

Тема 3.1. Моральные проблемы экспериментирования с людьми в биомедицине.

К.ф.н., ассистент кафедры этики
Шкомова Екатерина Михайловна

Тогда сказал Даниил Амелсару, которого начальник евнухов приставил к Даниилу, Анании, Мисаилу и Азарию:

сделай опыт над рабами твоими в течение десяти дней; пусть дают нам в пищу овощи и воду для питья;

и потом пусть явятся перед тобою лица наши и лица тех отроков, которые питаются царскою пищею, и затем поступай с рабами твоими, как увидишь.

Он послушался их в этом и испытывал их десять дней.

По истечении же десяти дней лица их оказались красивее, и телом они были полнее всех тех отроков, которые питались царскими яствами.

Тогда Амелсар брал их кушанье и вино для питья и давал им овощи.

Ветхий Завет, Дан. 1: 1–14

Нюрнбергский процесс:

Первыми массовыми медицинскими исследованиями стали опыты нацистских медиков в 40-е годы XX века.



Нюрнбергский Кодекс- первый в истории международный “Свод правил о проведении экспериментов на людях”

1. *Абсолютно необходимо добровольное согласие подопытного.*
2. Эксперимент должен приносить плодотворные результаты, недостижимые с помощью других методов и средств.
3. Такой эксперимент должен организовываться и основываться на базе предварительных экспериментов над животными.
4. Эксперимент должен быть построен так, чтобы исключить всякое ненужное физическое и психическое страдание или повреждение.
5. Ни один эксперимент не должен проводиться там, где существует априорный повод полагать, что может иметь место смерть или калечащее повреждение.
6. Нельзя рисковать там, где исследуемая проблема не является слишком важной для человечества.
7. Необходимы соответствующие предосторожности, чтобы оградить того, кто участвует в эксперименте от возможности повреждений, смерти и недееспособности.
8. Эксперимент должен проводиться только квалифицированными специалистами.
9. Во время эксперимента подопытный должен иметь право в любой момент прекратить эксперимент.
10. Во время эксперимента исследователь должен быть готов в любой момент прекратить эксперимент, если, по его мнению, продолжение последнего может привести к повреждениям, недееспособности или смерти подопытного.

Документы, регламентирующие проведение медицинских экспериментов

- 1947 г.** - Женевской декларации
- 1954 г.** - Принципы Поведения Исследователей и Принципы Проведения Эксперимента (Всемирная Медицинская Ассоциация (WMA))
- 1964 г.** - Хельсинкская Декларация (Всемирная медицинская ассамблея)
- 1971 г.** - Принципы Медицинской Этики Американской Медицинской Ассоциации (АМА)
- 1974 г.** - Директива Департамента Здравоохранения, Образования и Социального Обеспечения (DHEW)
- 1981 г.** - Лиссабонская декларация о правах пациента,
- 1994 г.** - Декларация о политике в области обеспечения прав пациента в Европе,
- 1997 г.** - Конвенция о защите прав человека и достоинства человеческого существа в связи с использованием достижений биологии и медицины,
- 2002 г.** Европейская хартия прав пациентов.

Документы, регламентирующие проведение медицинских экспериментов

1. Конституция РФ:

- ☐ статья 21 « ...Никто не может без добровольного согласия быть подвергнут медицинским, научным или другим испытаниям»,

2. Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан

- ☐ статья 20 «Необходимым предварительным условием медицинского вмешательства является информированное добровольное согласие гражданина».

3. Федеральный закон «О лекарственных средствах» 1998 года

Нравственный принцип экспериментирования

Нравственный принцип, заключенный в документах, утверждает: каждый человек имеет право на уважение достоинства, это право принадлежит любому и не может быть отменено никакими соображениями относительно общественной пользы, вклада в общее благосостояние или прогресса в медицинских науках.

Типы медицинских экспериментов на людях

- самоэкспериментирование;
- эксперименты над пациентами-добровольцами, цель которых помочь пациенту (экспериментальная терапия);
- эксперимент над пациентами, когда речь идет о пользе всех больных вообще;
- эксперименты над здоровыми людьми.

Самозэкспериментирование медиков

- Жак Понто: доказательство эффективности сыворотки от укуса гадюк.
- Смит: отработал дозу кураре, не смертельную для человека.
- Вернер Форсман: апробация методов диагностики врожденных пороков сердца.
- Ален Бомбар: пределы возможностей выживания в экстремальных ситуациях
- Э.Ульман:испытания антирабической вакцины;
- И.Г.Савченко, П.Г. Стасевич, А.М. Леонтович – инаktivированную холерную вакцину с последующим приемом культуры холерного вибриона;
- С.К. Держговский, В.П. Болдырев у – иммунизирующее действие активного дифтерийного токсина;
- Г.Н. Габричевский – инаktivированную противоскарлатиновую вакцину;
- Ш.Николь и Н.Ф. Гамалея – вакцину против сыпного тифа.

Эксперименты на пациентах

Проблемы:

- безальтернативное принятие широким кругом пациентов патерналистской модели общения с врачом;
- пациент расценивает отказ от предложений врача как отказ от помощи. Риск не получить должного лечения существенно влияет на информированный объективный выбор;
- врач и пациент расценивают отказ как сомнение в компетентности врача;
- пациент, не понимая подлинной природы своей болезни и предлагаемой терапии, приравнивает исследование к лечению.



Клиническое исследование/испытание (КИ) — это любой исследовательский проект, в котором проспективно разделяют участников на опытную и контрольную группы для изучения причинно-следственной связи между медицинским вмешательством и реакцией на него организма человека

Протокол клинических исследований:

основные данные, которые должен содержать протокол клинических исследований :

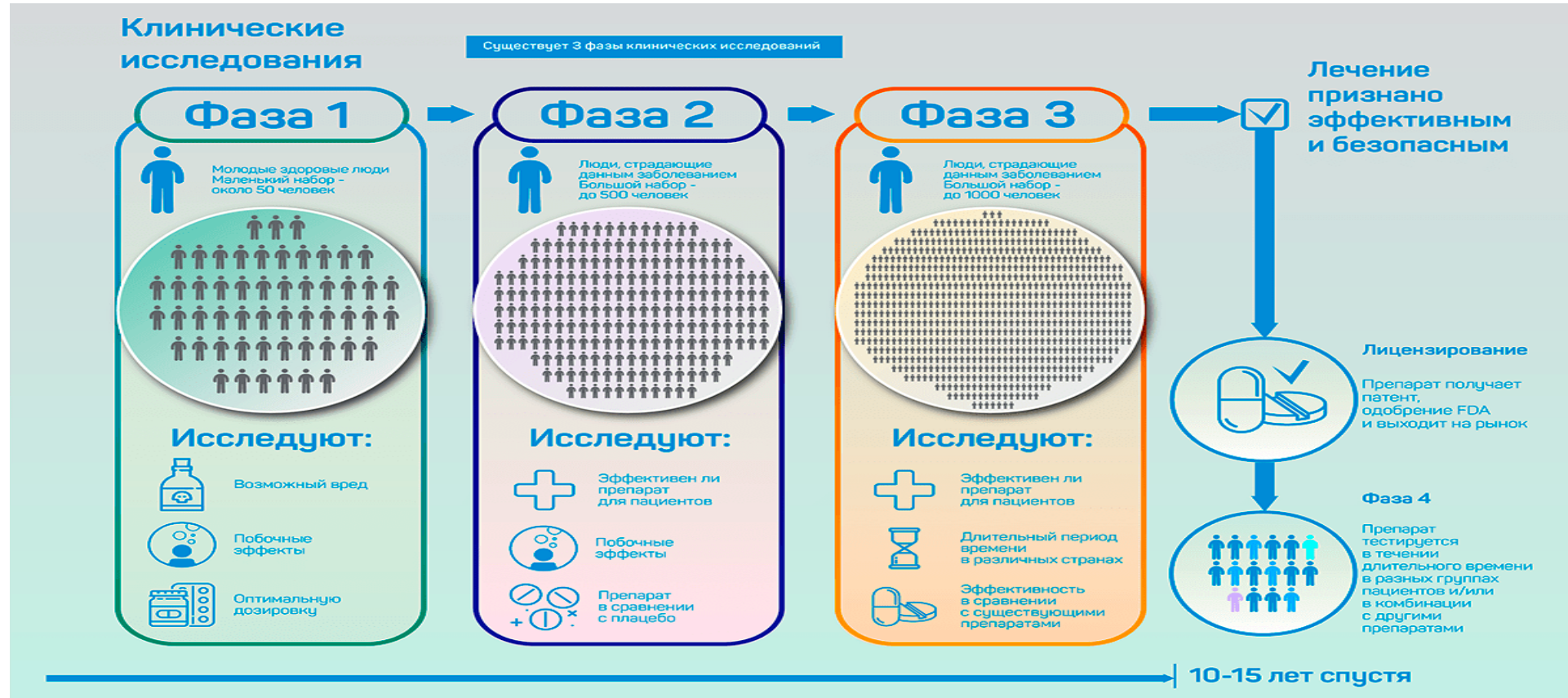
- дизайн исследования;
- цель и значение исследования;
- место и время проведения;
- размер выборки пациентов, критерии включения и исключения;
- методология, процедуры, которые планируется использовать;
- методы сбора и анализа данных;
- график процедур;
- этические вопросы;
- необходимые технические, финансовые, научные и прочие ресурсы.

Регулирующие КИ документы в России:

- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
- Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»;
- Приказ МЗ РФ № 200н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;
- Решение № 79 от 3 ноября 2016 г. «Об утверждении правил Надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»;
- Приказ Росздравнадзора № 1071 от 15 февраля 2017 г. «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».

Фазы интервенционных клинических исследований.

(источник - проект Благотворительного фонда Константина Хабенского, oncobrain.ru)



Фазы КИ:

Фаза 0

- **Количество участников:** обычно менее пятнадцати.
- **Продолжительность:** несколько дней.
- **Цель:** оценка фармакокинетики и фармакодинамики препарата.

Фазу 0 ввело FDA, чтобы ускорить разработку новых лекарств и на более ранних сроках отсеивать неподходящих кандидатов. Эта фаза имеет некоторые важные особенности. Она требует меньшего объема ДИ по сравнению с фазой I. В исследовании участвует небольшое количество пациентов, они получают субтерапевтические дозы препарата. При этом риск побочных эффектов стремится к нулю, но и терапевтического воздействия тоже не будет. Если препарат окажется эффективным, в фазе 0 пациенты не получают от него пользы.

Фаза I

- **Количество участников:** обычно несколько десятков.
- **Продолжительность:** несколько месяцев.
- **Цель:** выявить максимальную безопасную дозировку.

В первой фазе клинического исследования могут участвовать здоровые добровольцы или люди, страдающие каким-либо заболеванием. Сначала участники получают минимальные дозы препарата. Затем, если не наблюдается побочных эффектов, дозы повышают, постепенно доводя до максимально допустимых. Затем проводят исследование с многократными нарастающими дозами, когда каждый испытуемый получает несколько доз препарата. При этом плацебо-контроль не используют.

В ходе фазы I можно изучить фармакодинамику и фармакокинетику, влияние на эффективность и побочные эффекты препарата приемов пищи, других лекарств, сопутствующих заболеваний. Если препарат оказывается достаточно безопасным, он переходит во вторую фазу

Фаза II

- **Количество участников:** от нескольких десятков до нескольких сотен.
- **Продолжительность:** от нескольких месяцев до двух лет.
- **Цель:** проверка эффективности и побочных эффектов.

Во второй фазе КИ участвуют пациенты, страдающие определенным заболеванием. Тут, в отличие от первой фазы, как правило, есть и плацебо-контроль, и рандомизация, и двойное ослепление. Нужно проверить, является ли препарат более эффективным по сравнению с плацебо. Увеличение количества участников дает возможность выявить более редкие побочные эффекты, которые не обнаружили в фазе I

Фаза III

- **Количество участников:** от нескольких сотен до нескольких тысяч.
- **Продолжительность:** от года до нескольких лет.
- **Цель:** подтверждение эффективности и выявление побочных эффектов, которые не были обнаружены на предыдущих стадиях.

Третья фаза клинических исследований — самая сложная и дорогостоящая. В ней могут принимать участие тысячи пациентов из разных стран. В ходе фазы III окончательно подтверждается эффективность и безопасность нового лекарства, по результатам нужно принять решение о том, можно ли выводить препарат на рынок.

Фаза IV

- **Количество участников:** обычно несколько тысяч.
- **Продолжительность:** разная.
- **Цель:** дополнительная проверка безопасности и эффективности.

Четвертая фаза клинических исследований — это постмаркетинговые исследования, их проводят параллельно с активным использованием препарата.

Участие в экспериментах лиц, находящихся в государственных учреждениях

Аргументы «за»:

1. лица, находящиеся в государственных учреждениях тюремного и нетюремного типа - резерв потенциальных подопытных
2. Выравненность условий жизни, их контролируемость персоналом.



Аргументы «против»:

1. Сомнения в подлинности согласия без какого-либо явного или скрытого насилия;
2. Возможности для злоупотреблений при недоступности для общественности контроля за экспериментом.

Участие детей в экспериментах

Проблемы получения "информированного согласия»

- **Терапевтический эксперимент:** родители могут дать согласие на участие в эксперименте за ребенка, если лечение проводится во благо и на пользу последнего.
- **Нетерапевтический эксперимент:** ребенку должно быть не менее четырнадцати лет, он должен самостоятельно мыслить и быть достаточно зрелыми, чтобы понять природу предстоящей процедуры, включая потенциальные опасности, не должно быть никакого насилия или взывания к чувству долга. Если эти условия удовлетворены, согласие ребенка - при наличии согласия родителей или опекунов - соответствует нормам международного права.

Например, один из участников исследования антипсихотического препарата совершил самоубийство в 2004 году. Считается, что исследователи допустили ряд ошибок при наборе участников и проведении эксперимента. В частности, они не учли серьезность ментального расстройства больного до начала исследования и не прервали его участие, несмотря на ухудшение психического состояния. Громкие разбирательства способствовали расследованию этого случая.

Еще одна печальная история произошла в 1999 году, тоже в США — когда молодой человек погиб при исследовании генной терапии. Журналисты, подняв материалы, смогли показать, что при проведении исследования на людях было допущено множество ошибок.

Другой случай под названием *Elephant man trial* произошел в Великобритании в 2006 году. Шесть добровольцев попали в реанимацию в результате исследования моноклонального антитела TGN1412. Препарат изучили в доклинических исследованиях, и вводимая людям доза была в 500 раз ниже, чем проверенная на животных. Тем не менее в первом исследовании на людях у участников развился «цитокиновый шторм», при котором неконтролируемо активируются иммунные клетки. Благодаря усилиям британских медиков все добровольцы выжили, но влияние на их иммунитет оказалось огромным, а одному из участников пришлось ампутировать часть ступни и кончики пальцев. Из-за острой реакции иммунной системы у испытуемых на какое-то время развился сильнейший отек, изменивший их до неузнаваемости, — поэтому пресса и дала название *Elephant man* (человек-слон) этому случаю. Подробности можно узнать из документального фильма BBC про этот эксперимент.

Причины внимания биоэтики к медицинскому экспериментированию

- все возрастающий размах фармакологических экспериментов;
- растущая вовлеченность практикующих медиков в научные исследования;
- становление новых подходов к лечению заболеваний на базе современных технологии
- стирается различие между чисто экспериментальным и чисто терапевтическим медицинским воздействием