

## **Плацебо и проблема двойных стандартов в клинических исследованиях**

**Научный руководитель – Беляева Анастасия**

*Гидирим Ульяна Олеговна*

*Студент (специалист)*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова, Москва, Россия

*E-mail: ulka-gidirim@yandex.ru*

### **Плацебо и проблема двойных стандартов в клинических исследованиях: неравенство как этическое оправдание**

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (ПКИ) считаются самым строгим методом оценки эффективности лечения. Как указано в Хельсинкской декларации (ВОЗ, 2024), проведение клинического исследования допустимо лишь при подтверждении его научной значимости и этической состоятельности. При этом особую этическую нагрузку несет именно применение плацебо, поскольку случайное распределение участников в контрольную группу подвергает их потенциальному вреду из-за отсутствия активного лечения.

Вопрос обоснования этичности плацебо-контроля является критически важным, и Хельсинкская декларация устанавливает четкие критерии его допустимости: 1) когда действенный метод лечения отсутствует; 2) когда существуют весомые научно-методологические причины для использования плацебо, необходимые для достоверной оценки эффективности нового метода, и при этом отказ от активного лечения не создает для пациентов риска серьезного или необратимого ущерба.

Наиболее дискуссионным остается вопрос о правомерности плацебо-контроля в условиях, когда эффективное лечение уже существует. Особого внимания заслуживает проблема плацебо-контролируемых испытаний в развивающихся странах. Речь идет о ситуациях, когда необходимое лечение имеется, но остается недоступным для населения в силу бедности и низкого местного стандарта медицинской помощи. Анализ этических дилемм, связанных с использованием плацебо в данных обстоятельствах, и посвящена наша статья.

### **Неравенство как предпосылка для исследований**

Нередко складывается ситуация, когда эффективный препарат существует, но оказывается недоступным для нуждающихся пациентов из-за высокой стоимости. Чаще всего такая ситуация характерна для развивающихся стран. В этом случае фармацевтические компании могут инициировать новые исследования, направленные на поиск более дешевого и доступного аналога. Подобные исследования проводятся непосредственно в развивающихся странах, причем по экономическим причинам в качестве контроля там часто используют плацебо, а не уже существующее эффективное лекарство.

Показательным примером может служить ситуация с вакцинами от COVID-19. После создания эффективных вакцин в 2021 году специальная экспертная группа Всемирной организации здравоохранения пришла к выводу, что страны с ограниченным или отсутствующим доступом к известным эффективным вакцинам могут этически оправданно проводить плацебо-контролируемые исследования новых вакцин, даже если эффективные вакцины уже одобрены и продаются в других государствах [1]. Вслед за этим был проведен ряд исследований новых вакцин от COVID-19 именно с использованием плацебо-контроля [2].

### **Два показательных случая: ВИЧ и ИРДС**

Одним из первых и наиболее громких споров об этичности ПКИ в развивающихся странах стала дискуссия вокруг профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку [3]. В 1994 году в Соединенных Штатах была доказана эффективность препарата «Зидовудин» для предотвращения заражения новорожденных. После этого в ряде африканских и азиатских стран стартовали исследования, в которых ученые пытались оценить эффективность более короткого и дешевого курса того же Зидовудина, при этом контрольная группа получала плацебо [4]. Важно отметить, что эти исследования финансировались за счет государственных средств развитых стран и были одобрены экспертами ВОЗ, которые заключили, что использование плацебо в данном случае представляет собой лучший способ быстро и научно обоснованно оценить более доступные схемы лечения для предотвращения передачи ВИЧ [8].

Похожая по условиям, но иная по этическому исходу ситуация сложилась вокруг испытаний препаратов-сурфактантов для лечения идиопатического респираторного дистресс-синдрома (ИРДС). Это заболевание является причиной 25% смертей среди недоношенных детей и возникает из-за недостаточной продукции сурфактанта, что ведет к нарушению структуры легких. В 2001 году корпорация Discovery Laboratories предложила провести испытания своего препарата одновременно в Европе и Латинской Америке [5]. Принципиальное различие заключалось в дизайне: в латиноамериканской ветви исследования контрольная группа младенцев должна была получать плацебо, тогда как в европейской ветви планировалось использовать активный контроль, т.е. уже существующий эффективный препарат. На тот момент действенные лекарства от ИРДС были широко доступны в Европе, однако отсутствовали в Латинской Америке.

Примечательно, что FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) прямо заявило, что проведение ПКИ сурфактантов для недоношенных новорожденных с ИРДС считается неэтичным в самих Соединенных Штатах [6]. После яркой кампании активистов корпорация Discovery Laboratories пересмотрела дизайн исследования и исключила из него использование плацебо, чтобы все младенцы, вовлеченные в испытания, могли получить эффективное лечение в том или ином виде [7].

### **Неравенство как предпосылка, вред как критерий.**

Описанные случаи хорошо иллюстрируют неоднозначность этической стороны ПКИ в развивающихся странах. При сравнительном анализе обнаруживается существенное различие. В случае с Зидовудином наибольший потенциальный вред грозил участникам из группы плацебо: без лечения ВИЧ мог передаться от матери к плоду. Однако даже если ребенок рождается с ВИЧ, при своевременном начале антиретровирусной терапии он имеет шанс прожить долгую жизнь (хотя здесь встает вопрос, доступна ли будет эта терапия в бедной стране) [10]. В отличие от ВИЧ, ИРДС - это заболевание, смертельно опасное уже с первых дней жизни. Здесь случайное распределение в группу плацебо напрямую угрожало бы жизни младенцев. Поэтому, несмотря на низкие местные стандарты лечения, применение плацебо в испытаниях сурфактантов при наличии эффективного препарата было признано неэтичным.

Из этого сравнения видно, что этичность проведения ПКИ во многом зависит от соотношения потенциального вреда и пользы. Заметим, что аналогичные испытания в развитой стране были бы неэтичны, так как там эффективный препарат уже стал стандартом лечения. В то же время в развивающейся стране фактическим стандартом зачастую является отсутствие какой-либо помощи (то есть плацебо). Иными словами, если бы исследование не проводилось, пациенты в любом случае не получили бы эффективного лекарства. Получается, что этичность клинических испытаний в данном контексте

обусловлена разницей в стандартах лечения — то есть глобальным неравенством в сфере здравоохранения. Кажется, что вред здесь причиняет не само использование плацебо, а социально-экономические условия, в которых оказываются пациенты.

Кроме того, в идеальной модели ПКИ выгоду получают обе стороны. Фармацевтические компании приобретают ценные научные данные. Пациенты, получающие экспериментальный препарат, получают шанс на лечение, которое было бы им недоступно. А пациенты из контрольной группы, как правило, получают компенсацию за участие и регулярный доступ к врачебному наблюдению, которого у них иначе могло бы не быть. Ни одно из этих преимуществ не возникло бы без проведения испытаний. И это остается верным, даже если точно такой же протокол был бы признан неэтичным в другой стране — просто потому, что стандарты помощи в контрольной группе в бедных странах объективно ниже, чем в богатых.

Иными словами, в обоих рассмотренных случаях ПКИ стали возможны именно из-за неравенства в глобальном здравоохранении. Однако этичность определяется не только фактом неравенства, но и степенью потенциального вреда. Если в случае с ВИЧ исследователи могли апеллировать к тому, что эти матери в любом случае не получили бы терапию, то в случае с ИРДС такой аргумент неприменим, поскольку на кону здесь стоит жизнь младенца. Это подводит нас к необходимости более строгого философского обоснования допустимости ПКИ.

Для того чтобы оценить моральную легитимность ПКИ в развивающихся странах, обратимся к двум мысленным экспериментам: «завесе неведения» Джона Ролза и тесту на межличностную оправданность Джеральда Коэна.

### **Почему важно, кто говорит: тест Коэна в этической аргументации**

Философ Джейми Уэбб [10] предложил рассмотреть проблему ПКИ именно через межличностный тест, разработанный Коэном [3]. Этот тест проверяет, будет ли какое-либо утверждение звучать одинаково убедительно (или одинаково неубедительно) в устах любого человека. Если же утверждение звучит здраво, когда его произносит один человек, но начинает вызывать сомнения, когда его произносит другой, значит, с самим аргументом что-то не так. Сила морального довода не должна зависеть от того, кто его приводит.

Тест состоит из трех частей (или шагов):

1. **Этический принцип**, который не вызывает разногласий. Например, утверждение, что «оплата должна соответствовать качеству работы».

2. **Фактическое предположение**: это утверждение о том, как обстоят дела в реальности. Оно отвечает на вопрос: «А что будет, если мы поступим так или иначе?». В нашем примере это будет предположение, что «если работнику мало платить, он будет плохо работать».

3. **Вывод**: то действие, которое предлагается совершить, опираясь на принцип и предположение. заключаем, что «этому работнику надо поднять зарплату».

Суть в том, что фактическое предположение часто зависит от действий самого говорящего, и если говорящий может повлиять на то, сбудется это предположение или нет, его аргумент становится подозрительным.

Рассмотрим тот же аргумент, но выдвинутый от лица самого работника: оплата должна соответствовать качеству работы; если у меня будет низкая зарплата, я буду работать хуже; значит, мне нужно поднять зарплату. Если в первом случае, когда аргумент исходит от постороннего человека, он звучит как объективная констатация факта, то в устах самого работника он приобретает оттенок манипуляции или даже скрытой угрозы. Ведь качество труда зависит от самого работника, и именно он отвечает за то, чтобы подтвердить или опровергнуть свое собственное предположение.

## Лекарство для одних, плацебо для других?

Применим теперь этот тест к этичности ПКИ в развивающихся странах. Напомним, что согласно Хельсинской декларации, исследования с участием уязвимых групп оправданы только тогда, когда они направлены на поддержку здоровья именно этих групп и не могут быть проведены на других группах, причем сама группа должна получить пользу от результатов исследования.

Рассмотрим аргумент в пользу ПКИ, выдвинутый, например, философами на научной конференции, то есть в безличном контексте:

1. Исследования в развивающихся странах должны приносить пользу как участникам, так и их сообществу.
2. Испытания с плацебо улучшают положение и участников, и сообщества, даже если в богатых странах такие испытания невозможны.
3. Следовательно, испытания с контролем плацебо в развивающихся странах следует разрешить.

Теперь представим, что тот же аргумент звучит от представителей фармацевтической компании, которая планирует набирать добровольцев в бедной стране, то есть в межличностном контексте:

1. Исследования в развивающихся странах должны приносить пользу участникам и их сообществу.
2. Если мы проведем здесь испытания с плацебо, это улучшит положение вашего сообщества (даже если в богатых странах мы такое провести не можем).
3. Следовательно, нам нужно разрешить провести здесь ПКИ.

Сходство с примером о повышении зарплаты становится очевидным: и работник, и фармацевтические компании выступают в роли прямых заинтересованных лиц. Они сами влияют на те условия, на которые впоследствии ссылаются в своем аргументе. Суть проблемы заключается в том, что невозможность проведения испытания с плацебо в богатой стране является следствием глобального неравенства в здравоохранении. Причина же этого неравенства кроется в высокой стоимости эффективных лекарств, делающей их недоступными для населения бедных стран. Но кто устанавливает эти цены? Именно фармацевтические корпорации. Таким образом, возникает замкнутый круг: компании сами назначают высокие цены, из-за которых лекарства становятся недоступными в развивающихся странах, а затем предлагают провести в этих странах исследование с плацебо, аргументируя это тем, что для местного населения это будет благом, поскольку у них все равно нет доступа к лечению.

Подобно тому как работник не может ссылаться на свое плохое качество труда, поскольку оно зависит от него самого, фармацевтические компании не могут просто апеллировать к неравенству, так как они сами поддерживают его своей ценовой политикой. Разумеется, ситуация сложнее: фармкомпании действуют не в вакууме, а в рамках глобальной системы, и высокие цены на лекарства часто объясняются необходимостью окупить огромные затраты на разработку и прохождение жестких нормативных требований. Действительно, без дорогостоящих исследований новые лекарства вообще не появлялись бы, и вполне объяснимо, почему цены на инновационные препараты столь высоки, что бедные страны не могут их себе позволить.

И все же трудно отрицать, что фармацевтические корпорации несут свою долю ответственности за это неравенство. Будучи частью системы, они своими действиями напрямую влияют на то, что их собственный аргумент становится истинным. Поэтому, когда этот аргумент звучит от их имени, он утрачивает моральную силу и не проходит тест на нейтральность. На практике это означает, что предлагаемая стратегия не является полностью,

или всесторонне, оправданной.

### Плацебо через «завесу неведения» Джона Ролза

Если тест Джеральда Коэна фокусируется на личной ответственности агента — в данном случае фармацевтической компании — за создание условий неравенства, то теория справедливости Джона Ролза позволяет взглянуть на проблему со стороны структуры изначального договора о правилах игры. Ролз предлагает мысленный эксперимент, который он называет «завесой неведения». Суть его заключается в следующем: мы проектируем общество, не зная, какое место в нем займем — будем ли мы богатыми или бедными, здоровыми или больными, жителями развитой или развивающейся страны. Более того, от нас скрыты даже наш пол, возраст, этническая принадлежность, уровень интеллекта и прочие способности. По мнению Ролза, только при таких условиях мы можем понять, каким должно быть справедливое общество, и создать его. Только те правила, законы и ценности будут справедливыми, которые мы готовы были бы одобрить, не зная, какое место в обществе займем.

По сути, Ролз рассуждает в том же ключе, что и Коэн: в реальной жизни, когда мы размышляем о справедливости, нас невольно тянет выбрать те правила, которые будут выгодны лично нам. Богатый человек будет выступать за низкие налоги, а бедный — за высокие социальные пособия. Талантливые люди могут считать, что общество должно вознаграждать талант, а человек с ограниченными возможностями — что забота о слабых важнее. Завеса неведения устраняет эту предвзятость, в которой мы даже не всегда отдаем себе отчет, рассуждая о справедливости. Поскольку никто не знает, кем окажется в новом обществе, у каждого появляется мощный стимул сделать это общество максимально справедливым для всех.

Применим мысленный эксперимент Ролза к рассматриваемой проблеме. Представим, что мы находимся за «завесой неведения» и разрабатываем глобальные принципы проведения клинических исследований. Мы не знаем, родимся ли мы в Цюрихе, где доступны лучшие сурфактанты, или в отдаленной деревне в Латинской Америке, где стандарт лечения ограничивается парацетамолом и надеждой на местного знахаря. Согласились бы мы с тем, что проведение плацебо-контролируемых испытаний в странах с низким стандартом лечения при наличии эффективного препарата в мире является справедливым и этически оправданным? Переформулируем этот вопрос в терминах Ролза: согласились бы мы на риск получить плацебо (и, возможно, умереть, как в случае с ИРДС) вместо существующего эффективного лечения только потому, что нам не повезло родиться в бедной стране?

Ответ Ролза на эти вопросы, вероятно, был бы отрицательным. Он утверждает, что социальное и экономическое неравенство допустимы только тогда, когда они работают на наибольшую выгоду наименее защищенных членов общества. Например, если врач зарабатывает больше уборщика, то это оправдано лишь в том случае, если такая система в итоге улучшает положение уборщика, позволяя врачам лучше лечить всех, включая наименее обеспеченных. Однако схема, при которой бедным предлагают плацебо для проверки дешевого дженерика на том основании, что они всё равно не могут позволить себе оригинальный препарат, не максимизирует пользу для беднейших, а, напротив, пользуется их уязвимостью и закрепляет существующее неравенство.

С позиции «завесы неведения» рациональный индивид никогда не одобрил бы правило, создающее двухуровневую систему морали: для богатых — защиту Хельсинкской декларации, для бедных — исключения из нее. Моральные правила клинических исследований должны разрабатываться с позиции «завесы неведения», исключая знание о географическом и экономическом положении потенциальных участников, и исследования

не должны использовать в качестве ресурса тех, кто оказался в худшем положении. Таким образом, с точки зрения идеальной теории, ПКИ в развивающихся странах при наличии эффективного лечения в развитых странах несправедливы по определению, поскольку они институционализируют неравенство и нарушают принцип универсальности человеческого достоинства.

Сторонники ПКИ исходят из фактического предположения, что население развивающихся стран не имеет доступа к дорогостоящему лечению, поэтому даже участие в ПКИ с риском попасть в группу плацебо является для них благом, поскольку обеспечивает доступ к врачам и шанс на получение нового препарата. Однако с позиции критики Ролза, никто не согласился бы на риск получить плацебо вместо существующего эффективного лечения только потому, что он родился в бедной стране. Справедливость требует, чтобы стандарт лечения в исследовании определялся не местной бедностью и неравенством, а глобальным медицинским консенсусом и признанием равенства человеческого достоинства. Из этого следует вывод, что разрешение плацебо-контроля в развивающихся странах при наличии эффективного лечения в развитых странах несправедливо, так как оно наказывает людей за обстоятельства, находящиеся вне их контроля, что противоречит идее честной игры, лежащей в основе теории Ролза.

### **Запретить нельзя разрешить: поиск этического баланса**

Столкновение подходов Ролза и Коэна дает нам объемную картину этической проблемы. Ролз указывает на структурную несправедливость: ПКИ в развивающихся странах представляют собой симптом глобального неравенства, и с точки зрения идеального договора они не должны существовать в принципе, поскольку нарушают принцип универсальности и используют бедность как ресурс. Коэн, в свою очередь, показывает, что даже в условиях этой несправедливости, когда фармацевтические корпорации предлагают ПКИ в качестве решения, их аргументация оказывается морально ущербной, так как они сами несут ответственность за условия, делающие такое исследование «выгодным» для бедных.

Что же следует из этого? Означает ли это, что ПКИ должны быть запрещены?

Вернемся к аналогии с работником и работодателем. Признание аргумента работника неубедительным не отменяет того факта, что работодателю может быть выгодно поднять ему зарплату, если он действительно ценит его труд. Если сотрудник является перспективным и незаменимым кадром, работодатель, вероятно, пойдет на уступки, поскольку это в его интересах. Точно так же признание моральной ущербности позиции фармацевтических компаний не отменяет того, что для населения развивающейся страны ПКИ зачастую являются единственной надеждой получить доступ к современной медицине. Запрет ПКИ в такой ситуации не устранит неравенство, а лишь законсервирует его, лишив бедные слои населения даже той минимальной помощи, которую они могли бы получить.

При этом важно понимать, что плацебо-контроль не является единственно возможным методологическим вариантом. Существуют альтернативные подходы: например, можно сравнивать состояние пациентов, получающих новый препарат, с данными из историй болезни пациентов с аналогичным заболеванием за прошлые годы или оценивать изменения состояния одних и тех же пациентов до и после начала лечения. Такие методы уже успешно применялись: в частности, в исследованиях противораковых препаратов в развитых странах [13].

Таким образом, этическая оценка должна быть дифференцированной и учитывать конкретные обстоятельства каждого случая. ПКИ представляются неэтичными, если их единственная цель — получение маркетинговой или научной выгоды для компании при наличии летального риска для пациентов, как это было в случае с сурфактантами. Здесь применим категорический запрет с позиций Ролза. В то же время ПКИ могут быть признаны допустимыми, если они направлены на поиск более дешевого, доступного и адап-

тированного лечения специально для развивающейся страны, а само заболевание не несет неминуемой смертельной угрозы, как в случае с ВИЧ. В этой ситуации, несмотря на неидеальность условий, исследование работает на смягчение того самого неравенства, которое его породило.

Ключевым фактором становится намерение исследования и обеспечение пост-исследовательского доступа к полученным препаратам. Если результатом ПКИ становится лекарство, которое остается недоступным для населения страны, где проводилось испытание, это представляет собой чистую эксплуатацию. Если же результатом становится доступный препарат — это попытка исправить несправедливость в рамках неидеального мира.

### Источники и литература

- 1) 1. WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines — Why We Still Need Them. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14; 384(2):e2. Doi: 10.1056/NEJMp2033538. Epub 2020 Dec 2 2. FDA Approved Biologics License Application. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): Moderna COVID-19 Vaccine [Internet], 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/acip/grade/bla-covid-19-moderna-vaccine.html> 3. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med.* 1997 Sep 18;337:853-6. 4. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus Type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med.* 2000 Oct 5;343(14):982-9. 5. Public Citizen. Press release: placebo-controlled drug trial in Latin America Redesigned [Internet]. c2001 (cited 2018 Aug 4). Available from: <https://www.citizen.org/our-work/health-and-safety/press-release-placebo-controlled-drug-trial-latin-america> 6. Macklin R. *Double Standards in Medical Research in Developing Countries.* New York: Cambridge University Press; 2004. 7. Shah S. *The Body Hunters: Testing New Drugs on the World's Poorest Patients.* New York: New Press; 2012. 8. Flory, J, and Kitcher, P. Global health and the scientific research agenda', *Philosophy and Public Affairs.* 2004;32(1):32-65. 9. Cohen G. *Rescuing Justice and Equality.* Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 2008. 10. The Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) [Internet]. Available from: <https://www.aidsmap.com/bulletin/conference-news/croi-2020/16-march-2020-4> 11. Webb J. Putting placebo-controlled trials in developing countries to the interpersonal justifiability test. *Developing World Bioethics.* 2018;00:1-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dewb.12209> 12. Goldacre B. *Bad Pharma.* London: Fourth Estate; 2012. 13. Epstein S. *Impure science: AIDS, Activism, and the Politics of Knowledge.* Berkeley, California: Univ. of California Press; 1996