

### **Соблюдение этических норм в научных исследованиях психотропных препаратов**

С момента появления медицины как профессии основной обязанностью врача являются действия в интересах пациента. Растущая коммерциализация медицины привела к тому, что ценности бизнеса начали конкурировать с традиционной этикой медицинской профессии. Нарушение отдельным врачом или медицинским учреждением этических норм вредит не только лично ему и его пациентам, но и медицине как профессиональному сообществу в целом. К сожалению, существующая практика показывает, что врачи обычно стараются скрыть информацию об этических нарушениях в научных исследованиях и медицинской практике, защищая свое поведение корпоративной солидарностью и прибегая иногда к прямому обману больных. В странах СНГ до настоящего времени практика обсуждения этических аспектов научных исследований в медицине, в частности в фармакологии, остается минимальной.

Существует ряд факторов, которые влияют на отношения врача и фармацевтических фирм в процессе исследования эффективности психотропных препаратов. Одними из таких факторов являются бурный рост научных исследований в этой области, финансируемых фирмами-производителями, с одной стороны, и активное участие этих же фирм в последипломном обучении врачей – с другой.

В сложившейся системе отношений можно увидеть несколько осей взаимодействия: «фармацевтическая индустрия – врач», «фармацевтическая индустрия – органы управления здравоохранением», «врач – органы управления здравоохранением», «научный работник – фармацевтическая индустрия». Существуют различия между декларируемыми и истинными интересами каждого из участников этих

сложных взаимодействий. Декларируемые интересы фирм состоят в поддержке научных исследований и улучшении терапии пациентов. Истинные же их интересы состоят в получении прибыли за счет увеличения продаж препарата. Интересы врачей состоят в наилучшем лечении больных, но к этому следует добавить и естественную заинтересованность в получении доходов. Кроме того, практические врачи заинтересованы в повышении профессиональной репутации, а научные работники – в признании их успехов в академической среде. Таким образом, интересы сторон могут входить в противоречие друг с другом и с интересами пациентов.

Отношения между фармацевтическим фирмами, научными сотрудниками и врачами на индивидуальном и институциональном уровне в последнее время не только привлекают к себе внимание общественности, но и являются объектом научных исследований. Проблема искажения результатов в пользу определенных фирм становится все более актуальной из-за уменьшения во многих странах государственного финансирования научных исследований<sup>1</sup>. Вместе с тем наблюдается определенная связь между источником финансирования и результатами и качеством исследования, отмечается усиление влияния фармацевтических фирм на научные публикации и последипломное обучение врачей, на практику избирательного цитирования научных публикаций в рекламе<sup>2</sup>.

К научным исследованиям эффективности лекарственных препаратов предъявляется большое количество требований. Часть из них касается способов вовлечения пациентов в исследование, получения его информированного согласия, планирования дизайна исследования. Другая часть требований регламентирует содержание и форму научной публикации об исследовании. Рекомендации для исследователей, действующие в настоящее время, были выработаны с учетом требований Хельсинкской декларации; в современной редакции<sup>3</sup> эти требования гласят:

биомедицинские исследования с участием людей должны соответствовать общепринятым научным принципам и основываться на адекватно проведенных лабораторных исследованиях, экспериментах на животных, а также на достаточном знании литературы;

биомедицинские исследования с участием людей в качестве субъектов не могут проводиться на законных основаниях, если риск для субъекта исследований непропорционально велик по сравнению с важностью целей исследования;

при любых исследованиях с участием людей в качестве субъектов каждый потенциальный участник должен быть соответствующим образом информирован о целях, методах, ожидаемой пользе иссле-

дования и сопряженных с участием в исследовании рисках и неудобствах. Участники должны быть информированы о том, что они имеют право воздержаться от участия в исследовании и что они могут в любое время после его начала аннулировать свое согласие и отказаться от продолжения исследования... врач должен получить от субъекта добровольно данное информированное согласие, желательно в письменном виде;

в случае недееспособности по возрасту, психическому или физическому состоянию информированное согласие можно получить у законного представителя субъекта в соответствии с национальным законодательством.

Хельсинкская декларация не является документом прямого действия, поэтому в большинстве стран существуют национальные документы, регламентирующие правила проведения клинических испытаний лекарственных средств: Good Clinical Practice – «Правила надлежащей клинической практики». В Беларуси они утверждены приказом Министерства здравоохранения РБ от 13.08.1999, № 254; приняты и являются обязательными для исполнения соответствующие Правила и в России<sup>4</sup>. Методика организации клинических исследований лекарственных средств в соответствии с этими правилами подробно описана в ряде монографий<sup>5</sup>.

Группой редакторов зарубежных медицинских журналов разработаны Правила CONSORT<sup>6</sup>, которые регламентируют требования к публикациям, посвященным рандомизированным контролируемым исследованиям. В русскоязычной научной прессе уже были опубликованы работы, которые анализируют в этом ключе некоторые журнальные статьи, касающиеся оригинальных исследований. Эти публикации подвергают критическому рассмотрению характер применения статистических методов<sup>7</sup>, а также касаются публикаций научных исследований, выполненных в России и найденных в системе Pubmed<sup>8</sup>. Результаты этого анализа неутешительны, т.к. значительная часть публикаций не соответствует даже минимальным критериям, предъявляемым к научным исследованиям.

Мы провели собственный анализ публикаций об исследованиях эффективности лекарственных препаратов при психических расстройствах из «Журнала неврологии и психиатрии им. Корсакова» за 2004 г., учитывая, что именно этот журнал наиболее доступен для широкой аудитории психиатров стран СНГ. Предметом анализа послужило соответствие исследований нормам биомедицинской этики.

Чтобы исследование лекарственного препарата на людях отвечало этическим нормам, оно должно соответствовать определенным требованиям. Одно из них состоит в *научной корректности организации исследования*. При некорректной организации исследования воз-

никают, по меньшей мере, два негативных следствия. Первое заключается в том, что его результаты невозможно использовать в практической деятельности, они не имеют практической ценности, а использование ошибочных результатов может повлечь за собой ухудшение здоровья пациентов или их дополнительные расходы. Второе следствие состоит в том, что пациенты, участвовавшие в исследовании, подвергались неоправданному риску. Таким образом, исследование, выполненное некорректно, само по себе неэтично — вне зависимости от того, соблюдены ли другие формальные требования.

В результате анализа<sup>9</sup> были обнаружены следующие факты, прямо или косвенно свидетельствующие об этических нарушениях при проведении исследований или в процессе подготовки научных публикаций.

1. Использование в заголовке статьи фирменного названия препарата вместо международного непатентованного. Общепринятой практикой англоязычных журналов является указание международного непатентованного названия препарата в заголовке и реферате статьи, а фирменного названия — в разделе «Методы исследования».

2. Результат исследования во всех случаях положительный с рекомендацией использования испытываемого препарата в клинической практике. Следует отметить, что вообще большинство публикаций в русскоязычной медицинской прессе сообщают только о положительных эффектах лекарственных препаратов и очень редко — о негативных результатах исследования и побочных эффектах лекарственных препаратов.

3. Отсутствие контрольной группы в 14 исследованиях из 20, что делает все оценки эффективности лекарственного препарата некорректными, а само исследование в большинстве случаев — бессмысленным. Существуют ситуации, в которых исследование действия лекарства в одной группе пациентов, без контрольной группы, считается допустимым. Это редкие заболевания, или исследования на больших группах пациентов, или исследования для выявления побочных действий лекарств. В описанных исследованиях мы не встретили ни одной из этих ситуаций.

4. Наличие коинтервенции (назначения нескольких вмешательств группе больных, при котором невозможно дифференцировать, какое именно из них оказало положительный эффект), что делает невозможной оценку действия препарата.

5. Использование неясных диагностических рамок, которые не соответствуют Международной классификации болезней, при наборе больных в исследование: психоорганический синдром, тревожно-депрессивное состояние, возрастное ухудшение памяти, дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия головного мозга и др.

6. Использование суррогатных критериев успеха лечения, мало пригодных для перенесения результатов исследования в практику.

Таким образом, все исследования, проанализированные автором, свидетельствуют об их некорректности с этической точки зрения.

Мы не подвергали специальному анализу обзорные статьи данного журнала. Однако нельзя не упомянуть об интересных особенностях некоторых из них. Так, в одной из статей под названием «Фармакологическое лечение заболевания N» 90% текста статьи было посвящено одному препарату F, хотя существует еще 6 препаратов с эквивалентной эффективностью при данном заболевании.

Еще одна особенность медицинских журналов на постсоветском пространстве – это публикация дублирующих исследований. Такие исследования практически полностью копируют уже ранее проведенные испытания лекарственного препарата. Естественно, что результат такого исследования можно предсказать заранее. В этом случае нарушаются права пациентов на наилучшее лечение, т.к. часть из них получает заведомо менее эффективный препарат или плацебо.

Возможны две основные причины появления некорректно организованных исследований. Первая состоит в том, что многие врачи не являются квалифицированными научными исследователями. По сравнению с другими профессиями (психология, социология) в медицинских учебных учреждениях до недавнего времени не уделялось достаточного внимания методологии научных исследований. Вторая причина – это прямая или косвенная заинтересованность авторов во вполне определенном результате. Она может быть проявлением финансового влияния фармацевтических фирм на авторов исследования либо следствием неуместного тщеславия ученых.

Возникает закономерный вопрос: каким образом исследования, где нарушаются этические нормы, проходят незамеченными для этических комитетов? К сожалению, по существующей сегодня в Беларуси и России практике разрешение на исследование, которое выдают уполномоченные организации, необходимо только в том случае, если препарат не зарегистрирован в стране. Если он зарегистрирован, то врач-исследователь имеет право применять его, не получая на это разрешения, и поэтому такие исследования ускользают из-под контроля этического комитета.

Во всех этих случаях этические нарушения приводят к тому, что медицинские журналы превращаются из витрины научных достижений и источника новых знаний для специалистов в маркетинговый отдел фармацевтических компаний. Для предотвращения такого рода действий в англоязычных медицинских журналах сущест-

вует правило декларации интересов. Это означает, что в статье указывается не только источник финансирования исследования (грант от государственной организации, фармацевтическая фирма и т.д.), но и то, получали ли авторы гонорары за свою деятельность (даже прямо не связанную со статьей) от фармацевтических фирм. К сожалению, в русскоязычных медицинских журналах такая декларация является крайней редкостью.

Еще одним примером неблагоприятного и неэтичного влияния фармацевтических фирм на научные исследования является публикационная ошибка (publication bias)<sup>10</sup>. Этим термином обозначается недостаточная частота публикаций исследований, где показывалась бы неэффективность метода лечения или его побочные действия. Это ведет к неправильной оценке врачами реальной пользы и вреда методов лечения. Для исследователей это означает невозможность адекватной оценки пользы и риска в последующих клинических исследованиях препарата и неправильное информирование участников исследования в отношении уже известных рисков. Отказ от публикации негативных результатов исследования является нарушением § 27 Хельсинкской декларации, который гласит: «Отрицательные, так же как и положительные результаты исследований, должны быть опубликованы». В русскоязычных психиатрических журналах практически отсутствуют публикации о неэффективности лекарственных средств или об их побочных явлениях.

Упомянутые выше особенности научных публикаций не являются прерогативой только психиатрии. Они наблюдаются, к сожалению, в медицинских журналах самых различных специальностей. Массовость этого явления, участие авторитетных специалистов в такого рода деятельности приводят к тому, что в сознании медицинской общественности происходит размывание границ между интересами науки и бизнеса. Ситуацию усугубляет отсутствие определенных правил для институциональных отношений в медицинской науке. Для защиты этических принципов медицинской науки были изданы рекомендации, которые регламентируют этический аспект проведения научных исследований<sup>11</sup>. Рекомендации были изданы и психиатрическими ассоциациями – Всемирной психиатрической ассоциацией, Королевской коллегией психиатров, Всемирной федерацией обществ биологической психиатрии. Целью издания таких рекомендаций является защита идентичности профессии психиатра и охрана взаимоотношений «врач–пациент».

По нашему мнению, для преодоления существующей практики неэтичного поведения исследователей необходимы следующие меры:

открытая дискуссия о научных исследованиях, публикуемых в медицинских журналах;

экспертиза всех исследований с применением лекарственных препаратов в этических комитетах;

обязательное следование правилу декларации интересов;

применение санкций за неэтичное поведение в форме публикации фамилий ученых, допустивших этические нарушения.

В последнее время наблюдается снижение авторитета медицины как института в целом и медицинской науки среди общественности. Анализ этого явления выходит за рамки настоящей статьи. Многие причины такой тенденции находятся вне сферы научной деятельности, и ученые не могут на них повлиять. Однако свой вклад в недоверие к научным исследованиям вносит и неэтичное поведение самих ученых. Этическая регуляция исследований должна, по нашему мнению, находиться в центре внимания научного сообщества, т.к. от нее зависит очень многое в будущем науке.

### Примечания

- <sup>1</sup> Korn D. Scientific misconduct: the state's role has limits // *Nature*. 2002; 420: 739.
- <sup>2</sup> См. в «Международном журнале медицинской практики» (2005. № 2) статьи: *Власов В.В.* *Vioxx* и далее (с. 4–6); Регистрация клинических испытаний – добровольная или обязательная (с. 56–58); *Стороженко О.Н.* Ингибиторы ЦОГ-2: Истинное преимущество или активная реклама (с. 25–9); а также: *Bhandari M., Busse J.W., Jackowski D., Montori V.M., SchJанemann H., Sprague S., Mears D., Schemitsch E.H., Heels-Ansdell D., Devereaux P.J.* Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials // *CMAJ*. • FEB. 17. 2004. 170 (4) 477–480; *Cooper L.R., Schriger D.L.* The availability of references and the sponsorship of original research cited in pharmaceutical advertisements // *CMAJ* • FEB. 15. 2005. 172 (4). 487–491; *Smith R.* (2005) Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2(5): e138.
- <sup>3</sup> См.: Врачи, пациенты, общество. Права человека и профессиональная ответственность врача в документах международных организаций. Киев, 1999; *Кэмбелл А., Джиллетт Г., Джонс Г.* Медицинская этика / Под ред. Ю.М.Лопухина, Б.Г.Юдина. М., 2004.
- <sup>4</sup> Правила клинической практики в Российской Федерации. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 266 от 19.06.2003.
- <sup>5</sup> *Власов В.В.* Введение в доказательную медицину. М., 2001.; Путеводитель читателя медицинской литературы. М., 2003; *Флетчер Р. Флетчер С. Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М., 1998.
- <sup>6</sup> *Begg C., Cho M., Eastwood S., et al.* Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996; 276:637.9.
- <sup>7</sup> *Зорин Н.А., Калинин В.В., Немцов А.А.* Методика оценки качества исследовательских публикаций в психиатрии // *Журн. неврологии и психиатрии*. 2001. № 2. С. 62, 67; *Зорин Н.А., Немцов А.А.* Формализованная экспертная оценка качества исследова-

- довательских публикаций в психиатрии // Там же. 2001. № 3. С. 64, 68; *Леонов В.П., Реброва О. Ю., Ижевский П.В., Солнцев В.Н., Дромашко С.Е., Полтавец В.И.* В новый век — с доказательной биомедициной // Поиск. 199. № 20 (522). 21 мая.
- 8 *Бащинский С.* Качество российских научных публикаций, посвященных лечебным и профилактическим вмешательствам // Междунар. журн. мед. практики. 2005. № 1. С. 32–35.
- 9 Результаты анализа публикаций в «Журнале неврологии и психиатрии им. Корсакова» изложены в таблицах, которые можно получить от автора по адресу [aizberg\\_oleg@hotmail.com](mailto:aizberg_oleg@hotmail.com)
- 10 *Smith R.* (2005) Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. PLoS Med 2(5): e138.
- 11 Так, американская ассоциация медицинских колледжей издала «Guidelines for Dealing with Faculty Conflicts of Commitment and Conflicts of Interest in Research» (1990), медицинский факультет Гарвардского университета — «Faculty Policies on Integrity in Science» (1996, 2000), Американская ассоциация генной терапии — «Financial Conflicts of Interest in Clinical Research» (2000), Национальный институт здравоохранения — «Conflicts of Interest: An Overview for Administrators» (2002) Медицинский факультет Венского университета — Good Scientific Practice. Были разработаны правила научного публицирования для фармацевтических компаний — Good Publications Practice. См. об этом: *Wager E., Field E.A., Grossman L.* Good publication practice for pharmaceutical companies Current medical research and opinion. 2003. Vol. 19. № 3. P. 149–154.