.

3. TP Vasilyeva, RA Zinchenko, IA Komarov, EYu Krasilnikova, OYu Alexandrova, OE Konovalov, SI Kutsev. Prevalence and issues of diagnosis of rare (orphan) diseases among the children's population of the Russian Federation. *Pediatrics. G. N. Speransky*. 2020; 99 (4): 229–237. Russian.
4. Gericke CA, Riesberg A, Busse R Ethical issues in funding orphan drug research and development. *Journal of Medical Ethics*. 2005; 31: 164–168.
5. Maksimkina EA. Drug provision of patients suffering from rare (orphan) diseases as part of the implementation of the high-cost nosology program (VZN) and the activities of the Circle of Kindness Foundation. Available from URL: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx> (date accessed: 09/02/2022). Russian.
6. Kosyakova NV. Possibilities of using CHI funds to finance drug provision in the provision of medical care to patients with rare diseases. Sokolov AA, Aleksandrova OYu, Kadyrov FN, Kosyakova NV. *Health manager*. 2016; 7: 65–78. Russian.
7. Sassi F, Archard L, Le Grand J. Equity and the economic evaluation of healthcare. *Health Technol Assess*. 2001; 5: 1–138.
8. Shashel VA, Firsova VN, Trubilina MM, Podporina LA, Firsov NA. Orphan diseases and related problems. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2021; 12 (2): 28–35. Available from URL: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35>. Russian.
9. On state social assistance: feder. Law of July 17, 1999 N 178-FZ. Consultant Plus: official website. Consultant Plus, 1997–2018. Available from URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/ (04/29/2022). Russian.
10. Manakov LG. Regional features of the availability and quality of medical care in healthcare institutions. Manakov LG. *Health. Medical ecology. The science*. 2014; 2 (56): 15–18. Russian.
11. Kosyakova NV. Scientific substantiation and development of methodological foundations of the drug supply management system for patients with orphan diseases at the territorial level (on the example of the Southern Federal District): dis. for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences: 14.04.03. Height. state Medical University, Rostov-on-Don. 2019; 461 p. Russian.
12. On the procedure for organizing the provision of medicines to persons with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissues, multiple sclerosis, hemolytic uremic syndrome, juvenile arthritis with a systemic onset, 324 mucopolysaccharidosis I, II and VI types, persons after transplantation of organs and (or) tissues, as well as on the invalidation of certain acts: Decree of the Government of the Russian Federation of November 26, 2018 No. 1416. GARANT. RU. Available from URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72013444/> (04/29/2022). Russian.
13. Rabinow P. *Artificiality and Enlightenment: From Sociobiology to Biosociality. Essays in the Anthropology of Reason*. Princeton, NJ: Princeton Univ. Press. 1996; 91–111.

ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Ш. Х. Палютин ✉, И. Е. Зильбер, Н. О. Поздняков, О. А. Синицина, С. А. Спешилова, А. М. Сироткина

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

На протяжении всей истории применения антибиотиков риск развития устойчивости возбудителей основных инфекционных заболеваний оценивался как очень серьезная угроза для эффективного лечения пациентов и, в целом, как социально-экономическая проблема для всего человечества. Принимаемые медицинским сообществом меры не давали значимого эффекта, рост антибиотикорезистентности продолжался. Пришедшая пандемия новой коронавирусной инфекции лишь усугубила ситуацию и стала новым вызовом для медицинского сообщества в плане поиска решений как клинического, так и организационно-методического характера в борьбе с устойчивостью к антибиотикам, получившей глобальное распространение. В обзорах, включавших несколько исследований по коронавирусной инфекции, было продемонстрировано, что лечение антибиотиками не коррелировало со снижением смертности от всех причин. В данной работе рассмотрены некоторые аспекты проведения антибиотикотерапии, в том числе этического характера. Этические аспекты назначений антибиотикотерапии касаются решений врача о назначении конкретному пациенту антимикробных препаратов, в которых очень часто нет никакой необходимости.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, антибиотикотерапия, COVID-19, этика

Вклад авторов: С. А. Спешилова — планирование исследования, сбор данных, анализ данных, интерпретация данных, подготовка черновика рукописи, концепция статьи, подбор и анализ литературы, обобщение информации, написание текста; О. А. Синицина — планирование исследования, сбор данных, анализ данных; Е. Г. Лилеева — концепция статьи, подбор и анализ литературы; С. М. Демарина оформление списка литературы; Ш. Х. Палютин — подбор и анализ литературы, обобщение информации, написание текста.

✉ **Для корреспонденции:** Шамиль Хусяинович Палютин
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; shamico@yandex.ru

Статья поступила: 21.12.2022 **Статья принята к печати:** 20.01.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.002

THE TROUBLE WITH ANTIBIOTICS

Palyutin ShKh ✉, Zilber IE, Pozdnyakov NO, Sinitsina OA, Speshilova SA, Sirotkina AM

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

During the long history of antibiotics, resistance of causative agents of main infectious diseases was estimated as a very serious threat to effective treatment of patients and as a social and economic problem faced by the entire mankind. The activities performed by the medical society provided no significant effect resulting in growing antibiotic resistance. The pandemic of novel coronavirus infection only made things worse. It became a new challenge for the medical community regarding searching solutions which are clinical, organizational and methodological by nature in the global struggle with resistance to antibiotics. The reviews of several studies of coronaviral infections have shown that treatment with antibiotics failed to correlate with the decreased all-cause mortality. In this work, we have reviewed some aspects of therapy with antibiotics, including ethical ones. Ethical aspects of antibiotic therapy concern decisions of physicians about administration of commonly unnecessary antimicrobial agents.

Keywords: antibiotics, antibiotic resistance, antibiotic therapy, COVID-19, ethics

Author contribution: Speshilova SA — research planning, data collection, data analysis, data interpretation, preparing a manuscript draft, article concept, literature selection and analysis, data generalization, text writing; Sinitsina OA — research planning, data selection and analysis; Demarina SM — preparing a list of literature; Palyutin ShKh — literature selection and analysis, data generalization, text writing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Shamil Kh. Palyutin
ul. Revolutsionnaya, 5, Yaroslavl, 150000, Russia; shamico@yandex.ru

Received: 21.12.2022 **Accepted:** 20.01.2023 **Published online:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.002

I. АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В «ЭПОХУ» COVID-19

Годы пандемии COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) еще больше обострили проблему антибиотикорезистентности и рационального применения антибиотиков в клинической практике. И до пандемии уровень антибиотикорезистентности некоторых возбудителей инфекционных заболеваний, особенно нозокомиальных инфекций, вызывал очень серьезную обеспокоенность мирового медицинского сообщества. Можно напомнить всем уже известный доклад группы английских экономистов во главе с Дж. О'Нилом [1, 2], сделанный по заказу правительства Великобритании. В том докладе прогнозировалось к 2050-му году увеличение летальных исходов, обусловленных устойчивостью проблемных

возбудителей, с 700 тыс. до 10 млн. в год. Даже среди внебольничной флоры отмечались негативные тенденции повышения резистентности основных клинически значимых патогенов.

Некоторым, правда, казалось, что эти цифры были несколько преувеличены [3].

Однако, в 2019 г. был проведен еще один анализ данных по антибиотикорезистентности и ее влиянию на здравоохранение 204 стран [4]. Оказалось, что цифры, приведенные в прогнозе команды английских экономистов 2014 г., мы увидим гораздо раньше.

В новом исследовании определены 4,95 млн. смертей, связанных с бактериальной резистентностью в 2019 г., в том числе 1,27 млн. атрибутивных исходов. При этом в 2019 г. на долю инфекций нижних дыхательных путей пришлось

более 1,5 млн. смертей, связанных с резистентностью, что делает их наиболее тяжелым инфекционным синдромом. В 2019 г. шесть ведущих патогенов, вызывающих смерть, обусловленную антибиотикорезистентностью (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*), были атрибутивно ответственны за 929 000 смертей, и были ассоциированы с 3,57 млн. летальных исходов. Одна «комбинация» возбудителя и лекарственного средства — устойчивый к метициллину золотистый стафилококк (MRSA) — в 2019 г. вызвала более 100 000 смертей, связанных с антибиотикорезистентностью. Еще шесть из таких «комбинаций» стали причиной 50 000–100 000 смертей каждая: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, включая туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, устойчивая к цефалоспориному третьего поколения кишечная палочка, устойчивая к карбапенему *A. baumannii*, фторхинолон-устойчивая кишечная палочка, устойчивая к карбапенему *K pneumoniae* и устойчивая к цефалоспориному третьего поколения *K pneumoniae*.

Приход пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*), высокая заболеваемость COVID-19 и связанный с этим очередной виток чрезмерного и неоправданного во многих случаях назначения антибиотиков еще ближе подтолкнули медицину, как часто называют многие эксперты, к постантибиотической эре.

В 2020–2022 гг. были опубликованы аналитические работы, посвященные тактике применения антибиотиков при новой коронавирусной инфекции. Подтверждалось, что участие бактериальной флоры в течение заболевания не слишком большое, и, соответственно, широкое применение антибиотиков при этой патологии неоправданно. Например, в достаточно знакомом обзоре, включившем 19 исследований [5], было продемонстрировано, что вторичная или сопутствующая инфекция (ко-инфекция) были подтверждены только у 17,6% пациентов, в то время как уровень назначений антибиотиков составлял 74%. При этом половина получавших антибиотики не относились к группе тяжелых и критических пациентов. При этом было отмечено, что признаки, подтверждающие присоединение вторичной бактериальной инфекции, возникали в среднем на 14-й и 17-й день после постановки диагноза для выживших и не выживших, соответственно. Просматривалась явно избыточная стратегия раннего и неоправданного назначения антибиотиков.

Примерно в это же время была выпущена работа группы известных испанских исследователей [6], чей мета-анализ показал, что у всего 7–8% госпитализированных пациентов с COVID-19 была диагностирована бактериальная или грибковая инфекция; инфекции были более частыми у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ) — 8–14%, чем у пациентов других отделений (4–6%). Ко-инфекции отмечались только у 3,5% пациентов, в то время как вторичные инфекции имели место у 14,3%. При этом наиболее частыми бактериальными сопутствующими микроорганизмами были виды *Mycoplasma*, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Несмотря на низкие зарегистрированные уровни бактериальных инфекций, использование антибиотиков у пациентов с COVID-19 было значительно высоким: 71,9% пациентов с COVID-19 получали антибиотики. Важно отметить, что 74% назначенных антибиотиков были из групп фторхинолонов и цефалоспоринов третьего поколения.

Исследователи из Пакистана [7] в апреле 2021 г. проанализировали данные 617 пациентов, госпитализированных с клиникой COVID-19. Было установлено, что 97,3% пациентов в день обследования получали антибиотики. Вторичная бактериальная инфекция, или ко-инфекция (бактериальная инфекция, сопутствующая COVID-19), была при этом выявлена только у 1,4%. В день обследования в среднем на одного пациента приходилось 1,7 антибиотика, и 85,4% антибиотиков были зарегистрированы как назначенные для «профилактики». Наиболее часто назначаемыми антибиотиками были азитромицин (35,6%), цефтриаксон (32,9%) и меропенем (7,6%).

Подтверждением сомнительности раннего применения антибиотиков у ковидных пациентов служат и данные исследования LEOSS [8], в котором было зарегистрировано 3627 случаев, соответствовавших всем критериям включения в анализ (эпизоды в период с 18 марта 2020 г. по 16 февраля 2021 г.; возраст ≥ 18 лет; наличие информации об антибиотикотерапии; минимальный период наблюдения — 3 дня (≥ 72 ч)). В дополнение к прошедшим отбор случаям были исключены те, у которых не было документально подтвержденных результатов лечения. Прокальцитонин (PCT) был дихотомизирован пороговым значением, обычно используемым для заболевания нижних дыхательных путей, равным 0,5 нг/мл ($\leq 0,5$ нг/мл и $> 0,5$ нг/мл). Клиническими исходами, рассмотренными в этом исследовании, были смертность от всех причин и прогрессирование до следующей продвинутой фазы заболевания по схеме LEOSS, каждый до конца острой фазы инфекции SARS-CoV-2 (например, выздоровление или смерть).

При оценке первичной конечной точки авторы установили, что лечение антибиотиками не коррелировало со снижением смертности от всех причин или переходом к следующей, более продвинутой (критической) фазе (для обоих показателей $p > 0,05$). Что касается вторичных конечных точек, то пациенты в неосложненной фазе, независимо от уровня PCT, демонстрировали при лечении антибиотиками не меньшую смертность от всех причин и не менее прогрессировали до следующей, более продвинутой (осложненной) фазы ($p > 0,05$). Пациенты в осложненной фазе с PCT $> 0,5$ нг/мл и лечением антибиотиками показывали значительно более высокую смертность от всех причин ($p = 0,029$), но вероятность прогрессирования до критической фазы достоверно не отличалась ($p > 0,05$).

Авторы делают вывод, что применение антибиотиков у этих пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, не было связано с положительным воздействием на смертность от всех причин или прогрессирование заболевания.

Возможно, активно назначая и рекомендуя антибиотикотерапию в первый год пандемии, врачи находились в некотором плену терминологии, поскольку изменения, отмечавшиеся в легочной ткани, оценивались как «пневмония». Приводятся данные о росте заболеваемости пневмонией в России, особенно в первый год пандемии. Росздравнадзор в 2020 г. в России зафиксировал 2722 292 случая заболевания внебольничной пневмонией, а в 2019 г. таких случаев было зафиксировано всего 760 074. Получилось, что рост составил 258%, что сделало внебольничную пневмонию лидером по росту заболеваемости в России за 2020 год. В дальнейшем при более полном понимании происходящих при коронавирусной инфекции процессов врачи стали более ответственно подходить и к определению пневмонии, и к назначению антибиотиков.

Потребление антибиотиков в мире растет, но в основном этот рост связан с развивающимися странами и, так скажем, активно развивающимися странами (Китай, Индия, Россия) [9].

В этом исследовании были проанализированы тенденции и движущие силы потребления антибиотиков с 2000 г. по 2015 г. в 76 странах и спрогнозировано общее мировое потребление антибиотиков до 2030 г. В период с 2000 г. по 2015 г. потребление антибиотиков, выраженное в определенных суточных дозах (DDD), увеличилось на 65%, а уровень потребления антибиотиков увеличился на 39%. В докладе указано, что в России средний DDD на 1000 жителей в 2015 г. составлял около 20 в день.

Авторы отметили, что особую озабоченность вызывало резкое увеличение применения препаратов «последней инстанции», таких, как глицилциклины, оксазолидиноны, карбапенемы и полимиксины. По представленному прогнозу, уровень глобального потребления антибиотиков в 2030 г., при условии отсутствия изменений в политике, будет на 200% выше показателей 2015 г.

Можно сделать достаточно обоснованное предположение, что годы пандемии только усугубили ситуацию с антибиотикорезистентностью и усложнили врачам проблему выбора адекватной антибиотикотерапии.

Пандемия высветила и некоторые интересные моменты в плане реагирования врачей на возникшую ситуацию в западных странах и в нашей стране. Например, во время первого пика пандемии (1-е полугодие 2020 г.) в США было отмечено снижение назначений 10 самых популярных антибиотиков для амбулаторного приема на 56% [10]. В США в первые месяцы после начала пандемии, в частности, снизилось потребление таких препаратов, как азитромицин, амоксициллин [11], на 64% и 63% соответственно; сравнялся апрель 2020 г. с апрелем 2019 г.

Несколько иная ситуация наблюдалась в России. В октябре 2020 г. 9 профессиональных медицинских сообществ выпустили обращение к врачам нашей страны [12], где говорилось, что вызывает очень серьезное беспокойство тот факт, что на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции в России отмечен значительный рост продаж антибактериальных препаратов в аптеках и закупок их лечебными учреждениями. Как показывали результаты ряда исследований, более 90% пациентов с COVID-19 получали антибиотики, в том числе комбинированную терапию и парентеральные препараты в амбулаторных условиях.

По данным некоторых авторов, в 2020 г. в РФ резко увеличилось потребление азитромицина, а также несколько в меньшей степени левофлоксацина, амоксициллина/клавуланата. В последующем благодаря организационным усилиям Минздрава России и экспертного сообщества такая негативная тенденция все-таки была остановлена. По данным аптечных аналитиков [13], несмотря на то, что в целом в январе–ноябре 2021 г. аптечный рынок вырос на 7%, по сравнению с январем–ноябрем 2020 г., сократились продажи противовирусных и антибактериальных препаратов. Особенно подчеркивалось снижение продаж системных антибактериальных препаратов на 10,2%, что связывали с «оптимизацией» врачебных подходов для лечения коронавирусной инфекции. Также было отмечено, что отпуск самого продаваемого антибиотика 2020 г. (азитромицина) в 2021 г. снизился почти наполовину в натуральном выражении (на 42% в упаковках).

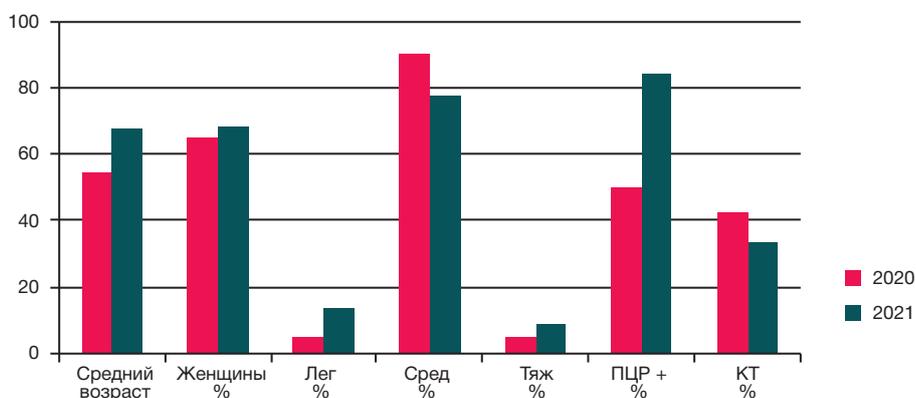
Положительные моменты в плане снижения чрезмерного и избыточного применения антибиотиков у больных с коронавирусной инфекцией стали отмечаться через несколько месяцев с начала пандемии, когда врачей стали знакомить с первыми аналитическими работами, посвященными ведению пациентов с коронавирусной пневмонией и роли отдельных групп препаратов в течении самого заболевания, его осложнениях, уменьшении летальности.

Свою роль сыграли и организационные моменты, серьезная работа Минздрава России; активизация дистанционного образования в какой-то степени даже упростила доступ к самым последним данным, которые получали исследователи разных стран.

Эти данные подтверждаются и в нашем регионе. В одном из перепрофилированных под ковид стационаров нами проведен анализ данных историй болезни госпитализированных пациентов.

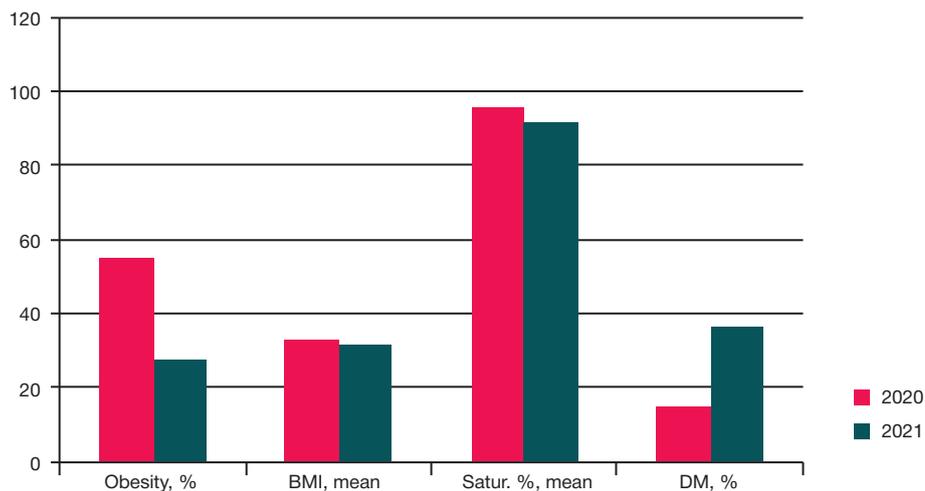
В отделении, перепрофилированном под лечение пациентов с COVID-19, были проведены два этапа наблюдения: февраль 2020 и февраль 2021. Объектом наблюдения стали госпитализированные пациенты (2020 г., $n = 20$; 2021 г., $n = 22$).

Необходимо отметить, что в 2021 г. несколько увеличился возраст госпитализированных пациентов, существенно увеличился процент верификации диагноза новой коронавирусной инфекции (рис. 1). В целом профиль пациентов в 2020 г. и в 2021 г. был достаточно схожим (рис. 1, 2): женщины преобладали среди поступивших в отделение пациентов, распределение пациентов по степени тяжести также значимо не отличалось. Отметим, что



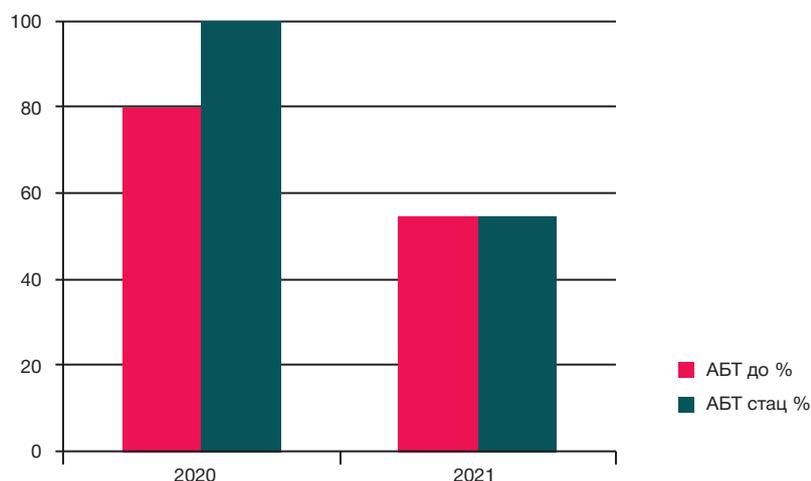
Примечание: лег — легкое течение; сред — среднетяжелое течение; тяж — тяжелое течение; ПЦР+ — полимеразная цепная реакция, положительный тест на SARS-CoV-2; КТ% — компьютерная томография, процент поражения легочной ткани.

Рис. 1. Характеристика пациентов, включенных в анализ (I)



Примечание: ожир — диагноз ожирения по истории болезни; ИМТ — индекс массы тела; сатур% — процент сатурации кислорода (пульсоксиметрия); СД — сахарный диабет.

Рис. 2. Характеристика пациентов, включенных в анализ (II)



Примечание: АБТ до% — доля пациентов, получавших антибиотики на амбулаторном этапе, до поступления в стационар; АБТ стац% — доля пациентов, получавших антибиотики после госпитализации в условиях стационара.

Рис. 3. Применение антибиотиков на амбулаторном этапе и в стационаре (2020–2021 гг.).

повысилась доля пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (рис. 2).

Самым важным моментом в аспекте обсуждаемой в данном сообщении темы является то, что в феврале 2020 г. 80% включенных в анализ пациентов получали антибиотики на догоспитальном этапе, а в отделении с первого дня получали антибиотики все 100% пациентов (рис. 3).

В феврале 2021 г. уже только около 55% пациентов поступали в отделение с амбулаторным антибиотическим анамнезом, и в отделении были назначены антибиотики тоже примерно 55% пациентов (рис. 3).

Большие надежды мировое медицинское сообщество связывало и связывает, по-прежнему надеясь на ее эффективность, с программой контроля (или управления) антибиотикотерапией, которое в англоязычной литературе получило название «*Antimicrobial stewardship*» (AMS). Однако в недалеком прошлом активное внедрение этих принципов встречало серьезные затруднения в реальной клинической практике, чему были как объективные, так и субъективные причины. Как напоминают авторы одной работы [14], посвященной данной проблематике, в 2015 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Всемирная

ассамблея здравоохранения приняли глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, включающий пять основных целей: повышение осведомленности общественности и поставщиков медицинских услуг, инвестиции в диагностику и терапию, совершенствование систем эпиднадзора, профилактику инфекций и оптимизацию использования противомикробных препаратов [15]. Однако в период пандемии COVID-19 более пристальное внимание к принципам управления противомикробными препаратами (AMS) и их влиянию на общую устойчивость возбудителей к противомикробным препаратам снизилось [16]. Не менее важным является тот факт, что, хотя эти стратегии были объявлены ВОЗ в 2015 г., акцент на повышение внимание врачебной общественности на антибиотикорезистентность не был серьезно воспринят даже до пандемии [17].

II. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Хотелось бы еще остановиться на некоторых этических аспектах применения антибиотиков, включая вопросы фармаконадзора и действий регуляторных органов, в

частности приведя в качестве примера фторхинолоны. Левофлоксацин с самого начала пандемии входил в группу «риска» с точки зрения необоснованного применения антибактериальных препаратов про COVID-19. Левофлоксацин относится к группе так называемых респираторных фторхинолонов.

Самым первым респираторным фторхинолоном, оказавшимся на отечественном фармацевтическом рынке, был препарат грепафлоксацин, зарегистрированный в РФ в 1997 г. Через год препарат производителем был отозван со всех рынков из-за существенных проблем с кардиотоксичностью (увеличение интервала QT) вплоть до развития фатальных аритмий. Другими словами, медицинское сообщество понимало риски терапии фторхинолонами, кардиотоксичность была по сути класс-эффектом этой группы препаратов. И в этом смысле организационное решение самой компании-производителя выглядело с этической точки зрения абсолютно логичным. Компания выпустила новый, потенциально весьма эффективный препарат, зарегистрировала его практически одновременно во многих странах мира, но как только стали появляться сообщения о нежелательных лекарственных реакциях, связанных с применением грепафлоксацина, компания, взвесив все «за» и «против», решило отозвать препарат, также практически одновременно, со всех рынков.

В начале 2000-х ведущие эксперты очень ждали появления на рынках новых препаратов этой группы, в частности гатифлоксацина.

История гатифлоксацина по-своему уникальна.

Гатифлоксацин был зарегистрирован в США в 1999 г. компанией BMS.

В 2006 г. была опубликована информация по поводу серьезных проблем безопасности гатифлоксацина [18, 19].

В РФ гатифлоксацин регистрируют в 2009 г.

В 2019 г. регистрацию отменяют и в письме Росздравнадзора № 02и-360/19 от 08.02.2019 [20] подробно описывается «история» гатифлоксацина: «Согласно анализу информации о зарубежных регуляторных решениях, разработчик оригинального

препарата гатифлоксацина, Tequin, компания Bristol-Myers Squibb в 2006 году отозвала данное лекарственное удостоверение с рынка США по причине рисков развития дисгликемии. Впоследствии Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) отозвало с рынка воспроизведенные лекарственные препараты гатифлоксацина [21]. Также анализ информации зарубежных регуляторных агентств не обнаружил данных о наличии регистрации лекарственных препаратов гатифлоксацина для системного применения в странах ЕС, Канаде, Австралии. Обращение лекарственных препаратов гатифлоксацина прекращено в Индии в 2011 г. [22].

Но тогда возникает справедливый вопрос: зачем, зная о всех «недостатках» гатифлоксацина, препарата, который компания-разработчик уже прекратила выпускать из-за выявленных серьезных проблем с безопасностью, надо было его регистрировать в РФ?

Можно, конечно, возразить, что препарат по информации из доступных источников продолжает использоваться во многих странах, пусть и ограниченно (только глазные формы). И до сих пор по большому счету дисгликемические эффекты гатифлоксацина не до конца объяснимы — препарат вызывает как гипогликемические, так и гипергликемические эпизоды — побочные эффекты разнонаправленного действия у одного препарата встречаются крайне редко.

Конечно, этические аспекты касаются антибиотикотерапии вообще и решений конкретного врача о назначении конкретному пациенту антимикробных препаратов, в которых очень часто нет никакой необходимости.

В заключение можно процитировать одного известного шведского бизнесмена Яна Карлзона: «Человек, лишенный информации, не может нести ответственность; человек, которому предоставлена информация, не может ее на себя не взять». Врачи все вместе и каждый на своем рабочем месте должны взять на себя эту ответственность за свои решения и за риски, связанные с антибиотикотерапией и антибиотикорезистентностью.

Литература

- O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016.
- de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S (2016) Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? PLoS Med. 13 (11): e1002184.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022; 399: 629–55 Published Online January 20, 2022.
- Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. J Infect Public Health. 2021 May; 14 (5): 570–576.
- Rodríguez-Baño, Jesús et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, trab048. 27 Mar. 2021.
- Mustafa ZU, Saleem MS, Ikram MN, Salman M, Butt SA, Khan S, Godman B, Seaton RA. Co-infections and antimicrobial use among hospitalized COVID-19 patients in Punjab, Pakistan: findings from a multicenter, point prevalence survey. Pathog Glob Health. 2022 Oct; 116 (7): 421–427.
- Schons MJ, Caliebe A, Spinner CD, Classen AY, Pilgram L, Ruethrich MM, Rupp J, Nunes de Miranda SM, Römmele C, Vehreschild J, Jensen BE, Vehreschild M, Degenhardt C, Borgmann S, Hower M, Hanses F, Haselberger M, Friedrichs AK; LEOSS-study group. All-cause mortality and disease progression in SARS-CoV-2-infected patients with or without antibiotic therapy: an analysis of the LEOSS cohort. Infection. 2022 Apr; 50 (2): 423–436.
- Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Apr 10; 115 (15): E3463–E3470.
- Buehrle DJ, Nguyen MH, Wagener MM, Clancy CJ. Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Outpatient Antibiotic Prescriptions in the United States. Open Forum Infect Dis. 2020 Dec 22; 7 (12): ofaa575.
- Vaduganathan M, van Meijgaard J, Mehra MR, et al. Prescription fill patterns for commonly used drugs during the COVID-19 pandemic in the United States. JAMA. 2020; 323: 2524–6.
- О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Совместное обращение к врачебному сообществу России. 2020. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://antimicrob.net/o-primenenii-antibakterialnoy-tera/>.

13. Догузова В. Продажи антибиотиков в аптеках сократились более чем на 10%. Фармацевтический вестник. 2022. Available from URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Prodaji-antibiotikov-v-aptekah-sokratilis-bolee-chem-na-10.html>.
14. Mahida N, Winzor G, Wilkinson M, Jumaa P, Gray J. Antimicrobial stewardship in the post COVID-19 pandemic era: an opportunity for renewed focus on controlling the threat of antimicrobial resistance. *J Hosp Infect.* 2022 Nov; 129: 121–123.
15. WHO. 2015. Global action plan on antimicrobial resistance. Available from URL: http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/
16. Lynch C, Mahida N, Gray J. Antimicrobial stewardship: a COVID casualty? *J Hosp Infect.* 2020; 206: 401–403.
17. Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, Kariuki S, Khan EA, Limmathurotsakul D, et al. The Lancet infectious diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: e51–e60.
18. Yip C, Lee AJ. Gatifloxacin-induced hyperglycemia: a case report and summary of the current literature. *Clin Ther.* 2006 Nov; 28(11):1857–66.
19. Zvonar R. Gatifloxacin-induced dysglycemia. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 Nov 1; 63 (21): 2087–92.
20. Available from URL: <http://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2019/2/12/>
21. Available from URL: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/cd07129-n.pdf>
22. Two drugs banned. *The HINDU.* 2011. Available from URL: <http://www.thehindu.com/news/national/article1551233.ece>.

References

1. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016.
3. de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S (2016) Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med.* 13 (11): e1002184.
4. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399: 629–55. Published Online January 20, 2022.
5. Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health.* 2021 May; 14 (5): 570–576.
6. Rodríguez-Baño, Jesús et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, trab048.* 27 Mar. 2021.
7. Mustafa ZU, Saleem MS, Ikram MN, Salman M, Butt SA, Khan S, Godman B, Seaton RA. Co-infections and antimicrobial use among hospitalized COVID-19 patients in Punjab, Pakistan: findings from a multicenter, point prevalence survey. *Pathog Glob Health.* 2022 Oct; 116(7):421–427.
8. Schons MJ, Caliebe A, Spinner CD, Classen AY, Pilgram L, Ruethrich MM, Rupp J, Nunes de Miranda SM, Römmele C, Vehreschild J, Jensen BE, Vehreschild M, Degenhardt C, Borgmann S, Hower M, Hanses F, Haselberger M, Friedrichs AK; LEOSS-study group. All-cause mortality and disease progression in SARS-CoV-2-infected patients with or without antibiotic therapy: an analysis of the LEOSS cohort. *Infection.* 2022 Apr; 50 (2): 423–436.
9. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Apr 10; 115 (15): E3463–E3470.
10. Buehrlé DJ, Nguyen MH, Wagener MM, Clancy CJ. Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Outpatient Antibiotic Prescriptions in the United States. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Dec 22; 7 (12): ofaa575.
11. Vaduganathan M, van Meijgaard J, Mehra MR, et al. Prescription fill patterns for commonly used drugs during the COVID-19 pandemic in the United States. *JAMA* 2020; 323: 2524–6.
12. O primenienii antibakterial'noy terapii u patsientov s novoy koronavirusnoy infektsiey COVID-19. *Sovmestnoe obrashchenie k vrachebnomu soobshchestvu Rossii.* 2020. Available from URL: <https://antimicrob.net/o-primenienii-antibakterialnoy-tera/>.
13. Doguzova V. Prodazhi antibiotikov v aptekakh sokratilis' bolee chem na 10%. *Farmatsevticheskiy vestnik.* 2022. Available from URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Prodaji-antibiotikov-v-aptekah-sokratilis-bolee-chem-na-10.html>.
14. Mahida N, Winzor G, Wilkinson M, Jumaa P, Gray J. Antimicrobial stewardship in the post COVID-19 pandemic era: an opportunity for renewed focus on controlling the threat of antimicrobial resistance. *J Hosp Infect.* 2022 Nov; 129: 121–123.
15. WHO. 2015. Global action plan on antimicrobial resistance. Available from URL: http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/
16. Lynch C, Mahida N, Gray J. Antimicrobial stewardship: a COVID casualty? *J Hosp Infect.* 2020; 206: 401–403.
17. Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, Kariuki S, Khan EA, Limmathurotsakul D, et al. The Lancet infectious diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: e51–e60.
18. Yip C, Lee AJ. Gatifloxacin-induced hyperglycemia: a case report and summary of the current literature. *Clin Ther.* 2006 Nov; 28 (11): 1857–66.
19. Zvonar R. Gatifloxacin-induced dysglycemia. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 Nov 1; 63 (21): 2087–92.
20. Available from URL: <http://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2019/2/12/>
21. Available from URL: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/cd07129-n.pdf>
22. Two drugs banned. *The HINDU.* 2011. Available from URL: <http://www.thehindu.com/news/national/article1551233.ece>.

ЭТИКА ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ПРАКТИКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Л. Е. Зиганшина^{1,2,3} ✉, А. У. Зиганшин²¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия³ Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

Полвека тому назад британский врач и исследователь Арчибальд Кокрейн выдвинул идею о необходимости критической оценки и более тщательного подхода к результатам биомедицинских исследований. Позднее широкое развитие получила новая парадигма — доказательная медицина (evidence-based medicine), которая призвана защитить пациента от применения научно необоснованных технологий в здравоохранении. Однако вскоре стало очевидно, что внутри большого массива важных научных исследований имеется значительная часть дорогостоящих, но мало информативных, необоснованных исследований, которые не добавляют каких-либо существенных знаний (отходы или пустые растраты в исследованиях). В 2014 г. исследователи-единомышленники объединились в международное сообщество Научно-обоснованных исследований и предложили план действий за научно-обоснованные исследования, их алгоритм, обозначив ответственность всех участников исследовательского процесса. Важно, чтобы эти процессы были постоянно под вниманием научного и медицинского сообщества.

Ключевые слова: клинические испытания, новые лекарства, Кокрейн, этика**Вклад авторов:** Л. Е. Зиганшина — подбор и анализ литературы, написание текста; А. У. Зиганшин — анализ литературы, редактирование текста.✉ **Для корреспонденции:** Лилия Евгеньевна Зиганшина
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия; lezign@gmail.com**Статья поступила:** 07.02.2023 **Статья принята к печати:** 05.03.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023**DOI:** 10.24075/medet.2023.007

ETHICS OF RESEARCH PRACTICE IN CLINICAL MEDICINE

Ziganshina LE^{1,2,3} ✉, Ziganshin AU²¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia² Kazan State Medical University, Kazan, Russia³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

A half a century ago Archibald Cochrane, British physician and researcher, emphasized the necessity for critical assessment and a more elaborated approach to biomedical research results. Evidence-based medicine, which is designed to protect a patient from using scientifically unjustified technologies in healthcare, was widely developed subsequently. However, it soon became evident that numerous essential scientific researches contain a substantial proportion of costly but less informative and unjustified trials. They do not add any significant knowledge (wastes or unnecessary spending in research). In 2014, like-minded investigators have joined together in the international community of Evidence-based research. They suggested a plan of actions and algorithm for evidence-based research denoting the liability of all subjects. It is essential that the processes were under supervision of the scientific and medical society.

Keywords: clinical trials, novel medicines, Cochrane, ethics**Author contribution:** Ziganshina LE — selection and analysis of literature, text writing; Ziganshin AU — literature analysis, text editing.✉ **Correspondence should be addressed:** Liliya E. Ziganshina
ul. Barrikadnaya, 2/1, b. 1, Moscow, 125993, Russia; lezign@gmail.com**Received:** 02.02.2023 **Accepted:** 05.03.2023 **Published online:** 30.03.2023**DOI:** 10.24075/medet.2023.007

Привычным и устоявшимся для медицинского сообщества является представление о том, что этические принципы регулируют права пациентов, потенциальные риски для них, связанные с использованием различных медицинских технологий (в общем случае, вмешательств), с участием в клинических испытаниях, так же, как и права врачей, оказывающих медицинскую помощь или участвующих в клинических испытаниях в разных функциях.

Клинические испытания эффективности и безопасности вмешательств (в подавляющем большинстве случаев, лекарственных препаратов) традиционно рассматривают в качестве основы доказательной медицины. Парадигма доказательной медицины произвела тихую революцию в мировом здравоохранении с 1993 г., со времени официального образования Кокрейновского сотрудничества. Основным результатом деятельности Кокрейновского сотрудничества стали

Кокрейновские систематические обзоры результатов клинических испытаний, тщательно отобранных и критически оцененных в соответствии с видением проблем здравоохранения прошлого века британского исследователя Арчибальда Лемана Кокрейна (Арчи Кокрейна), именем которого в последующем и было названо это сотрудничество. Его основополагающим наследием является мысль о необходимости оказания равной и справедливой медицинской помощи только теми методами, эффективность которых безусловно доказана в правильно спланированных и проведенных исследованиях [1]. Арчи Кокрейн внес решающий вклад в развитие концепции систематических обзоров и рандомизированных клинических испытаний как методологии оценки эффективности вмешательств и клинической эпидемиологии как науки. Легендарным стал его критический обзор, в котором он писал, практически

давая определение систематическим обзорам, вскоре названным его именем: «Суровой критики заслуживает наша профессия за то, что мы не организовали разработку периодически адаптируемых критических резюме всех соответствующих рандомизированных контролируемых испытаний, проведенных по специальностям, или узким специальностям» [2].

Эти простые принципы, сформулированные Арчи Кокрейном, получили мировое общественное признание, а Кокрейновские систематические обзоры и сегодня являются золотым стандартом качества научных исследований [3].

Развивая эти идеи, в 1996 г. Дэвид Саккет, основатель первой кафедры клинической эпидемиологии в университете МакМастер, дал определение доказательной медицине как «добросовестному, точно и четко определенному, осмысленному использованию наилучших современных доказательств при принятии решений о помощи отдельным пациентам», то есть практику медицины, при которой врачи используют вмешательства (диагностические, лечебные и др.), проанализировав наилучшие, актуальные научные доказательства, сопоставив их со своим клиническим опытом и приняв во внимание взгляды и потребности своих пациентов [4]. Доктор Саккет предупреждал современников, что без современных или актуальных наилучших доказательств (научных исследований) эта практика рискует быстро устареть в ущерб пациентам.

Однако уже тогда отцам — основателям доказательной медицины было очевидно, что несмотря на использование всех атрибутов этической экспертизы клинических испытаний, включая детализированные информированные согласия, на передний план выходит проблема этики самой исследовательской практики в клинической медицине [5]. Еще в 1994 г. Дуглас Альтман, профессор медицинской статистики Оксфордского университета, стоявший у истоков развития Кокрейновского сотрудничества, писал: «Нам нужно меньше исследований, более качественных исследований и исследований, проводимых по правильным причинам. Что мы должны думать о врачах, который применяет неправильное лечение, умышленно или по незнанию, или неправильно применяет правильное лечение (например, назначает неправильную дозу лекарства)? Большинство людей согласятся с тем, что такое поведение было бы непрофессиональным, возможно, неэтичным и уж точно неприемлемым. Что же тогда мы должны думать об исследователях, которые используют неправильные методы (намеренно или по незнанию), неправильно используют правильные методы, неправильно интерпретируют свои результаты, выборочно сообщают о своих результатах, выборочно цитируют литературу и делают необоснованные выводы? Мы должны прийти в ужас. Однако многочисленные исследования медицинской литературы, как в общих, так и в специализированных журналах, показали, что все вышеперечисленные явления являются обычным явлением. Это, безусловно, скандал» [6].

Исследователи-единомышленники тех лет надеялись, что для преодоления этих проблем достаточно будет масштабного внедрения методологии систематических обзоров, с тщательной критической оценкой исследований для включения в синтез доказательств. Однако скандал только продолжал усугубляться с появлением многочисленных исследований и систематических обзоров, зачастую сомнительного качества. Это привело

к отчетливому пониманию избыточности и бесполезности исследований в медицине и здравоохранении, что было наиболее ярко выражено в эссе 2005 г. Джона Ионнидиса, профессора Стенфордского университета, известного значительным вкладом в доказательную медицину и клиническую эпидемиологию изучением собственно исследовательской практики в медицине и социальных науках, так называемыми метаисследованиями, основоположником которых его по праву считают. Это эссе «Почему большинство опубликованных результатов исследований ложны» [7] стало самой читаемой статьей в истории Публичной научной библиотеки (PLOS) по состоянию на 2020 г., набрав более трех миллионов просмотров.

В среде прогрессивной исследовательской медицинской и здравоохраненческой общественности сформировалось представление о пустых растратах (отходах) в исследованиях (waste in research), проведение которых, очевидно, не соответствует этическим принципам исследовательской практики. Эти представления получили наиболее концентрированное и четкое выражение в основополагающей статье двигателями прогрессивной научной медицинской мысли нашего времени Иэна Чалмерса и Пола Глазиу из Центра доказательной медицины департамента общей врачебной практики Оксфордского университета [8]. Сэр Иэн Чалмерс также является основателем Кокрейновского сотрудничества, Библиотеки Джеймса Линда, Инициативы Джеймса Линда и Международного интерактивного портала «Тестирование вариантов лечения». Эту публикацию авторы начинают с цитаты исследователя, страдающего миеломой, опубликованной в «Британском медицинском журнале» [9], в которой он негодует о том, что результаты четырех рандомизированных исследований по его заболеванию не были опубликованы по прошествии нескольких лет после их представления в виде тезисов конференций. Эта цитата настолько точна и показательна, что мы приводим ее полностью в переводе на русский язык: «Результаты исследований должны быть легко доступны для людей, которым необходимо принимать решения по своему собственному здоровью... Почему я был вынужден принимать свое решение, зная, что информация существовала где-то, но не была доступна? Была ли эта задержка [публикации] вызвана тем, что результаты оказались менее впечатляющими, чем ожидалось? Или потому, что в развивающейся области исследований по миеломе сейчас есть новые волнующие гипотезы (или лекарства) для рассмотрения? Как долго (дословно далеко) можем мы терпеть это поведение исследователей, уподобляющихся бабочкам, перелетающим вперед все к новым цветкам задолго до того, как предыдущие были достаточно использованы?» [9]. И. Чалмерс и П. Глазиу постулируют [8], что пустые растраты (потери, отходы) при проведении исследований и представлении их результатов неизбежны и терпимы. Они собрали вместе доказательства из многочисленных исследований и показали миру тот уровень исследовательских пустых растрат, который, по меньшей мере, приводит в удивление. Авторы рассмотрели четыре стадии исследовательского процесса и показали кумулятивные растраты, оцененные в денежном выражении: ежегодно попусту потерянными (растраченными) оказываются дивиденды от десятков миллиардов долларов вложений в исследования по причине исправимых проблем. Авторы указывают на проблемы и предлагают пути их исправления по

четырем стадиям исследовательского процесса, хотя и указывают на отсутствие единого простого решения: выбор неправильного вопроса исследования; проведение ненужных или плохо спланированных исследований; неудача своевременной публикации результатов или отсутствие публикации вовсе; смещенные или бесполезные к использованию отчеты о результатах (публикации). Хотя авторы в основном использовали данные о дизайне в публикациях о клинических испытаниях, они выдвигают предположение, что эти проблемы применимы и к другим медицинским исследованиям. Они предполагают, что самые скромные попытки понять и улучшить качество и методологию проведения исследований, и публикацию их результатов помогут существенно увеличить дивиденды, то есть пользу для пациентов и общества в целом. Авторы представляют конкретные рекомендации по исправлению проблемы и показывают шаги, уже предпринимаемые в этом направлении в Великобритании. Так, программы оценки медицинских технологий Национального института исследований в здравоохранении требуют или заказывают (финансируют) систематические обзоры перед принятием решения о финансировании первичных исследований, публикуют все результаты исследований в виде онлайн-монографий, а с 2006 г. — все протоколы исследований в свободном доступе. Призыв И. Чалмерса и П. Глазиу с акцентом на то, что важны не только попусту растроченные вложения, но в центре проблемы стоит сам человек и его здоровье, нашли свое дальнейшее развитие в разработке концепции научно-обоснованных исследований.

Эта концепция и сам термин «научно-обоснованные исследования» (evidence-based research) стали принятыми в 2009 г. Казалось бы, это «масло масляное». Этот термин был создан с целью определения направления работы группы исследователей-единомышленников, противопоставивших широко распространенной практике игнорирования совокупности результатов ранее проведенных исследований в угоду своим научным интересам и амбициям новый систематический подход научно-обоснованных исследований [10–18]. Эта концепция предусматривает использование систематических методов для поиска и обнаружения всех предыдущих исследований по конкретному исследовательскому вопросу с предоставлением ссылок на более ранние исследования при обосновании, разработке и обсуждении своих новых исследований. Другими словами, суть этого подхода заключается в обязательности использования систематических обзоров, либо уже проведенных, либо разработанных самостоятельно перед проведением любого нового клинического исследования.

Это очень важно, поскольку многочисленные анализы опубликованных исследований на предмет их потенциальной принадлежности к категории отходов или пустых растрат показали, что такое игнорирование является распространенной практикой даже среди клинических исследований, опубликованных в самых уважаемых медицинских журналах и относимых к исследованиям хорошего качества по своей методологии [19–26]. И в этих публикациях их авторы игнорируют систематический подход, цитируя ранее проведенные исследования выборочно, руководствуясь своими стратегическими намерениями и предпочтениями, что, по сути, составляет конфликт интересов. Очевидно, что такая исследовательская практика представляет собой серьезную проблему в первую очередь теми рисками,

которые она несет в отношении предотвратимого вреда для пациентов — участников исследования, кроме того, что является еще и источником пустых трат.

С целью преодоления этих проблем в декабре 2014 г. исследователи-единомышленники объединились в международное сообщество Научно-обоснованных исследований (EBRNetwork, <http://ebrnetwork.org>), собравшись в Бергене, Норвегия, и разработали программное заявление, в котором сформулировали цель своей работы, выраженную в принципе: «Ни одного нового исследования без систематического обзора существующих доказательств и эффективной разработки, обновления и распространения систематических обзоров», и предложили план действий за научно-обоснованные исследования, их алгоритм, обозначив ответственность всех участников исследовательского процесса.

В 2016 г. это заявление было опубликовано в «Британском медицинском журнале» [27], а в 2019 г. — на русском языке в «Казанском медицинском журнале» [28] (перевод осуществлен в Кокрейн Россия). Партнерами на начальных этапах были коллеги из Австралии, Канады, Дании, Нидерландов, Норвегии, Великобритании и США. В 2018 г. концепция научно-обоснованных исследований получила официальное признание и финансирование на 2018–2022 гг. в рамках Европейской кооперации в науке и технологиях программы Евросоюза Горизонт 2020, объединив участников (университеты) более чем из 40 стран мира. В 2019 г. Казанский государственный медицинский университет вошел в программу в качестве наблюдателя. В связи с пандемией программа была продлена до 2023 г.

Разразившаяся пандемия COVID-19 усугубила проблемы пустых растрат в исследованиях, в исследовательской практике разразилась инфодемия. Так, если в 2010 г. в один день в мире в совокупности публиковали около 11 систематических обзоров [29], то в 2019 г. в день уже публиковали более 65 систематических обзоров. На май 2021 г. только одна база данных содержала около 9000 обобщений доказательств, относящихся исключительно к COVID-19, то есть примерно 21 обзор, посвященный коронавирусной инфекции, за каждый день с тех пор, как ВОЗ объявила пандемию [29].

Однако, как подчеркивается в редакционной статье журнала «Nature», фундаментальные принципы доказательной медицины должны быть незыблемы, и все ее принципы, процессы и методы необходимо развивать в новых условиях. Когда в прошлом веке было создано Кокрейнское сотрудничество, его основатели знали, что систематические обзоры должны быть предметом регулярного обновления с учетом всех последних исследований: *«Но призыв Арчи Кокрейна 50-летней давности о том, что решения должны основываться на строгих доказательствах, сегодня важнее, чем когда-либо»* [29].

Таким образом, современная клиническая практика стремится все более основываться на научно-обоснованных фактах и достижениях, всё больше обращается к метаанализам и систематическим обзорам. Задача текущего момента состоит в том, чтобы не разочаровать эти ожидания проведением большого числа ненужных, дорогостоящих, этически необоснованных биомедицинских экспериментальных и клинических исследований, которые могут затруднить, а иногда и запутать врача. На это должны обратить локальные этические комитеты, редакционные коллегии биомедицинских журналов, экспорты научных фондов, определяющие финансирование исследований.

Литература

- Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.
- Cochrane AL 1931–1971: a critical review, with particular reference to the medical profession. In: Medicines for the year 2000. London: Office of Health Economics. 1979; 1–11.
- Grimshaw J. So what has the Cochrane Collaboration ever done for us? A report card on the first 10 years. Canadian Medical Association Journal. 2004; 171 (7): 747–749. DOI: 10.1503/cmaj.1041255.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. British Medical Journal. 1996; 312 (7023): 71–72. DOI: 10.1136/bmj.312.7023.71.
- Matthews R, Chalmers I, Rothwell P, Douglas G, Altman: statistician, researcher, and driving force behind global initiatives to improve the reliability of health research. British Medical Journal. 2018; 361: k2588. DOI: 10.1136/bmj.k2588.
- Altman DG. The scandal of poor medical research. British Medical Journal. 1994; 308: 283. DOI: 10.1136/bmj.308.6924.283.
- Ioannidis J. Why Most Published Research Findings Are False. PLoS Med. 2005; 2 (8): e124. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020124.
- Chalmers I, Glasziou PP. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. The Lancet. 2009; 374: 86–89. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c3020d.
- Liberati A. An unfinished trip through uncertainties. British Medical Journal. 2004; 328: 531. DOI: 10.1136/bmj.328.7438.531.
- Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. Annals of Internal Medicine. 2011; 154: 50–55. DOI: 10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00007.
- Clarke M, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals: islands in search of continents? Journal of the American Medical Association. 1998; 280: 280–282. DOI: 10.1001/jama.280.3.280.
- Clarke M, Alderson P, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals. Journal of the American Medical Association. 2002; 287: 2799–2801. DOI: 10.1001/jama.287.21.2799.
- Cooper NJ, Jones DR, Sutton AJ. The use of systematic reviews when designing studies. Clinical Trials. 2005; 2: 260–264. DOI: 10.1191/1740774505cn090oa.
- Fergusson D, Glass KC, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? Clinical Trials. 2005; 2: 218–229, discussion 229–32. DOI: 10.1191/1740774505cn085oa.
- Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. Lancet. 2010; 376: 20–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61045-8.
- Sheth U, Simunovic N, Tornetta P 3rd, Einhorn TA, Bhandari M. Poor citation of prior evidence in hip fracture trials. Journal of Bone and Joint Surgery American. 2011; 93: 2079–2086. DOI: 10.2106/JBJS.J.01274.
- Habre C, Tramer MR, Popping DM, Elia N. Ability of a meta-analysis to prevent redundant research: systematic review of studies on pain from propofol injection. British Medical Journal. 2014; 348: g5219. DOI: 10.1136/bmj.g5219.
- Sawin VI, Robinson KA. Biased and inadequate citation of prior research in reports of cardiovascular trials is a continuing source of waste in research. Journal of Clinical Epidemiology. 2016; 69: 174–178. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2015.03.026
- Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Reports of clinical trials should begin and end with up-to-date systematic reviews of other relevant evidence: a status report. Journal of the Royal Society of Medicine. 2007; 100: 187–190. DOI: 10.1258/jrsm.100.4.187.
- Greenberg SA. How citation distortions create unfounded authority: analysis of a citation network. British Medical Journal. 2009; 339: b2680. DOI: 10.1136/bmj.b2680.
- Bastiaansen JA, de Vries YA, Munafò MR. Citation distortions in the literature on the serotonin-transporter-linked polymorphic region and amygdala activation. Biological Psychiatry. 2015; 78: e35–36. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.12.007.
- Thornley C, Watkinson A, Nicholas D, Volentine R, Jamali HR, Herman E, Allard S, Lewine KJ, Tenopir C. The role of trust and authority in the citation behavior of researchers. Information Research. 2015; 20: 677.
- Perino AC, Hoang DD, Holmes TH, Santangeli P, Heidenreich PA, Perez MV, Wang PJ, Turakhia MP. Association between success rate and citation count of studies of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: possible evidence of citation bias. Circulation, Cardiovascular and Quality Outcomes. 2014; 7: 687–692. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.000912.
- Jannot AS, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. Journal of Clinical Epidemiology. 2013; 66: 296–301. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.015.
- Fiorentino F, Vasilakis C, Treasure T. Clinical reports of pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: a citation network analysis. British Journal of Cancer. 2011; 104: 1085–1097. DOI: 10.1038/sj.bjc.6606060.
- Robinson KA. Use of prior research in the justification and interpretation of clinical trials. Johns Hopkins University, 2009.
- Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. Towards evidence-based research. British Medical Journal. 2016; 355: i5440. DOI: 10.1136/bmj.i5440.
- Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. Towards evidence-based research. Kazan Medical Journal. 2019; 100 (5): 733–739. DOI: 10.17816/KMJ2019-733.
- Evidence-based medicine: how COVID can drive positive change. Nature. 2021; 593 (7858): 168. DOI: 10.1038/d41586-021-01255-w.

References

- Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.
- Cochrane AL 1931–1971: a critical review, with particular reference to the medical profession. In: Medicines for the year 2000. London: Office of Health Economics. 1979; 1–11.
- Grimshaw J. So what has the Cochrane Collaboration ever done for us? A report card on the first 10 years. Canadian Medical Association Journal. 2004; 171 (7): 747–749. DOI: 10.1503/cmaj.1041255.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. British Medical Journal. 1996; 312 (7023): 71–72. DOI: 10.1136/bmj.312.7023.71.
- Matthews R, Chalmers I, Rothwell P, Douglas G, Altman: statistician, researcher, and driving force behind global initiatives to improve the reliability of health research. British Medical Journal. 2018; 361: k2588. DOI: 10.1136/bmj.k2588.
- Altman DG. The scandal of poor medical research. British Medical Journal. 1994; 308: 283. DOI: 10.1136/bmj.308.6924.283.
- Ioannidis J. Why Most Published Research Findings Are False. PLoS Med. 2005; 2 (8): e124. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020124
- Chalmers I, Glasziou PP. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. The Lancet, 2009; 374: 86–89. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c3020d.
- Liberati A. An unfinished trip through uncertainties. British Medical Journal. 2004; 328: 531. DOI: 10.1136/bmj.328.7438.531.
- Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled

- trials. *Annals of Internal Medicine*. 2011; 154: 50–55. DOI: 10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00007.
11. Clarke M, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals: islands in search of continents? *Journal of the American Medical Association*. 1998; 280: 280–282. DOI: 10.1001/jama.280.3.280.
 12. Clarke M, Alderson P, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 287: 2799–2801. DOI: 10.1001/jama.287.21.2799.
 13. Cooper NJ, Jones DR, Sutton AJ. The use of systematic reviews when designing studies. *Clinical Trials*. 2005; 2: 260–264. DOI: 10.1191/1740774505cn090oa.
 14. Fergusson D, Glass KC, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clinical Trials*. 2005; 2: 218–229, discussion 229–32. DOI: 10.1191/1740774505cn085oa.
 15. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet*. 2010; 376: 20–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61045-8.
 16. Sheth U, Simunovic N, Tornetta P 3rd, Einhorn TA, Bhandari M. Poor citation of prior evidence in hip fracture trials. *Journal of Bone and Joint Surgery American*. 2011; 93: 2079–2086. DOI: 10.2106/JBJS.J.01274.
 17. Habre C, Tramer MR, Popping DM, Elia N. Ability of a meta-analysis to prevent redundant research: systematic review of studies on pain from propofol injection. *British Medical Journal*. 2014; 348: g5219. DOI: 10.1136/bmj.g5219.
 18. Sawin VI, Robinson KA. Biased and inadequate citation of prior research in reports of cardiovascular trials is a continuing source of waste in research. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2016; 69: 174–178. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2015.03.026
 19. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Reports of clinical trials should begin and end with up-to-date systematic reviews of other relevant evidence: a status report. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2007; 100: 187–190. DOI: 10.1258/jrsm.100.4.187.
 20. Greenberg SA. How citation distortions create unfounded authority: analysis of a citation network. *British Medical Journal*. 2009; 339: b2680. DOI: 10.1136/bmj.b2680.
 21. Bastiaansen JA, de Vries YA, Munafo MR. Citation distortions in the literature on the serotonin-transporter-linked polymorphic region and amygdala activation. *Biological Psychiatry*. 2015; 78: e35–36. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.12.007.
 22. Thornley C, Watkinson A, Nicholas D, Volentine R, Jamali HR, Herman E, Allard S, Lewine KJ, Tenopir C. The role of trust and authority in the citation behavior of researchers. *Information Research*. 2015; 20: 677.
 23. Perino AC, Hoang DD, Holmes TH, Santangeli P, Heidenreich PA, Perez MV, Wang PJ, Turakhia MP. Association between success rate and citation count of studies of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: possible evidence of citation bias. *Circulation, Cardiovascular and Quality Outcomes*. 2014; 7: 687–692. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.000912.
 24. Jannot AS, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2013; 66: 296–301. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.015.
 25. Fiorentino F, Vasilakis C, Treasure T. Clinical reports of pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: a citation network analysis. *British Journal of Cancer*. 2011; 104: 1085–1097. DOI: 10.1038/sj.bjc.6606060.
 26. Robinson KA. Use of prior research in the justification and interpretation of clinical trials. Johns Hopkins University, 2009.
 27. Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. Towards evidence-based research. *British Medical Journal*. 2016; 355: i5440. DOI: 10.1136/bmj.i5440.
 28. Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. Towards evidence-based research. *Kazan Medical Journal*. 2019; 100 (5): 733–739. DOI: 10.17816/KMJ2019-733.
 29. Evidence-based medicine: how COVID can drive positive change. *Nature*. 2021; 593 (7858): 168. DOI: 10.1038/d41586-021-01255-w.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАННИХ ФАЗ ГЛАЗАМИ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

С. Б. Фитилёв, А. В. Возжаев, И. И. Шкрёбнева, Д. А. Ключев ✉, Л. Н. Саакова

Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

Клинические исследования ранних фаз являются важнейшим этапом разработки новых лекарственных препаратов. Основные субъекты таких исследований — здоровые добровольцы. Качество проведения и соответственно результаты исследований напрямую зависят от того, как и среди кого осуществляется отбор здоровых добровольцев, насколько добросовестно добровольцы соблюдают предъявляемые к ним требования. Сам процесс отбора здоровых добровольцев для участия в исследованиях ранних фаз может подвергаться влиянию ряда достаточно разнообразных факторов и проблем этического характера. Приобретение лучшего понимания ожиданий добровольцев, их потенциальных страхов, сдерживающих факторов и мотивов позволит обеспечить соблюдение соответствующих этических норм и, как следствие, качественное проведение исследований. В настоящей статье авторы попытались проанализировать отношение здоровых добровольцев к различным аспектам участия в клинических исследованиях, опираясь на собственный исследовательский опыт и данные доступной литературы. Материалами для анализа послужили проведенные опросы здоровых добровольцев, отдельные наблюдения и беседы исследователей с участниками. Основными переменными интереса являлись: социально-демографический портрет здорового добровольца, мотивация и барьеры к участию в исследованиях, восприятие добровольцами рисков и отношение к нежелательным явлениям, финансовые аспекты.

Ключевые слова: клинические исследования ранних фаз, здоровые добровольцы, этика, мотивация к участию, вознаграждение, восприятие риска и выгоды, нежелательные явления, «профессиональные» добровольцы

Вклад авторов: С. Б. Фитилёв — разработка концепции статьи, анализ научного материала, редактирование статьи; А. В. Возжаев — разработка концепции статьи, анализ научного материала, написание текста статьи; И. И. Шкрёбнева — сбор данных, анализ научного материала, написание текста статьи; Д. А. Ключев — обзор публикаций по теме статьи, статистические расчеты, написание текста статьи; Л. Н. Саакова — сбор данных, обзор публикаций по теме статьи.

Соблюдение этических стандартов: добровольное информированное согласие было получено от каждого участника. Анкетирование проводилось на добровольной основе.

✉ **Для корреспонденции:** Дмитрий Алексеевич Ключев
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия; dmitrijkuev070496@gmail.com

Статья поступила: 02.02.2023 **Статья принята к печати:** 23.02.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.006

EARLY PHASE CLINICAL RESEARCH AS VIEWED BY HEALTHY VOLUNTEERS

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA ✉, Saakova LN

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Early phase clinical research is an essential step in the development of novel medicinal products. Its main subjects are healthy volunteers. The research quality and outcomes directly depend on how and among whom healthy volunteers are selected and how well the volunteers follow the requirements. Selection of healthy volunteers for participation in early phase clinical research can be influenced by a number of various factors and ethical problems. Better comprehension of volunteer's expectations, potential fears, limiting factors and motives will promote adherence to respective ethical standards and, as a rule, result in qualitative research practice. In this article, authors have tried to analyze the attitude of healthy volunteers towards various aspects of participation in clinical research using own research experience and available literature data. Surveys of healthy volunteers, individual observations and interviews of researchers with participants represented data to be analyzed. Basic variables of interest included the social and demographic portrait of a healthy volunteer, motivation and barriers to research participation, perception of risks by volunteers and their attitude to adverse events, and financial aspects.

Keywords: early phase clinical research, healthy volunteers, ethics, motivation to participation, payment, perception of risks and benefits, adverse events, 'professional' volunteers

Author contribution: Fitilev SB — development of article concept, analysis of scientific data, article editing; Vozzhaev AV — development of article concept, analysis of scientific data, writing an article; Shkrebniova II — collection of data, analysis of scientific data, writing an article; Kliuev DA — review of the article-related publications, statistical calculations, writing an article; Saakova LN — collection of data, review of the article-related publications.

Compliance with ethical standards: voluntary informed consent was obtained from every participant. Questioning was conducted on a voluntary basis.

✉ **Correspondence should be addressed:** Dmitry A. Kliuev
ul. Miklukho-Maclay, 6, Moscow, 117198, Russia; dmitrijkuev070496@gmail.com

Received: 02.02.2023 **Accepted:** 23.02.2023 **Published online:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.006

Этические аспекты участия здоровых добровольцев остаются ключевой проблемой клинических исследований (КИ) ранних фаз, к решению которой стандартные подходы польза/риск не совсем применимы из-за отсутствия предполагаемого терапевтического эффекта и, следовательно, социальной пользы для субъектов, наряду с наличием потенциальных рисков различной

степени для здоровья. В этой связи необходимо отметить значительные усилия и успехи общества в области обеспечения безопасности и благополучия субъектов КИ, нашедшие отражение в нормативно-правовых документах, с которыми все опытные исследователи хорошо знакомы и которых неукоснительно придерживаются в своей ежедневной работе.

Однако субъективное отношение участников КИ к нормативным требованиям и фактическое их выполнение остается «серой» зоной, системному изучению особенностей которой пока не уделяется должного внимания, а подобные исследования являются единичными. Привычное, сложившееся в современной практике, дихотомическое деление здоровых добровольцев на «хороших» и «плохих» давно уже не соответствует духу времени и объективным реалиям и заставляет нас отнестись к рассмотрению этого вопроса более детально. Основываясь на доступных данных литературы, а также на собственном опыте работы более 15-ти лет в центре КИ ранних фаз на базе государственного лечебного учреждения, авторы попытались проанализировать и осмыслить отношение здоровых добровольцев к различным аспектам участия в КИ.

Материалами для анализа послужили периодически проводимые опросы с использованием анонимных анкет, а также отдельные наблюдения и беседы исследователей с добровольцами. Основными переменными интереса являлись: демографический и социальный портрет участника исследований I фазы, мотивация и барьеры к участию в испытании, информированность об исследовании и субъективная оценка его безопасности, отношения к нежелательным явлениям (НЯ) и готовность их «репортировать», а также финансовые аспекты участия в КИ.

МОТИВАЦИЯ К УЧАСТИЮ В КИ

Что же является главным мотивом, побуждающим людей принимать участие в КИ в качестве здоровых добровольцев? Этот вопрос уже достаточно давно подвергается изучению и анализу зарубежными исследователями. Вполне ожидаемо, что, по данным многих работ, значительная часть добровольцев принимает решение об участии из-за возможности получить денежную компенсацию, при этом, как правило, такие добровольцы оказываются людьми с низким доходом и низким уровнем образования [1, 2].

Аналогичный факт также был установлен и отечественными авторами, которые выявили, что в исследованиях биоэквивалентности среди здоровых добровольцев основным мотивирующим фактором было получение денежного вознаграждения, особенно среди мужчин [3].

Проведя более глубокий анализ, исследователи из Индии выявили достаточно широкий перечень факторов, влияющих на принятие добровольцами положительного решения об участии в КИ I фазы: возраст 29–38 лет, мужской пол, брак, проживание в городских трущобах, большая семья, низкий доход, отсутствие/низкий уровень образования и имеющийся опыт участия [4]. В другой работе, проведенной при поддержке компании Pfizer, здоровые добровольцы США, Бельгии и Сингапура при принятии решения об участии в КИ I фазы также в первую очередь опирались на размер денежного вознаграждения, при этом значимой связи ни с одним из социально-демографических факторов обнаружено не было [5].

Описанные результаты все чаще становятся предметом дискуссии специалистов об этичности рекрутинга материально неблагополучных добровольцев, ведь низкий доход или безработица могут являться причиной недостаточной оценки всех рисков со стороны добровольцев.

Справедливо отметить, что не все исследования, посвященные изучению мотивации добровольцев,

в качестве главного фактора выявили денежное вознаграждение. Так, Berg, et al. (США) у большинства участников (72%) в качестве основного мотива для участия в исследовании новых лекарств выявили альтруизм [6]. Интерес к науке и медицине, любопытство, социальные связи и доступ к бесплатной медицинской помощи зачастую рассматриваются как вторичные мотиваторы [7], большая распространенность которых выявлена среди китайских здоровых добровольцев [8]. Кроме того, более 80% участников исследования, организованного при поддержке Pfizer, дополнительно отметили в качестве значимых для принятия решения об участии следующие факторы: компетентность и дружелюбие исследователей, вклад в науку и помощь будущим пациентам [7].

Для того, чтобы составить определенный портрет здоровых добровольцев, принимающих участие в исследованиях нашего центра, было проведено анонимное анкетирование. Вопросы анкеты структурно содержали несколько блоков: социально-демографический (пол, возраст, образование, наличие работы, семейное положение, количество детей), активность участия в клинических исследованиях (стаж участия, количество исследований в год), мотивирующие факторы и барьеры при принятии решения об участии в исследовании, система выплаты вознаграждений.

В опросе приняли участие 83 человека, из них 37 — женщины и 46 — мужчины. Средний возраст составил соответственно 34,8 и 33,4 лет. 56,5% имели высшее образование; 53,0% имели постоянную работу, не имели работу вообще — 9,6%; 30,1% респондентов состояли в гражданском браке, а дети были у 80,6%. Подробно социально-демографические характеристики участников описаны в таблице.

Говоря о мотивах наших здоровых добровольцев к участию в исследованиях, основным являлось денежное вознаграждение (94,0% участников опроса). Вторичные мотивы среди респондентов распределились следующим образом: возможность принести пользу обществу — 76,8%, пройти бесплатное обследование — 64,2%, шанс дополнительного общения и расширения кругозора — 55,6%.

Полученные результаты по ряду аспектов согласуются с данными упомянутых выше работ зарубежных исследователей, т. е. мотивация наших добровольцев не сильно отличается от таковой у волонтеров из других стран.

БАРЬЕРЫ НА ПУТИ К УЧАСТИЮ В КИ

Часто здоровые добровольцы при принятии решения об участии в исследовании могут сталкиваться со значимыми для них барьерами. В целом, причины, по которым люди не хотят принимать участие в КИ, изучаются уже более 30 лет. Так, ряд «старых» работ выделили в качестве барьеров к принятию решения об участии риски для здоровья от вмешательств, побочные эффекты препаратов и бремя в виде потраченного времени [9–11].

Согласно результатам более современных исследований, риски, связанные с участием и возможными побочными эффектами исследуемого препарата, также были оценены как более значимые барьеры, превалирующие над мотивационными факторами типа «помощь будущим пациентам» [5]. Также имеются данные, что добровольцы были не готовы к более высокой сложности исследования [7, 12–14], в частности предполагающих проведение инвазивных процедур типа биопсии костного мозга и люмбальной пункции, при этом

Таблица. Общая социально-демографическая характеристика участников опроса (n = 83)

Вид данных	Показатель, единицы измерения	Значение
Демография	Мужчины,%	44,6
	Женщины,%	55,4
	Возраст, M ± SD, лет	34,01 ± 6,99
Социальный статус	Образование,%	
	– высшее	56,5
	– неоконченное высшее	24,1
	– среднее полное (11 классов)	8,4
	– среднее неполное (9 классов)	10,8
	Женат/Замужем,%	30,1
	Дети,%	
	– нет	19,4
	– 1	9,6
	– 2	10,8
– 3 и более	60,2	
Работа,%	– Имею постоянное место работы	53,0
	– Не работаю	9,6
	– Самозанятый	19,3
	– Фрилансер	18,1

только меньшинство из них согласились бы изменить свое решение при увеличении суммы вознаграждения [15].

Здоровые добровольцы были скорее готовы принять решение об участии, если среди возможных побочных эффектов были облысение, увеличение веса, умеренная боль в течение часа и рвота в течение дня. В то время как такие нежелательные явления, как шанс смерти один на миллион, небольшой шанс повреждения почек и влияние на работу сознания, наоборот, оказались значимыми барьерами к участию в исследовании. Неожиданной причиной для отказа среди китайских добровольцев стала возможность родственников и друзей узнать об участии в клиническом исследовании, а также введение препарата внутривенным путем [8].

Во время упомянутого анкетирования добровольцев нашего центра в качестве барьеров, оказывающих влияние на принятие решения об участии, были отмечены: график участия (87,7%), побочные эффекты исследуемого препарата (87,3%) и клинический центр, в котором проводится исследование (68,4%).

Особенно интересным нам показался ответ добровольцев по поводу такого барьера, как клинический центр. Можно предположить, что условия пребывания и, возможно, отношение к добровольцам довольно сильно отличается от центра к центру, раз данный фактор практически у 70% добровольцев может являться причиной отказа от участия в КИ.

ТЯЖЕСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛАЗАМИ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

По степени безопасности для здорового добровольца зачастую протоколы КИ могут принципиально отличаться друг от друга: либо это действительно введение препарата «first-in-human», исследования с эскалацией дозы, выявлением дозозимитирующей токсичности, изучение препаратов, от которых могут возникать иммуно-опосредованные нежелательные явления в достаточно отдаленные сроки (8–10 недель) [16], либо это испытания, проводимые на более поздних этапах процесса разработки лекарств, например, для оценки воздействия пищи, лекарственного взаимодействия, биоэквивалентности лекарств или биосимиляров.

Исследование Jill A. и соавт. установило, что большинство участников могут классифицировать

исследования I фазы по степеням риска (средний, высокий или чрезвычайно высокий), но большинство, тем не менее, считают, что они лично защищены от вреда [17].

Нас также интересовало, насколько характер исследования I фазы влияет на решение добровольцев принимать в нем участие. Проведенное нами анкетирование 79 человек выявило, что 88,3% опрошенных обращают внимание на характер исследования и его потенциальный вред, соответственно для 11,5% это не играет значения. Ответившие «Да», по гендерному составу разделились практически пополам (мужчины — 50,7%, женщины — 49,3%), их средний возраст составил 34,5 ± 7,1 лет. Для них в своем большинстве был характерен высокий уровень образования (высшее имели 59,4%, неоконченное высшее — 21,7%, среднее полное — 10,4%, среднее неполное (9 классов) — 8,7%) и отсутствие семьи (66,7%).

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ О ПРОВОДИМЫХ КИ — ЧТО ВЛИЯЕТ НА ВЫБОР ДОБРОВОЛЬЦА?

Не секрет, что у здоровых добровольцев есть своя социальная сеть, в которой они обмениваются информацией относительно проводимых в их регионе КИ, о характере исследуемых препаратов с точки зрения их потенциальной переносимости и нежелательных явлениях, возникших (или не возникших) у тех, кто уже принял участие в госпитализации и находится на амбулаторном наблюдении. Зачастую эта информация играет ключевую роль для принятия решения потенциальных добровольцев (в том числе и начинающих) о прохождении скрининга в соответствующем центре.

При внесении здоровых добровольцев в базу данных нашего центра в 2022 г. на стандартный вопрос об источнике информации относительно нашего учреждения и проводимом исследовании более 90% указали социальную сеть (вплоть до знакомства с выложенной в Интернет формой информированного согласия добровольцами, уже прошедшими скрининг). Остальные указали родственников, членов семьи и знакомых.

Зачастую претенденты предпочитают идти не в начале исследования, а после итогов первых госпитализаций. Так, нами был выявлен небезынтересный факт, косвенно подтверждающий данную информацию: мы

проанализировали качественный состав (относительно этих параметров) участников, прошедших процедуры скрининга в первые (около половины набора участников всего протокола) и последующие когорты одного из исследований 2022 г.

Всего прошли скрининг 39 человек, впервые обратившиеся в центр. На участие в первых двух когортах претендовали 14 человек (10 женщин и 4 мужчин, средний возраст — 31,9 лет), на участие в последующих (равноценных по количеству) двух госпитализациях — уже 21 более молодых (средний возраст — 26,8 лет) женщин (14 человек) и мужчин (7 человек). Беседа перед подписанием информированного согласия выявила, что практически все претенденты на участие «на старте» (13 из 14 человек) имели опыт участия в КИ, узнали о наборе добровольцев в исследование из социальных сетей, и в 70,9% случаев перед подписанием информированного согласия интересовались у врача-исследователя потенциальными рисками исследуемого препарата. Две участницы мотивировали свое участие тем, что, «если привлекаются женщины, значит исследование не может принести вреда», а одна участница прямо пошутила: «Какая безопасность, если на руках двое детей и ипотека?».

Во время беседы с добровольцами, претендовавшими на участие в 3 и 4 когортах, выяснилось, что в 80,9% случаев они уже были осведомлены о хорошей переносимости препарата от предыдущих участников исследования из социальных сетей, а вопрос врачу-исследователю о потенциальной опасности испытания задали лишь 47,6% человек. Все добровольцы также имели опыт участия в КИ в других центрах.

Примечателен опрос последних претендентов (4 человека) на госпитализацию в 5-ю, небольшую по численному составу когорт, впервые обратившихся в наш центр. Они осознанно приняли решение об участии, так как их мужья (две женщины с опытом участия в КИ, имеющие соответственно четыре и три ребенка) и друзья (одна женщина без опыта и один мужчина с опытом участия в КИ, оба детей не имеют) участвовали на ранних этапах этого же исследования. Только претендентку без опыта участия в КИ реально интересовали подробности процедур исследования и безопасность препарата.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ГЛАЗАМИ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

В свете изучения безопасности лекарств существует, на наш взгляд, еще одна, более существенная проблема — сообщение о любых симптомах, которые испытывают добровольцы во время исследований I фазы. Метаанализ таких исследований показал, что побочные эффекты являются обычным явлением в подобных исследованиях, примерно у двух третей здоровых добровольцев наблюдается НЯ, большинство из которых являются умеренными и/или проходят относительно быстро [18].

Фактические побочные эффекты изучаемого препарата могут быть искажены, когда здоровые добровольцы не выполняют свои обязательства перед исследованием [19, 20], не сообщая о НЯ. Так, было установлено, что почти 30% участников либо откладывали, либо полностью скрывали НЯ от персонала исследования [21]. Причины сокрытия информации о НЯ включали: добровольцы забывают/неправильно запоминают свои симптомы, имеют трудности с вербализацией изменений в организме, которые испытывают, они опасаются исключения из

исследования, если сообщат об НЯ [22, 23]. Зачастую здоровым добровольцам часто бывает трудно определить, является ли решение о прекращении их участия в целях собственной безопасности адекватной реакцией на НЯ.

Из причин занижения отчетности по НЯ ученые в первую очередь сосредоточились на участниках, намеренно подрывающих процесс клинических испытаний из-за своих корыстных финансовых мотиваций [24–26], поскольку здоровые добровольцы, регистрируясь в клинических испытаниях для получения компенсации, вряд ли сообщат о НЯ, если это может привести к досрочной выписке и лишь частичной выплате.

Опыт нашего центра также сталкивался с проблемой, когда по условиям протокола сообщение о заболевании COVID влекло за собой исключение добровольца из исследования. Этот аспект не оговаривался в информированном согласии, и, когда участники исследования узнавали, что их исключают без выплаты оставшейся доли компенсации за участие, многие открыто говорили, что сожалеют, что откровенно рассказали о перенесенном ими заболевании и, если бы в информированном согласии было прописано данное условие, они утаили бы от исследовательского центра факт заболевания либо сообщили бы о нем только на последнем визите.

Вместе с тем, отсутствие пропорциональной оплаты может побудить участников сфабриковать или преувеличить степень тяжести НЯ, чтобы досрочно покинуть исследование с полной компенсацией. Это касается как раз тех добровольцев, которые хотят участвовать сразу в нескольких исследованиях параллельно.

ДНЕВНИК ДОБРОВОЛЬЦА: ЗАПОЛНЯТЬ ИЛИ НЕ ЗАПОЛНЯТЬ?

В нашем центре во время выдачи дневника добровольца были опрошены 64 участника исследования на предмет их отношения к этому документу. По итогам опроса условно все добровольцы разделились на следующие группы.

1. Заполнять дневник не будут (5 человек).
2. Заполнять дневник скорее будут (6 человек).
3. Заполнять дневник обязательно будут (53 человека).

Двое участников из первой группы высказались о дневнике как о «стопке ненужных бумаг», трое мотивировали свой ответ тем, что НЯ по определению у них «никогда не случались и случиться не могут».

На вопрос представителям второй группы: «В каких случаях Вы все-таки сделаете запись в дневнике?» 13 человек сказали, что сообщат только о «существенных» на их взгляд событиях, а 6 респондентов дали неожиданный ответ: «Это зависит от центра клинических исследований. Бывают случаи, когда сообщение о НЯ у врача-исследователя вызывает досадную реакцию на необходимость его оформления».

Шесть человек не собирались делать письменных пометок без предварительной беседы с врачом-исследователем, а одна женщина, неоднократно участвовавшая в КИ, смеясь, предупредила: «Вы же знаете, какая я писательница, мне дневник в руки давать нельзя». Речь шла о предыдущем ее участии в одном из протоколов, когда в дневнике добровольца она оставила запись «чесется пятка». Мотив записывать все явления, которые с нею происходили, — максимально отразить всю информацию для пользы научного исследования.

Респонденты третьей группы в большинстве своем осознавали всю меру ответственности перед

достоверностью данных об изучаемом препарате (18 человек) и выполнению своих трудовых обязательств (35 человек) перед спонсором.

В этом ключе интересны результаты опроса 131 здорового добровольца из США об их опыте с НЯ, включая причины, по которым они сообщали о симптомах или не сообщали о них [27]. Интервьюеры выяснили, что у участников есть три основных обоснования их поведения при составлении отчетов об НЯ: экономические, ориентированные на здоровье и целостность данных. Результаты этого конкретного клинического испытания продемонстрировали, что поведение участников, сообщающих о результатах, более сложное, чем предполагали предыдущие портреты здоровых добровольцев. Они в большинстве случаев готовы отказаться от полной компенсации, если считают, что не сообщение о своих симптомах ставит под угрозу их собственную безопасность или достоверность исследования.

ДЕНЕЖНОЕ ВОЗНАГРАЖДЕНИЕ ЗА УЧАСТИЕ В КИ

Осуществление выплат денежных вознаграждений здоровым добровольцам за участие в КИ ранних фаз уже давно является общепринятой практикой как в нашей стране, так и за рубежом. Вопрос приемлемости размера денежной компенсации является одним из главных объектов этической экспертизы в КИ ранних фаз. Определение адекватного вознаграждения, которое позволит, с одной стороны, привлечь достаточное количество участников и будет выглядеть соразмерным выпадающей на добровольцев нагрузке, а с другой — позволит избежать излишнего влияния (давления) на принятие добровольцами решения об участии, является весьма противоречивой темой и предметом для бурных дискуссий на страницах в основном иностранных публикаций, посвященных биоэтике или клиническим исследованиям [28–30].

Следует отметить, что в нашей стране в практике этических комитетов и исследовательских центров практически отсутствует какая-либо согласованность по данному вопросу. Также отсутствуют рекомендации со стороны регулятора. Например, рекомендации по расчету суммы компенсации с учетом дизайна исследования и объема процедур, рекомендации по порядку выплат вознаграждений в случае досрочного завершения участия по разным причинам. По сути, каждый исследовательский центр производит расчет вознаграждения, исходя из собственных представлений и опыта работы с добровольцами.

Мы сталкивались с ситуациями, когда размер и порядок выплат вознаграждений существенно различался в центрах одного города даже в рамках одного и того же исследования.

Разумеется, отечественным исследователям ранних фаз КИ хорошо знакомы рекомендации Британского руководства по 1-й фазе [31], где установлено, что размер компенсации должен быть соотнесен с продолжительностью пребывания добровольца в отделении ранних фаз, количеством визитов, степенью неудобства (дискомфорта), связанного с процедурами исследования. При этом размер вознаграждения не должен зависеть от степени предполагаемого риска, связанного с участием в КИ. Однако вопрос, следуют ли все наши исследовательские центры этим рекомендациям, остается открытым.

Интересно, что в доступной литературе крайне мало данных о том, как сами добровольцы оценивают

адекватность выплат и на чем основываются их ожидания. Крайне интересным представляются данные американских авторов, которые предложили добровольцам самим определить размер вознаграждения для нескольких гипотетических исследований и обосновать свое решение. Оказалось, что помимо логистических аспектов и временной нагрузки, добровольцы указали на степень риска как один из ключевых факторов, определяющих сумму компенсации [32]. При этом мы хорошо знаем рекомендации специалистов по этике по данному вопросу — риск не должен определять размер вознаграждения.

Также практически отсутствуют публикации, где приводятся фактические данные о размерах выплат здоровым добровольцам. Одной из таких работ является публикация Fisher JA, et al., которые привели данные о выплатах здоровым добровольцам в США. Так, за одно исследование выплата составляла от 150 до 13000 долл. При этом 22,9% исследований предлагали выплату менее 2000 долл., 42,3% — от 2000 до 4000 долл., 14,7% — более 6000 долл. Медиана годового заработка среди добровольцев составила 4200 долл. [33]. Авторы сделали вывод, что вряд ли этих средств достаточно для адекватного существования, чтобы опираться на участие в КИ как на основной источник дохода.

Опыт проведенных исследований в нашем центре за последний год показывает, что добровольцы максимально могли заработать по 160000 тыс. руб., участвуя только в нашем центре и соблюдая рекомендованные временные периоды между исследованиями. Очевидно, что правомочен аналогичный американским коллегам вывод.

Однако известно, что часть добровольцев злоупотребляет участием, обращаясь (зачастую даже одновременно) в разные центры ранних фаз в стремлении зарабатывать только на КИ [34] и становясь так называемыми «профессиональными» добровольцами. Как правило, данный термин употребляется исследователями именно в негативном контексте.

«ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ» ВОЛОНТЕРСТВО

О явлении «over-volunteering» и связанных с ним рисках, как для разработчиков новых ЛП, так и для самих добровольцев, а также о способах борьбы с данным явлением мы подробно писали в предыдущей работе, также рассказывая о внедренных в нашем исследовательском центре мерах и процедурах по выявлению таких случаев [35]. К сожалению, российские исследователи ранних фаз КИ все чаще сталкиваются с «профессиональными» добровольцами и эпизодами злоупотребления участием в исследованиях как классической I фазы, так и биоэквивалентности. Наш опыт лишь подтверждает этот факт.

На вопрос «Сколько раз в течение одного года Вы в среднем принимаете участие в клинических исследованиях?» 28,1% респондентов ответили «4 и более раз» (рис. 1), что уже вызывает определенные вопросы, ведь согласно существующим рекомендациям МЗ РФ [36], которые в целом выполняются всеми разработчиками при написании протоколов КИ, период «отмывки» между КИ лекарственных препаратов должен составлять не менее трех месяцев. Другими словами, почти треть наших добровольцев злоупотребляет участием в КИ, причем чаще это делают мужчины по сравнению с женщинами (55,4% против 44,6% соответственно, $p = 0,014$).

В определенной степени «откровением» для нас явились ответы на вопрос «Каким образом Вы получаете

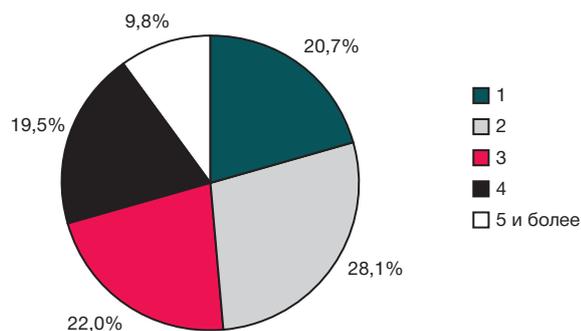


Рис. 1. Структура ответов на вопрос анкеты «Сколько раз в течение одного года Вы в среднем принимаете участие в клинических исследованиях?»

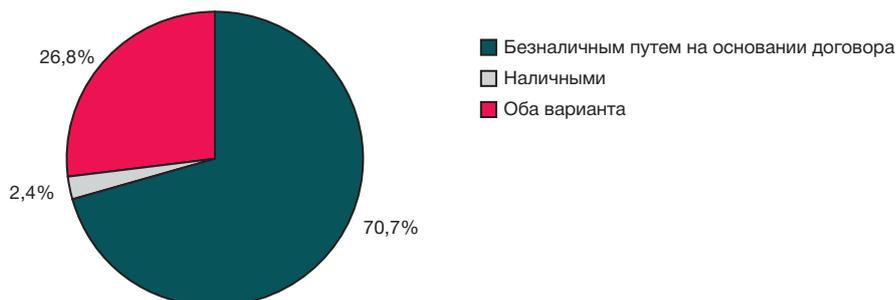


Рис. 2. Структура ответов на вопрос анкеты «Каким образом Вы получаете вознаграждение?»

вознаграждение?». Как следует из рис. 2, 29,2% добровольцев указали, что получают вознаграждение «в том числе и наличными». В этом контексте примечательна беседа с добровольцем, который, завершая свою «карьеру» по возрасту, обратился в Пенсионный фонд, чтобы отследить налоговые отчисления от получаемых им в прошлом гонораров. Он был неприятно удивлен, что в ряде случаев эти отчисления отсутствовали.

На наш взгляд, выплата вознаграждений добровольцам должна осуществляться на основании заключаемого с ними договора. Помимо необходимости соблюдения налогового законодательства, это также может противодействовать злоупотреблению добровольцами участием в КИ, наличие договорных отношений подчеркивает серьезность и важность соблюдения добровольцем всех требований и ограничений, связанных с КИ ранних фаз.

Таким образом, усилия по профилактике злоупотребления участием в КИ со стороны профессиональных добровольцев лишь на уровне одного исследовательского центра не являются достаточными для изменения ситуации в целом. Мы вынуждены по-прежнему констатировать, что единственным эффективным решением проблемы злоупотребления участием в КИ является создание единых регистров здоровых добровольцев (как минимум на региональном уровне), что активно позиционируется в ряде зарубежных нормативных документах [31, 37]. Если на данный момент отечественный регулятор и разработчики лекарственных препаратов не

готовы взять на себя инициативу по данному вопросу, то возможно это сделают ведущие (наиболее авторитетные) этические комитеты совместно с исследователями. Хотя вряд ли это найдет поддержку со стороны сообщества субъектов исследования, и это уже будет новый взгляд на проблему глазами здоровых добровольцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что сектор участия добровольцев в КИ ранних фаз в настоящее время в РФ находится в состоянии раннего становления и приобретает черты, присущие ментальным особенностям нашего населения. Тенденции к «профессионализму» сочетаются с русским «авось», а педантичное изучение деталей информированного согласия — с симпатией к врачу-исследователю и доверием (или недоверием) к системе здравоохранения в целом. Философское восприятие жизни с трудом вписывается в рамки общепринятых стандартных операционных процедур. И все это дополняется отсутствием системных принципов регулирования мотивации участников КИ.

Вывод только один: если невозможность создания новых эффективных ЛС без участия здоровых добровольцев — это аксиома, то системное изучение субъективных факторов участников КИ и методов влияния на них — это актуальная необходимость настоящего времени.

Литература

1. Itlis AS. Payments to normal healthy volunteers in phase 1 trials: avoiding undue influence while distributing fairly the burdens of research participation. *J Med Philos.* 2009; 34 (1): 68–90.
2. Stones M, McMillan J. Payment for participation in research: a pursuit for the poor? *J Med Ethics.* 2010; 36 (1): 34–36.
3. Мареев И. В., Самыкина И. А., Колокольцова М. Ю., Пименов И. Д., Тимофеев М. С., Куликов Е. С. и др. Мотивация и опыт участия здоровых добровольцев в исследованиях биоэквивалентности в России. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; 0 (1): 198–204.

4. Ranjan R, Agarwal NB, Kapur P, Marwah A, Parveen R. Factors Influencing Participation Of Healthy Volunteers In Clinical Trials: Findings From A Cross-Sectional Study In Delhi, North India. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13: 2007–2015.
5. Grady C, Bedarida G, Sinaii N, Gregorio MA, Emanuel EJ. Motivations, enrollment decisions, and socio-demographic characteristics of healthy volunteers in phase 1 research. *Clin Trials*. 2017; 14 (5): 526–536.
6. Berg SL, Winick N, Ingle AM, Adamson PC, Blaney SM. Reasons for participation in optional pharmacokinetic studies in children with cancer: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55 (1): 119–122.
7. Stunkel L, Grady C. More than the money: a review of the literature examining healthy volunteer motivations. *Contemp Clin Trials*. 2011; 32 (3): 342–352.
8. Wang Z, Chen G, Liu X, Liu C, Song Q, Wang J. The motivations, barriers, and sociodemographic characteristics of healthy Chinese volunteers in phase I research. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77 (4): 557–568.
9. Hassar M, Pocolinko R, Weintraub M, Nelson D, Thomas G, Lasagna L. Free-living volunteer's motivations and attitudes toward pharmacologic studies in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 21 (5): 515–519.
10. Cunny KA, Miller HW. Participation in clinical drug studies: motivations and barriers. *Clin Ther*. 1994; 16 (2): 273–282.
11. Novak E, Seckman CE, Stewart RD. Motivations for volunteering as research subjects. *J Clin Pharmacol New Drugs*. 1977; 17(7): 365–371.
12. Almeida L, Azevedo B, Nunes T, Vaz-da-Silva M, Soares-da-Silva P. Why healthy subjects volunteer for phase I studies and how they perceive their participation? *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63 (11): 1085–1094.
13. van Gelderen CE, Savelkoul TJ, van Dokkum W, Meulenbelt J. Motives and perception of healthy volunteers who participate in experiments. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993; 45 (1): 15–21.
14. Куликов С. Е., Деев И. А., Кобякова О. С., Звонарева О. И., Федорова О. С., Кириллова Н. А. и др. Клиническое исследование глазами пациента: мотивация, ожидания, восприятие. *Клиническая медицина*. 2016; 95 (8): 751–357.
15. Chen SC, Sinaii N, Bedarida G, Gregorio MA, Emanuel E, Grady C. Phase 1 healthy volunteer willingness to participate and enrollment preferences. *Clin Trials*. 2017; 14 (5): 537–546.
16. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (21): 2691–2697.
17. Fisher JA, McManus L, Cottingham MD, Kalbaugh JM, Wood MM, Monahan T et al. Healthy volunteers' perceptions of risk in US Phase I clinical trials: A mixed-methods study. *PLoS Med*. 2018; 15 (11): e1002698.
18. Emanuel EJ, Bedarida G, Macci K, Gabler NB, Rid A, Wendler D. Quantifying the risks of non-oncology phase I research in healthy volunteers: meta-analysis of phase I studies. *BMJ*. 2015; 350: h3271.
19. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000; 356 (9237): 1255–1259.
20. Friedman LM, Furberg CD, Demets DL, Reboussin DM, Granger CB, Moore TJ. Assessment and Reporting of Harm. In: Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB, editors. *Fundamentals of Clinical Trials*. 5th ed. New York, Dordrecht, London: Springer Cham Heidelberg, 2015; p. 255–277.
21. Hermann R, Heger-Mahn D, Mahler M, Seibert-Grafe M, Klipping C, Breithaupt-Grögler K et al. Adverse events and discomfort in studies on healthy subjects: the volunteer's perspective. A survey conducted by the German Association for Applied Human Pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997; 53 (3–4): 207–214.
22. Dresser R. Subversive subjects: rule-breaking and deception in clinical trials. *J Law Med Ethics*. 2013; 41 (4): 829–840.
23. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Assessing and Reporting Adverse Events. In: Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, editors. *Fundamentals of Clinical Trials*. New York: Springer, 2010; 215–231 p.
24. Dickert N, Emanuel E, Grady C. Paying research subjects: an analysis of current policies. *Ann Intern Med*. 2002; 136 (5): 368–373.
25. Resnik DB, McCann DJ. Deception by Research Participants. *N Engl J Med*. 2015; 373 (13): 1192–1193.
26. Devine EG, Waters ME, Putnam M, Surprise C, O'Malley K, Richambault C et al. Concealment and fabrication by experienced research subjects. *Clin Trials*. 2013; 10 (6): 935–948.
27. McManus L, Fisher JA. To report or not to report: Exploring healthy volunteers' rationales for disclosing adverse events in Phase I drug trials. *AJOB Empir Bioeth*. 2018; 9 (2): 82–90.
28. Largent EA, Emanuel EJ, Lynch HF. Filthy Lucre or Fitting Offer? Understanding Worries About Payments to Research Participants. *Am J Bioeth*. 2019; 19 (9): 1–4.
29. Gelinas L, Largent EA, Cohen IG, Kornetsky S, Bierer BE, Fernandez Lynch H. A Framework for Ethical Payment to Research Participants. *N Engl J Med*. 2018; 378 (8): 766–771.
30. Largent EA, Lynch HF. Paying Research Participants: The Outsized Influence of "Undue Influence." *IRB*. 2017; 39 (4): 1–9.
31. The Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidelines for Phase I clinical trials 2018 edition. The Association of the British Pharmaceutical Industry, 2019.
32. Czarny MJ, Kass NE, Flexner C, Carson KA, Myers RK, Fuchs EJ. Payment to healthy volunteers in clinical research: the research subject's perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 87 (3): 286–293.
33. Fisher JA, McManus L, Kalbaugh JM, Walker RL. Phase I trial compensation: How much do healthy volunteers actually earn from clinical trial enrollment? *Clin Trials*. 2021; 18 (4): 477–487.
34. Zanini GM, Marone C. A new job: research volunteer? *Swiss Med Wkly*. 2005; 135 (21–22): 315–317.
35. Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Шкрёбнёва И. И., Ключев Д. А. Проблема злоупотребления участием в клинических исследованиях ранних фаз со стороны здоровых добровольцев. *Качественная клиническая практика*. 2018; 0(2): 58–63.
36. Бондарева И. Б., Бунятян Н. Д., Жердев В. П., Колыванов Г. Б., Кондратенко С. Н., Кукес В. Г. и др. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Москва: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.
37. WHO, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies (Annex 9), WHO Technical Report Series No.996. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 2016.

References

1. Iltis AS. Payments to normal healthy volunteers in phase 1 trials: avoiding undue influence while distributing fairly the burdens of research participation. *J Med Philos*. 2009; 34 (1): 68–90.
2. Stones M, McMillan J. Payment for participation in research: a pursuit for the poor. *J Med Ethics*. 2010; 36 (1): 34–36.
3. Mareev IV, Samykina IA, Kolokol'tsova MY, Pimenov ID, Tomofeev MS, Kulikov ES, et al. Motivatsiya i opyt uchastiya zdorovykh dobrovol'tsev v issledovaniyakh bioekvivalentnosti v Rossii. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2018; (1): 198–204. Russian.
4. Ranjan R, Agarwal NB, Kapur P, Marwah A, Parveen R. Factors Influencing Participation Of Healthy Volunteers In Clinical Trials: Findings From A Cross-Sectional Study In Delhi, North India. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13: 2007–2015.
5. Grady C, Bedarida G, Sinaii N, Gregorio MA, Emanuel EJ. Motivations, enrollment decisions, and socio-demographic characteristics of healthy volunteers in phase 1 research. *Clin Trials*. 2017; 14 (5): 526–536.
6. Berg SL, Winick N, Ingle AM, Adamson PC, Blaney SM. Reasons for participation in optional pharmacokinetic studies in children

- with cancer: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55 (1): 119–122.
7. Stunkel L, Grady C. More than the money: a review of the literature examining healthy volunteer motivations. *Contemp Clin Trials*. 2011; 32 (3): 342–352.
 8. Wang Z, Chen G, Liu X, Liu C, Song Q, Wang J. The motivations, barriers, and sociodemographic characteristics of healthy Chinese volunteers in phase I research. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77 (4): 557–568.
 9. Hassar M, Pocolinko R, Weintraub M, Nelson D, Thomas G, Lasagna L. Free-living volunteer's motivations and attitudes toward pharmacologic studies in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 21 (5): 515–519.
 10. Cunny KA, Miller HW. Participation in clinical drug studies: motivations and barriers. *Clin Ther*. 1994; 16 (2): 273–282.
 11. Novak E, Seckman CE, Stewart RD. Motivations for volunteering as research subjects. *J Clin Pharmacol New Drugs*. 1977; 17 (7): 365–371.
 12. Almeida L, Azevedo B, Nunes T, Vaz-da-Silva M, Soares-da-Silva P. Why healthy subjects volunteer for phase I studies and how they perceive their participation? *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63 (11): 1085–1094.
 13. van Gelderen CE, Savelkoul TJ, van Dokkum W, Meulenbelt J. Motives and perception of healthy volunteers who participate in experiments. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993; 45 (1): 15–21.
 14. Kulikov SE, Deev IA, Kobjakova OS, Zvonareva OI, Fedorova OS, Kirillova NA, et al. Klinicheskoye issledovaniye glazami patsiyenta: motivatsiya, ozhidaniya, vospriyatiye. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 95 (8): 751–357. Russian.
 15. Chen SC, Sinaii N, Bedarida G, Gregorio MA, Emanuel E, Grady C. Phase 1 healthy volunteer willingness to participate and enrollment preferences. *Clin Trials*. 2017; 14 (5): 537–546.
 16. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (21): 2691–2697.
 17. Fisher JA, McManus L, Cottingham MD, Kalbaugh JM, Wood MM, Monahan T et al. Healthy volunteers' perceptions of risk in US Phase I clinical trials: A mixed-methods study. *PLoS Med*. 2018; 15 (11): e1002698.
 18. Emanuel EJ, Bedarida G, Macci K, Gabler NB, Rid A, Wendler D. Quantifying the risks of non-oncology phase I research in healthy volunteers: meta-analysis of phase I studies. *BMJ*. 2015; 350: h3271.
 19. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000; 356 (9237): 1255–1259.
 20. Friedman LM, Furberg CD, Demets DL, Reboussin DM, Granger CB, Moore TJ. Assessment and Reporting of Harm. In: Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB, editors. *Fundamentals of Clinical Trials*. 5th ed. New York, Dordrecht, London: Springer Cham Heidelberg, 2015; p. 255–277.
 21. Hermann R, Heger-Mahn D, Mahler M, Seibert-Grafe M, Klipping C, Breithaupt-Grögler K et al. Adverse events and discomfort in studies on healthy subjects: the volunteer's perspective. A survey conducted by the German Association for Applied Human Pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997; 53 (3–4): 207–214.
 22. Dresser R. Subversive subjects: rule-breaking and deception in clinical trials. *J Law Med Ethics*. 2013; 41 (4): 829–840.
 23. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Assessing and Reporting Adverse Events. In: Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, editors. *Fundamentals of Clinical Trials*. New York: Springer, 2010; 215–231 p.
 24. Dickert N, Emanuel E, Grady C. Paying research subjects: an analysis of current policies. *Ann Intern Med*. 2002; 136 (5): 368–373.
 25. Resnik DB, McCann DJ. Deception by Research Participants. *N Engl J Med*. 2015; 373 (13): 1192–1193.
 26. Devine EG, Waters ME, Putnam M, Surprise C, O'Malley K, Richambault C et al. Concealment and fabrication by experienced research subjects. *Clin Trials*. 2013; 10 (6): 935–948.
 27. McManus L, Fisher JA. To report or not to report: Exploring healthy volunteers' rationales for disclosing adverse events in Phase I drug trials. *AJOB Empir Bioeth*. 2018; 9 (2): 82–90.
 28. Largent EA, Emanuel EJ, Lynch HF. Filthy Lucre or Fitting Offer? Understanding Worries About Payments to Research Participants. *Am J Bioeth*. 2019; 19 (9): 1–4.
 29. Gelinis L, Largent EA, Cohen IG, Kornetsky S, Bierer BE, Fernandez Lynch H. A Framework for Ethical Payment to Research Participants. *N Engl J Med*. 2018; 378 (8): 766–771.
 30. Largent EA, Lynch HF. Paying Research Participants: The Outsized Influence of "Undue Influence." *IRB*. 2017; 39 (4): 1–9.
 31. The Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidelines for Phase I clinical trials 2018 edition. The Association of the British Pharmaceutical Industry, 2019.
 32. Czarny MJ, Kass NE, Flexner C, Carson KA, Myers RK, Fuchs EJ. Payment to healthy volunteers in clinical research: the research subject's perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 87 (3): 286–293.
 33. Fisher JA, McManus L, Kalbaugh JM, Walker RL. Phase I trial compensation: How much do healthy volunteers actually earn from clinical trial enrollment? *Clin Trials*. 2021; 18 (4): 477–487.
 34. Zanini GM, Marone C. A new job: research volunteer? *Swiss Med Wkly*. 2005; 135 (21–22): 315–317.
 35. Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA. The problem of over-volunteering in early phase clinical trials. *Good Clinical Practice*. 2018; (2): 58–63. Russian.
 36. Bondareva IB, Bunjatjan ND, Zherdev VP, Kolyvanov GB, Kondratenko SN, Kukes VG i dr. Otsenka bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv. Moskva: «Nauchnyy tsentr ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya», 2008. Russian.
 37. WHO, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies (Annex 9), WHO Technical Report Series No.996. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 2016.

ИНГИБИТОРЫ КАРБОНАГИДРАЗЫ В ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ

В. В. Страхов¹, М. К. Корсаков² ✉, В. Н. Федоров^{1,2}, В. П. Вдовиченко³, А. А. Шетнев², А. А. Попова², Н. Н. Вольхин^{1,2}¹Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия²Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Ярославль, Россия³Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты. Ее ведущий симптом и важнейшее начальное звено патогенеза заболевания — повышение внутриглазного давления (ВГД), а его снижение — это базисное понятие в терапии глаукомы. Медикаментозная терапия в настоящее время является наиболее распространенным начальным вмешательством для снижения ВГД. Основной группой фармакотерапевтических средств являются аналоги простагландинов, поскольку они наиболее эффективны и хорошо переносятся. В качестве их альтернативы выбираются бета-адреноблокаторы. Ко второму ряду средств для лечения глаукомы относятся ингибиторы карбоангидразы для системного (ацетазоламид и метазоламид) и местного (дорзоламид и бринзоламид) применения. Системные ингибиторы карбоангидразы, с одной стороны, более активны, чем несистемные препараты, а с другой — обладают многочисленными и небезопасными для человека побочными эффектами. Вследствие этого наиболее часто в терапии глаукомы используются препараты для местного применения, которые, при необходимости, комбинируются с бета-адреноблокаторами или альфа-адреномиметиками.

Ключевые слова: глаукома, внутриглазное давление, ингибиторы карбоангидразы

Вклад авторов: В. В. Страхов — разработка концепции и дизайна, редактирование статьи; М. К. Корсаков — ответственность за надлежащее изложение вопросов, связанное с достоверностью данных и целостностью всех частей; В. Н. Федоров — разработка концепции и дизайна, редактирование статьи, ответственность за надлежащее изложение вопросов, связанное с достоверностью данных и целостностью всех частей; В. П. Вдовиченко — сбор, анализ и интерпретация материала, первичное написание; А. А. Шетнев — написание, языковое оформление текста, соответствие научной терминологии; А. А. Попова — оформление списка литературы по порядку упоминания источников в тексте; Н. Н. Вольхин — соблюдение требований оформления статьи для публикации.

✉ **Для корреспонденции:** Михаил Константинович Корсаков
ул. Технопарковая, д. 11/2, г. Ярославль, 150030, Россия; mkkors@mail.ru

Статья поступила: 16.01.2023 **Статья принята к печати:** 21.02.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.001

CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF GLAUCOMA

Strakhov VV¹, Korsakov MK² ✉, Fedorov VN^{1,2}, Vdovichenko VP³, Shetnev AA², Popova AA², Volkhin NN^{1,2}¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia²Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia³Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness. Its leading symptom and the most important initial link of the disease pathogenesis is represented by an increase of intraocular pressure (IOP). Decrease of IOP is a basic notion in the therapy of glaucoma. Drug-induced therapy is currently the most widely spread initial intervention to decrease IOP. Prostaglandin analogues are referred to the basic group of pharmacotherapeutic agents, because they are the most effective and well tolerated. Beta-blocking agents are selected as an alternative. Other medicinal products to treat glaucoma include inhibitors of carbonic anhydrase for systemic (acetazolamide and methazolamide) and local (dorzolamide and brinzolamide) use. Systemic inhibitors of carbonic anhydrase are, on the one hand, more active than non-systemic medicinal preparations, and, on the other hand, have numerous side effects which are not safe for humans. Thus, medicinal preparations for local use are most frequently applied in the therapy of glaucoma. If necessary, they are combined with beta-blocking agents or alpha-adrenergic agonists.

Keywords: glaucoma, intraocular pressure, carbonic anhydrase inhibitors

Author contribution: Strakhov VV — concept and design development, article editing; Korsakov MK — responsibility for proper presentation of issues related to data validity and integrity of all parts; Fedorov VN — concept and design development, article editing, responsibility for proper presentation of issues related to data validity and integrity of all parts; Vdovichenko VP — data collection, analysis and interpretation, primary writing; Shetnev AA — writing, language design of the text, compliance with scientific terms; Popova AA — drawing up the list of references by the order of references in the text; Volkhin NN — compliance with requirements to design of the article intended for publication.

✉ **Correspondence should be addressed:** Mikhail K. Korsakov
ul. Technoparkovaya, 11/2, Yaroslavl, 150030, Russia; mkkors@mail.ru

Received: 16.01.2023 **Accepted:** 21.02.2023 **Published online:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.001

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты [1] и объединяет большую группу заболеваний глаза (около 60), имеющих следующие особенности: внутриглазное давление (ВГД) постоянно или периодически превышает толерантный (индивидуально переносимый) уровень; развивается характерное поражение головки зрительного нерва и ганглионарных клеток сетчатки (глаукомная

оптическая нейропатия — ГОН); возникают характерные для глаукомы нарушения зрительных функций.

По данным Всемирной организации здравоохранения, число глаукомных больных в мире колеблется от 60,5 до 105 млн. человек, при этом прогнозируется увеличение числа заболевших еще на 10 млн. в течение ближайших 10 лет. В России выявлено более 1 млн.

пациентов с глаукомой, однако предполагается, что истинное число заболевших вдвое больше [Клинические рекомендации — Глаукома первичная открытоугольная — 2020 (16.02.2021) — Утверждены Минздравом РФ — литер: 22, 98].

Ведущий симптом глаукомы и важнейшее начальное звено патогенеза заболевания — повышение внутриглазного давления (ВГД). В последнее время все большее распространение получает понятие «толерантное ВГД». Под этим термином понимают диапазон ВГД, безопасный для конкретного человека. Тolerантное ВГД не только подвержено индивидуальным колебаниям, но также изменяется в течение жизни и под влиянием некоторых общих и глазных заболеваний. В связи с этим индивидуальная величина толерантного давления может быть существенно ниже верхней границы статистически нормального ВГД.

Снижение внутриглазного давления (ВГД) — это базисное понятие в терапии глаукомы. При открытоугольной форме заболевания — это основа терапии, при закрытоугольной — часть комплексного лечения, предусматривающего оперативное вмешательство [2–4].

Медикаментозная терапия в настоящее время является наиболее распространенным начальным вмешательством для снижения ВГД [2–4]. Основной группой фармакотерапевтических средств являются аналоги простагландинов, поскольку они наиболее эффективны (снижение ВГД на 25–33%) и хорошо переносятся, и их нужно закапывать в глаз только один раз в день [2, 3, 5–8]. В качестве альтернативы (при непереносимости или иных препятствиях для назначения препаратов простагландинов) выбираются офтальмологические формы бета-адреноблокаторов [2, 3, 8, 9]. Они обеспечивают снижение ВГД на 20–25% [2]. Ко второму ряду средств для лечения глаукомы относятся ингибиторы карбоангидразы для системного (пероральные) и местного применения (снижают ВГД на 20–30%), а также альфа2-адренергические агонисты, парасимпатомиметики, ингибиторы ро-киназы [2, 3, 10, 11].

Офтальмологические препараты ингибиторов карбоангидразы представлены дорзолаамидом (2% глазные капли, а также комбинированный препарат с 0,5% тимололом) и бринзолаамидом (1% глазная суспензия, а также комбинированный препарат с 0,2% бримонидином) [4]. Эти препараты снижают ВГД на 15–20% [2]. Пероральные (системные) ингибиторы карбоангидразы более активны и представлены ацетазолаамидом (таблетки по 125 и 250 мг; таблетки пролонгированного действия по 500 мг) и метазолаамидом (таблетки по 25 и 50 мг). Ацетазолаамид применяют также и при остром приступе глаукомы [4].

В настоящее время выделяют два поколения препаратов из группы ингибиторов карбоангидразы. К ингибиторам карбоангидразы I поколения относят ацетазолаамид и метазолаамид, а ко второму поколению — несистемные дорзолаамид и бринзолаамид.

Сравнительная эффективность и переносимость ингибиторов карбоангидразы I и II поколений при глаукоме рассмотрена в ряде исследований [12–14].

Рассматривая вопрос эффективности препаратов, следует отметить более активное влияние ацетазолааида на контроль ВГД, чем у дорзолааида. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 40 человек в

двух академических центрах [12] ацетазолаамид снизил ВГД в среднем на 19% ($P < 0,001$), а дорзолаамид — на 13% ($P < 0,001$). Этот результат был подтвержден в двойном слепом, рандомизированном, многоцентровом, параллельном групповом исследовании, с участием 215 пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией. Дорзолаамид (2% раствор три раза в день) или ацетазолаамид (250 мг 4 раза в день) добавляли в течение 12 недель к 0,5% офтальмологическому гелю тимолола малеата [13]. Контроль ВГД был статистически лучше (при $P = 0,009$) в группе ацетазолааида ($0,1 \pm 0,42$ мм рт. ст.), чем дорзолааида ($1,9 \pm 0,43$ мм рт. ст.).

В ходе более раннего исследования у 105 пациентов, где ацетазолаамид и дорзолаамид тоже рандомизированно добавлялись в течение 12 недель при лечении глаукомы к тимололу [14], были получены схожие результаты: среднее ВГД было немного ниже (примерно на 1 мм рт. ст.) при приеме ацетазолааида снижалось примерно на 1 мм рт. ст. более активно, чем на фоне применения дорзолааида [14].

Также ацетазолаамид более активно по сравнению с дорзолаамидом уменьшает образование внутриглазной жидкости: на 30% первый и 17% второй соответственно. Разница между действием ацетазолааида и дорзолааида была статистически значимой ($P < 0,001$). Когда к дорзолаамиду добавляли ацетазолаамид, образование внутриглазной жидкости дополнительно снижалось на 16% ($P < 0,001$). Когда к ацетазолаамиду добавляли дорзолаамид, дополнительного снижения тока не наблюдалось ($P = 0,73$) [12]. Однако во всех трех исследованиях дорзолаамид показал достоверно лучшую переносимость пациентами, чем ацетазолаамид [13, 14].

Ацетазолаамид имел статистически большее количество системных нежелательных явлений, чем дорзолаамид (дорзолаамид 26%, ацетазолаамид 53%, $p < 0,001$) и случаев прекращения лечения из-за побочных эффектов (дорзолаамид 2–8%, ацетазолаамид 24–25%, $p = 0,007$) [13, 14]. Причем распространенность системных побочных реакций в группе дорзолааида снизилась на 50% к 12 неделе, но осталась неизменной в группе ацетазолааида ($p < 0,001$) [14]. Данные исследования показали более высокую частоту побочных явлений ингибитора карбоангидразы I поколения ацетазолааида и более частое прекращение его приема пациентами по сравнению с дорзолаамидом [13, 14].

Таким образом, с точки зрения безопасности для человека препараты II поколения имеют явные преимущества в клинике, так как в значительно меньшей степени вызывают побочные эффекты [4]. Обычные побочные эффекты системных ингибиторов карбоангидразы включают в себя парестезии (стопы, кисти), дискомфорт в желудке, гипокалиемию, почечные камни, аллергические реакции. У ацетазолааида дискомфорт в желудке и парестезии встречаются чаще, чем у метазолааида [4]. У ацетазолааида зарегистрированы и очень редкие, но иногда тяжелые, побочные эффекты: острая почечная недостаточность, паралитический илеус, тромбоцитопения, близорукость в высокогорье, синдром Стивена–Джонсона [15–19]. При применении дорзолааида (чаще) и бринзолааида (реже) возможно жжение и пощипывание в глазу и системный побочный эффект — металлический вкус во рту [4].

К настоящему времени сложилась практика терапевтического применения ингибиторов карбоангидразы II поколения для повышения эффективности препаратов простагландинов или бета-адреноблокаторов. Кроме

ингибиторов карбоангидразы II для этой цели достаточно часто используются α_2 -адреномиметики.

Обширный метаанализ (26 испытаний с участием 5583 пациентов) был проведен для оценки эффективности и безопасности бринзоламида и дорзоламида в качестве дополнения к аналогам простагландина или бета-адреноблокаторам при лечении пациентов с глаукомой или глазной гипертензией, которые не могут адекватно контролировать ВГД при монотерапии [20]. Было показано, что бринзоламид и тимолол существенно не различались по снижению ВГД в качестве дополнения к простагландинам, а при сравнении с дорзоламидом была выявлена равная эффективность приема.

По сравнению с бримонидином (два раза в день), бринзоламид вызывал более значительное снижение ВГД в утренние часы ($P < 0,0001$), но не в остальное время суток, когда его эффективность была аналогична бримонидину (два раза в день). Когда бримонидин применялся трижды в день, то давал больший эффект, чем трехкратный прием бринзоламида ($P = 0,02$). Исследование показало, что бринзоламид, дорзоламид и тимолол в целом одинаково безопасны и не вызывают серьезных побочных эффектов.

Был сделан вывод, что бринзоламид в качестве дополнения к простагландинам или бета-адреноблокаторам эффективно снижал ВГД у пациентов с рефрактерной глаукомой или глазной гипертензией, не вызывая при этом существенных побочных реакций [20].

В двух исследованиях сравнивалась эффективность дополнительной терапии α_2 -адреномиметиком или ингибитором карбоангидразы II в сочетании с препаратами простагландинов [21].

В двойном слепом трехмесячном рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании с параллельными группами принимали участие 163 пациента с первичной открытоугольной глаукомой, эксфолиативной глаукомой или глазной гипертензией с ВГД, получающие травопрост 0,004%. Пациенты были рандомизированы для получения дополнительной терапии бримонидином 0,15% два раза в день ($N = 79$) или бринзоламидом 1% два раза в день ($N = 84$). Через три месяца комбинированной терапии в группе травопрост+бримонидин среднее дневное ВГД достоверно снизилось с $21,7 \pm 0,33$ мм рт. ст. до $19,6 \pm 0,41$ мм рт. ст., в группе травопрост + бринзоламид — с $21,1 \pm 0,29$ мм рт. ст. до $18,4 \pm 0,33$ мм рт. ст. Снижение ВГД в обеих группах носило достоверный характер. Причем достоверной была и межгрупповая разница в пользу бринзоламида ($P = 0,035$).

Авторы делают вывод, что комбинация травопроста и бринзоламида была терапевтически более эффективной в отношении снижения ВГД, чем комбинация травопроста и бримонидина [21].

Слепое одноцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование с параллельными группами при участии 120 пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией было посвящено сравнительной эффективности бримонидина, дорзоламида и бринзоламида в снижении ВГД при использовании в качестве дополнительной терапии к аналогу простагландина [22].

Из препаратов простагландина использовались биматопрост, латанопрост или травопрост, назначаемые один раз в день. Пациенты были рандомизированы только в случае назначения дополнительной терапии:

0,15% бримонидина тартрата ($n = 41$), 2% дорзоламида гидрохлорида ($n = 40$) или 1% бринзоламида ($n = 39$), которые назначались в течение 4 месяцев трижды в день.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее значение ВГД в каждый час на исходном уровне после лечения простагландинами было сопоставимо во всех группах лечения. После начала дополнительной терапии среднее ВГД было достоверно снижено во всех исследуемых группах пациентов, однако в данном исследовании среднее изменение от исходного уровня ВГД было больше в группе бримонидина, чем в группе дорзоламида или группе бринзоламида ($P < 0,001$). Эффективность дорзоламида и бринзоламида была практически схожа [22].

В том случае, когда сравнивалось влияние на ВГД бринзоламида и тимолола на терапевтическую эффективность латанопроста (проспективное рандомизированное исследование с участием 32 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, глаукомой нормального давления или с глазной гипертензией), через 12 недель и бринзоламид, и тимолол равно эффективно снижали ВГД в среднем на 2,0 мм рт. ст. ($P < 0,01$). Безопасность препаратов для пациентов также была сходной [23].

В другом проспективном открытом и перекрестном клиническом исследовании (26 пациентов с глаукомой или глазной гипертензией) длительностью 8 недель также было получено достоверное усиление терапевтической эффективности латанопроста дополнительным приемом 1% бринзоламида (3 раза в день) либо 0,5% гелеобразующего раствора тимолола (1 раз каждое утро). Однако только дополнительное лечение бринзоламидом значимо снижало ВГД в течение ночного периода [24].

Одним из направлений использования ингибиторов карбоангидразы II поколения является их применение вместе с β -адреноблокаторами и чаще всего с тимололом. В данном случае указывается на равную терапевтическую эффективность бринзоламида и дорзоламида [25]. Причем бринзоламид 1% был одинаково эффективен в режимах назначения дважды и трижды в день, давая среднесуточное снижение ВГД, по сравнению с исходным уровнем, в диапазоне 13,2–21,8% [25]. Таким образом, при дозировке дважды в день он является одним из наименее дорогостоящих дополнений к терапии бета-блокаторами при глаукоме и обычно связан с меньшими прямыми медицинскими затратами, чем дорзоламид [25].

Еще одно исследование касается сравнительной стоимости лечения бринзоламидом и дорзоламидом во Франции, Италии, Португалии и Испании у пациентов с глазной гипертензией или первичной открытоугольной глаукомой [26]. Были получены следующие результаты: в качестве монотерапии бринзоламид два раза или три раза в день оказался столь же эффективным, как дорзоламид три раза в день. Бринзоламид два раза в день плюс тимолол был также эффективен, как комбинация дорзоламида и тимолола два раза в день. А прямые медицинские расходы для пациентов, получавших бринзоламид, были ниже по отношению к пациентам, получавшим дорзоламид. Авторами был сделан вывод, что бринзоламид является более экономичной альтернативой дорзоламиду [26].

В ходе 12-месячного двойного слепого рандомизированного мультицентрового с параллельными группами исследования (34 учреждения и 523 пациента с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией) проводилось сравнение по профилю безопасности и эффективности 2% раствора дорзоламида (трехкратном применении в сутки) с 0,5% малеатом тимолола и 0,5% гидрохлоридом бетаксолола, вводимых два раза в день [27]. Также оценивали эффект от добавления дорзоламида к схеме лечения пациентов с неадекватной глазной гипотензивной эффективностью от этих двух бета-адреноблокаторов, а также эффект от добавления тимолола к схеме лечения пациентов, получавших дорзоламид.

В ходе исследования были получены следующие результаты: через год средний процент снижения ВГД от 2% дорзоламида, 0,5% тимолола и 0,5% бетаксолола составлял примерно 23%, 25% и 21% соответственно. Авторы сделали вывод, что эффективность в снижении ВГД в течение курса лечения до года при назначении 2% дорзоламида три раза в день, сравнима с эффективностью 0,5% бетаксолола, принимаемого два раза в день [27].

Рандомизированное открытое исследование с двумя параллельными группами было проведено в пяти центрах в Греции с целью сравнения снижения ВГД при добавлении дорзоламида к тимололу [28]. В исследование было включено 148 пациентов с неадекватно контролируемой открытоугольной или псевдоэкссфолиативной глаукомой или глазной гипертензией, в результате был показан аддитивный эффект снижения суточного ВГД от дорзоламида у пациентов, получавших тимолол. Через три месяца наблюдалось снижение суточного ВГД на 20% для группы дорзоламид плюс тимолол. Оценка по методу наименьших квадратов среднего суточного снижения внутриглазного давления через три месяца составила $-4,44$ мм рт. ст. ($P < 0,001$) [28].

Аналогичные результаты были получены в исследовании с участием 17 пациентов — тимолол плюс дорзоламид два раза в день. После трех месяцев лечения снижение ВГД наблюдалось на 15,6% [29].

Проводилось ретроспективное изучение влияния дорзоламида и бринзоламида на зрительную функцию (в первую очередь на поле зрения) при открытоугольной глаукоме и глазной гипертензии [30]. Исследование European Glaucoma Prevention Study, в котором дорзоламид сравнивался с плацебо, не выявило значительного защитного эффекта препарата в отношении возникновения глаукомы у пациентов с глазной гипертензией. В двух других долгосрочных исследованиях сообщалось о превосходстве добавления дорзоламида над монотерапией тимололом и превосходстве комбинации дорзоламида и тимолола над бринзоламидом и тимололом с точки зрения улучшения глазного кровотока (ретробульбарная цветная доплерография — параметры CDI), а также с точки зрения сохранения поля зрения у больных глаукомой давностью от 4 до 5 лет [30].

Для лечения открытоугольной глаукомы в последние годы важную роль приобрели фиксированные комбинации различных веществ, снижающих ВГД. Использование фиксированных комбинаций снижает количество ежедневных инстилляций, что повышает комплаентность лечения и при этом снижает воздействие консервантов на глаз [31]. Все имеющиеся публикации, касающиеся фиксированных комбинаций дорзоламида или бринзоламида (обычно они представлены на

фармацевтическом рынке препаратами в комбинации с бета-адреноблокатором тимололом), можно условно разбить на следующие категории: 1) исследования эффективности и побочных эффектов фиксированной комбинации в сравнении с монотерапией отдельными компонентами; 2) сравнение эффективности и побочных эффектов комбинации дорзоламид+тимолол и комбинации бринзоламид+тимолол; 3) сравнение комбинации дорзоламид+тимолол с представителями других групп (бримонидин+тимолол или латанопрост).

Совершенно предсказуемо комбинации дорзоламид/тимолол и бримонидин/тимолол были эффективнее, чем монотерапия отдельными компонентами этих комбинаций [32–37]. При этом эффективность в снижении ВГД обеих комбинаций была одинакова [31, 38]. Переносимость комбинации тимолола с бринзоламидом была лучше, чем с дорзоламидом из-за меньшего раздражающего действия на глаз бринзоламида [31, 38].

Эффективность и переносимость пациентами комбинаций дорзоламид/тимолол и бримонидин/тимолол примерно одинаковы, что косвенно свидетельствует о практически равной клинической эффективности ингибиторов карбоангидразы и альфа2-адренергических агонистов [39]. Эффективность в снижении ВГД комбинации дорзоламид/тимолол была, в целом, эквивалентна монотерапии латанопростом [40], но при этом латанопрост лучше переносился пациентами. Это исследование подтверждает обоснованность клинических рекомендаций, рекомендуемых при глаукоме препараты простагландинов в качестве препаратов выбора [2, 3]. Обращено внимание также на фармацевтические особенности комбинаций — сравнивались фиксированные комбинации дорзоламид/тимолол с консервантом (DTFC) и DTFC без консервантов (PF) [41]. Обнаружено, что PF DTFC эквивалентна по эффективности DTFC и за счет улучшения переносимости и приверженности имеет преимущества у пациентов с глаукомой, страдающих заболеванием глазной поверхности [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы карбоангидразы при лечении глаукомы отличаются достаточно высокой клинической эффективностью в снижении ВГД и (особенно, ИКА II поколения — бринзоламид и дорзоламид) малым риском серьезных побочных эффектов. Они являются альтернативными средствами при невозможности применения препаратов выбора — офтальмологических препаратов группы простагландинов или бета-адреноблокаторов. При недостаточной эффективности монотерапии глаукомы бета-адреноблокаторами рационально применение фиксированных комбинаций бринзоламида или дорзоламида с тимололом. Бринзоламид, при этом, предпочтительнее дорзоламида из-за меньшего риска раздражающего действия на глаз и фармакоэкономических преимуществ.

Работа подготовлена в рамках государственного задания Министерства просвещения РФ на НИР «Разработка инновационного лекарственного средства для лечения открытоугольной глаукомы путем селективного ингибирования карбоангидразы II» (073–00109–22–02).

Работа выполнена в содружестве с научным отделом института фармации Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль.

Литература

1. Tham YC, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2081–2090.
2. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern 2020 (American Academy of Ophthalmology). Available from URL: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/primary-open-angle-glaucoma-ppp>
3. NICE guideline [NG81] Published: 01 November 2017. Available from URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/chapter/Recommendations#treatment>
4. Brunton L Laurence. Goodmann & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Laurence L. Bruce A Chabner, Randa Hilal-Dandan, Björn C Knollmann. 13th Ed, N. Y.: McGraw-Hill. 2018; 451, 1262 p.
5. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 1295–1304.
6. Whitson JT. Glaucoma: A review of adjunctive therapy and new management strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8: 3237–3249.
7. McKinnon SJ, Goldberg LD, Peeples P, et al. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. *Am J Manag Care*. 2008;14: 20–27.
8. Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: A systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016; 123: 129–140.
9. Boland MV, Ervin AM, Friedman DS, et al. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 271–279.
10. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1177–1185.
11. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116: 1243–1249.
12. Maus TL, Larsson LI, McLaren JW, Brubaker RF. Comparison of dorzolamide and acetazolamide as suppressors of aqueous humor flow in humans. *Arch Ophthalmol*. 1997 Jan; 115 (1): 45–9.
13. Stewart W, Halper L, Johnson-Pratt L, Polis A, Hartenbaum D. Tolerability and efficacy of dorzolamide versus acetazolamide added to timolol. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002 Jun; 18(3): 211–20.
14. Hutzelmann JE, Polis AB, Michael AJ, Adamsons IA. A comparison of the efficacy and tolerability of dorzolamide and acetazolamide as adjunctive therapy to timolol. Oral to Topical CAI Study Group. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998 Dec; 76(6): 717–22.
15. Epelde Gonzalo F, Llibre Bombardó J, Martínez Pérez J. Acetazolamide induced acute renal failure without evidence of renal obstruction. *An Med Interna*. 1998 Aug; 15 (8): 451.
16. Kodjikian L, Durand B, Burillon C, Rouberol F, Grange JD, Renaudier P. Acetazolamide-induced thrombocytopenia. *Arch Ophthalmol*. 2004 Oct; 122 (10): 1543–4.
17. Szawarski P, Hall-Thompson B. Acetazolamide-induced myopia at altitude. *Wilderness Environ Med*. 2009 Fall; 20 (3): 300–1.
18. Batke M, Cappell MS. Adynamic ileus and acute colonic pseudo-obstruction. *Med Clin North Am*. 2008 May; 92 (3): 649–70.
19. Her Y, Kil MS, Park JH, Kim CW, Kim SS. Stevens-Johnson syndrome induced by acetazolamide. *J Dermatol*. 2011 Mar; 38 (3): 272–5.
20. Yuanzhi Liu, Junyi Zhao, Xiaoyan Zhong, Qiming Wei, Yilan Huang. Efficacy and Safety of Brinzolamide as Add-On to Prostaglandin Analogues or β -Blocker for Glaucoma and Ocular Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2019 Jun 25; 10: 679.
21. Feldman RM, Tanna AP, Gross RL, Chuang AZ, Baker L, Reynolds A, Prager TC, Additivity Study Group. Comparison of the ocular hypotensive efficacy of adjunctive brimonidine 0.15% or brinzolamide 1% in combination with travoprost 0.004%. *Ophthalmology*. 2007 Jul; 114 (7): 1248–54.
22. Bournias T, Lai J. Brimonidine tartrate 0.15%, dorzolamide hydrochloride 2%, and brinzolamide 1% compared as adjunctive therapy to prostaglandin analogs// *Ophthalmology*. 2009 Sep; 116 (9): 1719–24.
23. Katsuya Miura, Kunio Ito, Chikahiro Okawa, Kota Sugimoto, Koichi Matsunaga, Yukitaka Uji. Comparison of ocular hypotensive effect and safety of brinzolamide and timolol added to latanoprost. *J Glaucoma*. Apr-May 2008; 17 (3): 233–7.
24. Liu JH, Medeiros FA, Slight JR, Weinreb RN. Comparing diurnal and nocturnal effects of brinzolamide and timolol on intraocular pressure in patients receiving latanoprost monotherapy. *Ophthalmology*. 2009 Mar; 116 (3): 449–54.
25. Cvetkovic R, Perry C. Brinzolamide: a review of its use in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 2003; 20 (12): 919–47.
26. Rouland JF, Le Pen C, Gouveia Pinto C, Berto P, Berdeaux G. Cost-minimisation study of dorzolamide versus brinzolamide in the treatment of ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: in four European countries. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21 (3): 201–13.
27. Strahman E, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. International Dorzolamide Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1995 Aug; 113(8): 1009–16.
28. Petounis A, Mylopoulos N, Kandarakis A, Andreanos D, Dimitrakoulias N. Comparison of the additive intraocular pressure-lowering effect of latanoprost and dorzolamide when added to timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized, open-label, multicenter study in Greece. *J Glaucoma*. 2001 Aug; 10 (4): 316–24.
29. Polo V, Larrosa JM, Gomez ML, Pablo L, Honrubia FM. Latanoprost versus combined therapy with timolol plus dorzolamide: IOP-lowering effect in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001 Feb; 79 (1): 6–9.
30. Gugleta K. Topical carbonic anhydrase inhibitors and visual function in glaucoma and ocular hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2010.
31. Holló G, Bozkurt B, Irkec M. Brinzolamide/timolol fixed combination: a new ocular suspension for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Aug; 10 (12): 2015–24.
32. Frampton JE, Perry CM. Topical dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution: a review of its use in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 2006; 23 (12): 977–95.
33. Katz G, Dubiner H, Samples J, Vold S, Sall K. Three-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2%. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Jun; 131 (6): 724–30.
34. Realini T, Nguyen QH, Katz G, Dubiner H. Fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% vs monotherapy with brinzolamide or brimonidine in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: results of a pooled analysis of two phase 3 studies. *Eye (Lond)*. 2013 Jul; 27 (7): 841–7.
35. Quang H, Nguyen, Matthew G. McMeney, Tony Realini, Jess T. Whitson, Stephen M. Goode. Phase 3 Randomized 3-Month Trial with an Ongoing 3-Month Safety Extension of Fixed-Combination Brinzolamide 1%/Brimonidine 0.2%. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013 Apr; 29 (3): 290–297.
36. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*. 1999 Dec; 106 (12 Suppl): 10–6.
37. Ormrod D, McClellan K. Topical dorzolamide 2%/timolol 0.5%: a review of its use in the treatment of open-angle glaucoma. *Drugs Aging*. 2000 Dec; 17 (6): 477–96.
38. Manni G, Denis Ph, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volksone L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. Apr-May 2009; 18 (4): 293–300.

39. Hatanaka M, Grigera DE, Barbosa WL, Jordao M, Susanna R Jr. An eight-week, multicentric, randomized, interventional, open-label, phase 4, parallel comparison of the efficacy and tolerability of the fixed combination of timolol maleate 0.5%/brimonidine tartrate 0.2% versus fixed combination of timolol maleate 0.5%/dorzolamide 2% in patients with elevated intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2008 Dec; 17 (8): 674–9.
40. Remo Susanna Jr, Wang-Pui Sheu, Latin American Glaucoma Society. Comparison of latanoprost with fixed-combination dorzolamide and timolol in adult patients with elevated intraocular pressure: an eight-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study in Latin America. *Clin Ther*. 2004 May; 26 (5): 755–68.
41. Konstas AG, Schmetterer L, Katsanos A, Hutnik CM, Holló G, Quaranta L, Teus M, Uusitalo H, Pfeiffer N, Katz G. Dorzolamide/Timolol Fixed Combination: Learning from the Past and Looking Toward the Future. *Adv Ther*. 2021 Jan; 38 (1): 24–51.

References

1. Tham YC, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014, 121: 2081–2090.
2. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern 2020 (American Academy of Ophthalmology). Available from URL: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/primary-open-angle-glaucoma-ppp>
3. NICE guideline [NG81] Published: 01 November 2017. Available from URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/chapter/Recommendations#treatment>
4. Brunton L Laurence. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Laurence L. Bruce A Chabner, Randa Hilal-Dandan, Björn C Knollmann. 13th Ed, N. Y.: McGraw-Hill. 2018; 451, 1262 p.
5. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 1295–1304.
6. Whitson JT. Glaucoma: A review of adjunctive therapy and new management strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8: 3237–3249.
7. McKinnon SJ, Goldberg LD, Peeples P, et al. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. *Am J Manag Care*. 2008;14: 20–27.
8. Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: A systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016; 123: 129–140.
9. Boland MV, Ervin AM, Friedman DS, et al. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 271–279.
10. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1177–1185.
11. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116: 1243–1249.
12. Maus TL, Larsson LI, McLaren JW, Brubaker RF. Comparison of dorzolamide and acetazolamide as suppressors of aqueous humor flow in humans. *Arch Ophthalmol*. 1997 Jan; 115 (1): 45–9.
13. Stewart W, Halper L, Johnson-Pratt L, Polis A, Hartenbaum D. Tolerability and efficacy of dorzolamide versus acetazolamide added to timolol. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002 Jun; 18(3): 211–20.
14. Hutzelmann JE, Polis AB, Michael AJ, Adamsons IA. A comparison of the efficacy and tolerability of dorzolamide and acetazolamide as adjunctive therapy to timolol. *Oral to Topical CAI Study Group*. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998 Dec; 76(6): 717–22.
15. Epelde Gonzalo F, Llibre Bombardó J, Martínez Pérez J. Acetazolamide induced acute renal failure without evidence of renal obstruction. *An Med Interna*. 1998 Aug; 15 (8): 451.
16. Kodjikian L, Durand B, Burillon C, Rouberol F, Grange JD, Renaudier P. Acetazolamide-induced thrombocytopenia. *Arch Ophthalmol*. 2004 Oct; 122 (10): 1543–4.
17. Szawarski P, Hall-Thompson B. Acetazolamide-induced myopia at altitude. *Wilderness Environ Med*. 2009 Fall; 20 (3): 300–1.
18. Batke M, Cappell MS. Adynamic ileus and acute colonic pseudo-obstruction. *Med Clin North Am*. 2008 May; 92 (3): 649–70.
19. Her Y, Kil MS, Park JH, Kim CW, Kim SS. Stevens-Johnson syndrome induced by acetazolamide. *J Dermatol*. 2011 Mar; 38 (3): 272–5.
20. Yuanzhi Liu, Junyi Zhao, Xiaoyan Zhong, Qiming Wei, Yilan Huang. Efficacy and Safety of Brinzolamide as Add-On to Prostaglandin Analogues or β -Blocker for Glaucoma and Ocular Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2019 Jun 25; 10: 679.
21. Feldman RM, Tanna AP, Gross RL, Chuang AZ, Baker L, Reynolds A, Prager TC, Additivity Study Group. Comparison of the ocular hypotensive efficacy of adjunctive brimonidine 0.15% or brinzolamide 1% in combination with travoprost 0.004%. *Ophthalmology*. 2007 Jul; 114 (7): 1248–54.
22. Bournias T, Lai J. Brimonidine tartrate 0.15%, dorzolamide hydrochloride 2%, and brinzolamide 1% compared as adjunctive therapy to prostaglandin analogs// *Ophthalmology*. 2009 Sep; 116 (9): 1719–24.
23. Katsuya Miura, Kunio Ito, Chikahiro Okawa, Kota Sugimoto, Koichi Matsunaga, Yukitaka Uji. Comparison of ocular hypotensive effect and safety of brinzolamide and timolol added to latanoprost. *J Glaucoma*. Apr-May 2008; 17 (3): 233–7.
24. Liu JH, Medeiros FA, Slight JR, Weinreb RN. Comparing diurnal and nocturnal effects of brinzolamide and timolol on intraocular pressure in patients receiving latanoprost monotherapy. *Ophthalmology*. 2009 Mar; 116 (3): 449–54.
25. Cvetkovic R, Perry C. Brinzolamide: a review of its use in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 2003; 20 (12): 919–47.
26. Rouland JF, Le Pen C, Gouveia Pinto C, Berto P, Berdeaux G. Cost-minimisation study of dorzolamide versus brinzolamide in the treatment of ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: in four European countries. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21 (3): 201–13.
27. Strahlman E, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. *International Dorzolamide Study Group*. *Arch Ophthalmol*. 1995 Aug; 113(8): 1009–16.
28. Petounis A, Mylopoulos N, Kandarakis A, Andreanos D, Dimitrakoulas N. Comparison of the additive intraocular pressure-lowering effect of latanoprost and dorzolamide when added to timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized, open-label, multicenter study in Greece. *J Glaucoma*. 2001 Aug; 10 (4): 316–24.
29. Polo V, Larrosa JM, Gomez ML, Pablo L, Honrubia FM. Latanoprost versus combined therapy with timolol plus dorzolamide: IOP-lowering effect in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001 Feb; 79 (1): 6–9.
30. Gugleta K. Topical carbonic anhydrase inhibitors and visual function in glaucoma and ocular hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2010.
31. Holló G, Bozkurt B, Irkec M. Brinzolamide/timolol fixed combination: a new ocular suspension for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Aug; 10 (12): 2015–24.
32. Frampton JE, Perry CM. Topical dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution: a review of its use in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 2006; 23 (12): 977–95.
33. Katz G, Dubiner H, Samples J, Vold S, Sall K. Three-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2%. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Jun; 131 (6): 724–30.
34. Realini T, Nguyen QH, Katz G, Dubiner H. Fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% vs monotherapy with

- brinzolamide or brimonidine in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: results of a pooled analysis of two phase 3 studies. *Eye (Lond)*. 2013 Jul; 27 (7): 841–7.
35. Quang H, Nguyen, Matthew G, McMenemy, Tony Realini, Jess T, Whitson, Stephen M, Goode. Phase 3 Randomized 3-Month Trial with an Ongoing 3-Month Safety Extension of Fixed-Combination Brinzolamide 1%/Brimonidine 0.2%. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013 Apr; 29 (3): 290–297.
 36. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*. 1999 Dec; 106 (12 Suppl): 10–6.
 37. Ormrod D, McClellan K. Topical dorzolamide 2%/timolol 0.5%: a review of its use in the treatment of open-angle glaucoma. *Drugs Aging*. 2000 Dec; 17 (6): 477–96.
 38. Manni G, Denis Ph, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volkson L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. Apr-May 2009; 18 (4): 293–300.
 39. Hatanaka M, Grigera DE, Barbosa WL, Jordao M, Susanna RJr. An eight-week, multicentric, randomized, interventional, open-label, phase 4, parallel comparison of the efficacy and tolerability of the fixed combination of timolol maleate 0.5%/brimonidine tartrate 0.2% versus fixed combination of timolol maleate 0.5%/dorzolamide 2% in patients with elevated intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2008 Dec; 17 (8): 674–9.
 40. Remo Susanna Jr, Wang-Pui Sheu, Latin American Glaucoma Society. Comparison of latanoprost with fixed-combination dorzolamide and timolol in adult patients with elevated intraocular pressure: an eight-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study in Latin America. *Clin Ther*. 2004 May; 26 (5): 755–68.
 41. Konstas AG, Schmetterer L, Katsanos A, Hutnik CM, Holló G, Quaranta L, Teus M, Uusitalo H, Pfeiffer N, Katz G. Dorzolamide/Timolol Fixed Combination: Learning from the Past and Looking Toward the Future. *Adv Ther*. 2021 Jan; 38 (1): 24–51.