**Психиатрический пациент как субъект научного исследования в США**

В.В. Мотов (Тамбов)

**Введение**

Проведенное в прошлом десятилетии Всемирной организацией здравоохранения, Мировым Банком и Гарвардским университетом изучение потерь, которые страны мира несут из-за болезней населения (глобальное бремя болезней), дало неожиданный для многих результат: бремя психических расстройств (включая суициды) оказалось в США в 1990 г. чуть ли не самым весомым (15,4% DALYs), уступая лишь сердечно-сосудистым болезням (18,6% DALYs)[1] . Прямые и непрямые потери американской экономики от психических заболеваний (включены также патологическая зависимость от алкоголя и психоактивных веществ) составили в том же году в денежном выражении 313 млрд. долларов [1].

Понимание того, что даже незначительное, малозаметное для отдельного пациента повышение эффективности психиатрической помощи означает огромные выгоды для общества в целом, заставляет власти - как федеральные, так и на уровне штатов, серьезнее относиться к финансированию научных исследований в психиатрии.

Распространенность психических расстройств, склонность многих из них к затяжному и хроническому течению, а также необходимость длительного применения лекарственных средств создают и для частного бизнеса (прежде всего фармацевтического) устойчивый стимул вкладывать деньги в исследования, направленные на создание новых психотропных препаратов. Отдача от введения в клиническую практику удачного препарата может быть колоссальной: кумулятивный (с 1970 г.) положительный эффект применения лития при лечении биполярного расстройства оценивался в США к середине 1990-х гг. в 145 млрд. долларов [2]. Использование клозапина для лечения больных шизофренией на протяжении 1990-х гг. ежегодно сберегало для американской экономики 1,4 млрд. долларов [3].

Стремительный рост финансируемых фармацевтической индустрией клинических испытаний новых психотропных средств, вовлечение в такие исследования все большего числа пациентов с психическими расстройствами выдвигает на передний план вопрос безопасности субъекта научного исследования. Важность проблемы иллюстрирует случай, широко обсуждавшийся в США, как в профессиональной психиатрической литературе, так и в mass media.

В начале 1990-х гг. группа психиатров из медицинской школы Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (UCLA) проводила исследование с целью выявить предикторы успешного функционирования больных шизофренией, не принимающих антипсихотических препаратов.

На первом этапе исследования все субъекты[2] (пациенты, страдающие шизофренией) получали в течение года Prolixin decanoate в инъекциях в фиксированной дозе 1 раз в 2 недели. Второй этап представлял собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 6 месяцев. Пациенты разделялись на две группы, одна из которых получала Prolixin decanoate в той же дозе и таким же образом как и прежде, другая - инъекции плацебо. Через 3 месяца группы менялись местами. Пациенты, психическое состояние которых оставалось стабильным по завершении второго этапа, переходили на третий, где прекращали прием и Prolixin decanoate, и плацебо, и в течение года не принимали лекарств, оставаясь под наблюдением исследователей. Вскоре после отмены у одного испытуемого развилось серьезное обострение галлюцинаторно-бредовой симптоматики, сопровождавшееся угрозами убить «одержимых дьяволом» родителей. Несмотря на неоднократные обращения к исследователям (одним из них являлся лечащий врач пациента), лечение было начато лишь через 9 месяцев после обострения психоза. Другой пациент совершил самоубийство сразу по завершении исследования [4].

Каковы критерии этической приемлемости биомедицинских исследований? Кем и как регулируются в США научные исследования с использованием психиатрических пациентов в качестве субъектов? Каков к настоящему времени результат дискуссий о месте плацебо-контролируемых исследований в психиатрии? В чем трудности применения доктрины информированного согласия к ситуации научного исследования в психиатрии? При каких условиях возможно участие в научном исследовании субъекта, неспособного по своему психическому состоянию выразить информированное согласие?

Эти вопросы, а также подходы к их решению, предлагаемые американскими коллегами, обсуждаются в данной статье.

**Этическая регуляция. Хельсинская Декларация**

«Этика довольно часто устанавливает более высокие стандарты поведения, чем право, а в некоторых случаях предписывает врачам не подчиняться законам, которые требуют неэтичного поведения», - пишет J. Williams - руководитель этической секции Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) в своем руководстве по медицинской этике, изданном ВМА в 2005 г. [5].

Хельсинская Декларация[3] Всемирной медицинской ассоциации является международно-признанным документом, формулирующим этические принципы медицинских научных исследований на человеке [6].

В соответствии с Декларацией, никакие национальные законы, инструкции или этические требования не должны ослаблять или устранять установленные Декларацией защиты для человека - субъекта научного исследования (п.9). Его здоровье приоритетно в сравнении с интересами науки и общества (п.5). Научное исследование с использованием человека в качестве субъекта исследования должно проводиться лишь в тех случаях, когда его значимость перевешивает возможные опасности для человека (п.18). На исследователе лежит обязанность защищать жизнь, здоровье, достоинство человека и конфиденциальность информации о нем (пп.10, 21). Субъект научного исследования должен быть информированным и добровольным его участником (п.20 ).

Потенциальному субъекту должна быть предоставлена адекватная информация о целях, методах, источниках финансирования исследования, возможных конфликтах интересов, ожидаемых выгодах и потенциальных рисках, о праве воздержаться от участия в исследовании или аннулировать свое согласие на участие в любое время. Данное информировано согласие исследователь должен получить от субъекта свободно, предпочтительно в письменном виде. Если между субъектом и исследователем существуют отношения «врач-пациент», информированное согласие субъекта должно быть получено врачом, не участвующим в данном исследовании. Вовлечение в исследование субъектов, неспособных по своему психическому состоянию принимать решения, возможно лишь с информированного согласия их законных представителей и ограничивается случаями, когда исследование является необходимым для улучшения здоровья популяции, которую субъекты представляют (пп.22-26). Ответственность за человека, являющегося субъектом научного исследования, лежит на исследователе, но не на субъекте, несмотря на согласие последнего на участие в исследовании (п15). Публикуя результаты, исследователь обязан раскрывать источники финансирования (п.27).

**Дискуссии вокруг плацебо**

Параграф 29 Декларации устанавливает этические границы плацебо- контролируемых исследований: «Выгоды, риски, бремя и эффективность нового метода должны оцениваться путем сравнения его с лучшими уже имеющимися в распоряжении профилактическими, диагностическими и лечебными методами. Это не исключает использования плацебо или не назначения лечения в исследованиях, где не существует доказавшего свою пригодность профилактического, диагностического или лечебного метода» [7]. Данная формулировка породила острые дискуссии в международном медицинском сообществе относительно этической приемлемости плацебо-контролируемых исследований при многих психических расстройствах. Например, упоминавшееся в начале статьи исследование UCLA попадает в категорию этически неприемлемых, т.к. страдающим шизофренией (заболевание, при котором существуют доказавшие свою пригодность методы лечения) пациентам контрольной группы назначалось плацебо. К. Rothman и K. Michels (1994) приводят следующий пример исследования, не отвечающего этическим принципам Хельсинской Декларации: « В 1992г сообщение о рандомизированном исследовании эффективности лечения большого депрессивного расстройства начиналось с заявления: « Эффективные антидепрессивные средства существуют на протяжение более чем 30 лет». Тем не менее, исследователи назначили плацебо половине пациентов с выраженной депрессией» [8].

W.Carpenter, P.Appelbaum, R.Levine (2003) полагают, что этический запрет на использование плацебо в ситуации, где существуют, хотя и недостаточно эффективные, но доказавшие свою пригодность методы лечения, основывается на предположении, что врачи-исследователи должны быть всецело преданы единственной цели - обеспечению максимального блага для пациента [9]. Однако этика научного исследования и клиническая этика - не идентичны. Важная задача в первом случае – получение надежных научных знаний. Эта задача заставляет исследователей прибегать к приемам, не используемым в обычной клинической практике: случайное, без учета желания пациента разделение на группы, применение строго фиксированных протоколом исследования доз препаратов, исключение возможности назначения дополнительного лечения, намеренное сокрытие информации о получаемом субъектами препарате как от них самих, так и от исследователей, в некоторых случаях - использование плацебо вместо активного лечения [10].

Представления об опасности плацебо-контролируемых исследований, по мнению тех же авторов, преувеличены [11]. Например, назначение в течение ограниченного периода времени плацебо вместо активного препарата при шизофрении мало влияет на долговременные аспекты болезни (функциональные способности, качество жизни), т.к. эти характеристики связаны, в основном, с первично негативными симптомами, в отношении которых имеющиеся антипсихотические препараты малоэффективны. Кроме того, существует категория больных шизофренией, резистентных к современным психотропным средствам. Риск участия в плацебо-контролируемом исследовании для таких пациентов минимален, а потенциальная польза больше, чем для «среднего» субъекта [12].

Сторонники расширения границ плацебо-контролируемых исследований рассматривают плацебо в качестве инструмента, с помощью которого устанавливается наиболее адекватная точка отсчета при оценке эффективности лекарственного препарата. Так, если новый препарат менее эффективен, чем традиционный, он может оказаться все же эффективнее плацебо. Что если он дает меньше побочных эффектов, чем более эффективный? Или значительно дешевле его? Или его прием менее обременителен для пациента? С учетом этих факторов часть пациентов может предпочесть менее эффективный препарат более эффективному.

Плацебо-контролируемые исследования менее затратны. Статистически значимые результаты здесь могут быть получены при использовании меньшего количества субъектов ввиду того, что эффект испытываемого лекарственного средства более выражен при сравнении его с плацебо, чем с уже применяющимся препаратом [13].

В 2002 г. Всемирная медицинская ассоциация несколько смягчила свой подход в отношении плацебо, внеся в Хельсинскую Декларацию следующие пояснения п.29: «Настоящим ВМА подтверждает свою позицию, что плацебо-контролируемое исследование заслуживает особо пристального внимания и что этот метод следует применять, как правило, при отсутствии имеющегося и доказавшего свою пригодность лечения. Однако плацебо-контролируемое исследование может быть этически приемлемым, даже если такое лечение существует, при следующих условиях:

- по чрезвычайно убедительным и научно обоснованным методологическим причинам его использование необходимо для установления эффективности и безопасности профилактического, диагностического или лечебного метода; или

- профилактический, диагностический или лечебный метод используется при незначительно выраженном болезненном состоянии, и получающие плацебо пациенты не будут подвергаться какому-либо дополнительному риску серьезного или необратимого вреда. Все другие положения Хельсинской Декларации должны строго соблюдаться, в особенности, положение о необходимости соответствующего этического и научного рассмотрения»[4]

Carpenter et al. (2003) считают, что эти пояснения делают плацебо–контролируемые исследования при шизофрении «по-видимому, допустимыми, по крайней мере, при некоторых обстоятельствах» [14].

Существуют ли, однако, «чрезвычайно убедительные и научно обоснованные методологические причины» для использования плацебо в психохирургии, где, как отмечает Prof. Winick (1998), «фактически все исследования оценки эффективности психохирургических вмешательств представляют собой скорее ретроспективные рассказы приверженцев этого метода, чем проспективные контролируемые исследования, в результате чего надежность опубликованных оценок в этой области вызывает существенное недоверие»[5]? Как будто существуют. Между тем, с учетом содержательной стороны термина «плацебо» в психохирургии, вопрос следовало бы сформулировать иначе: существуют ли «чрезвычайно убедительные и научно обоснованные методологические причины» сверлить всем пациентам контрольной группы отверстия в костях черепа (с целью обеспечения плацебо-эффекта псевдооперации), ничего больше не предпринимая? S.Kim (2004) указывает, что симулятивные хирургические вмешательства (sham-surgery) производятся в настоящее время для контроля эффективности операций по пересадке ткани плода при лечения болезни Паркинсона [15]. R. Albin (2002) находит плацебо-операции «чрезвычайно полезными» как с точки зрения оценки плацебо-эффекта самой хирургической процедуры, так и естественной флуктуации симптомов болезни Паркинсона [16]. S. Stolberg (1999) утверждает, что риск такой псевдооперации не выше, чем риск, которому подвергается пациент, посещая кабинет стоматолога [17]. R Macklin (1999) в связи с этим заметила, что для большинства «просверливание дыр в черепе» - нечто более серьезное, чем «сверление зубов» [18].

**Правовая регуляция**

В США существуют два основных закона, регулирующих на федеральном уровне научные исследования, субъектом которых является человек: Закон о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах (Food, Drug, and Cosmetic Act, 21 U.S.C. 301 et seq.. 1938)[6] и Федеральный закон о научных исследованиях 1974г.(National Research Act of 1974, 42 U.S.C. 2891-2892) [19]. В соответствии с данными законами министр здравоохранения и социального обеспечения США (The Secretary of Health and Human Services) наделен правом издавать приказы и инструкции, касающиеся правил проведения биомедицинских научных исследований (biomedical research)[7] и исследований, направленных на изучение человеческого поведения (behavioral research)[8].

Нормативными актами американского «Минздрава» (The Department of Health and Human Services) установлены принципиальные критерии, без достижения которых научное исследования в упомянутых областях не может быть начато. Таких критериев два:

- получение информированного согласия на участие в исследовании от потенциального субъекта или его законного представителя;

- одобрение исследования специальной комиссией по контролю научных исследований (Institutional Review Board - IRB) [20].

IRB создается в каждом научно-исследовательском учреждении, получающем федеральное финансирование, и обладает полномочиями запрещать проведение научного исследования или модифицировать его. Для получения одобрения комиссией должно быть установлено, что исследование имеет научную значимость, отвечает существующим этическим стандартам, что риск субъектам исследования сведен к минимуму и компенсируется ожидаемой пользой [21].

**Информированное согласие: достаточность информации**

Применение доктрины информированного согласия в ее «первозданном» виде к ситуации научного исследования сталкивается с рядом трудностей. Творцы этой юридической конструкции (главным образом американские судьи) имели перед собой вполне определенную и ограниченную задачу – создать инструмент, помогающий решать чрезвычайно запутанные вопросы, возникающие в процессе рассмотрения в судах исков пациентов к врачам о недобросовестном лечении.

Апелляционный суд для Округа Колумбия, решая Canterbury v. Spence (1972), указал что «… границы обязанностей [врача по информированию пациента] определяются правом пациента принимать решение самоcтоятельно. Это право может быть эффективно реализовано только тогда, когда пациент обладает достаточной информацией для осуществления разумного выбора…» [22]. Предоставление пациенту д о с т а т о ч н о й информации как об опасных, так и выгодных сторонах предлагаемого лечения - первый элемент доктрины информированного согласия.

Между тем, лечение стандартным препаратом и клиническое испытание нового – отнюдь не одно и то же: в первом случае врач имеет достаточную, научно-обоснованную информацию о возможных рисках и выгодах, связанных с применением препарата, во втором - не только не имеет, но и вряд ли может обоснованно ожидать ее получения ранее, чем через 10 лет от начала клинических испытаний[9], а потому исследователь в силу объективных причин лишен возможности предоставить субъекту надежную и достаточную информацию о рисках участия в исследовании.

Ситуация усугубляется еще и тем, что пациенты с психическими нарушениями чаще вовлекаются в процесс клинических испытаний психотропного препарата на более ранних (в сравнении с тем, как это происходит при обычных фармакологических исследованиях) стадиях его создания, т.к. адекватное моделирование психических расстройств на животных затруднено [23].

Безусловно, отсутствие достаточной информации о рисках исследования не означает, что исследователь не имеет некоторой, полученной на доклинической стадии испытаний, информации об ожидаемых рисках. Однако согласие, которое дано субъектом, способным по своему психическому состоянию его выразить, хотя и добровольно, но на основании неполной информации, вряд ли можно назвать информированным (по крайней мере, в том смысле, в каком этот термин используется в оригинальной доктрине информированного согласия). К тому же, на II этапе клинических испытаний психофармакологических препаратов речь идет не просто о субъекте, вынужденном принимать решение о своем участии/неучастии в исследовании, не имея достаточной информации о вероятности, размерах и характере рисков, но о том, что такое решение должен принимать субъект с нарушенной (в той или иной мере) способностью понимать, оценивать и рационально использовать информацию. Наконец, Prof. Saks (1998) высказывает мнение, что исследователи, будучи заинтересованы в осуществлении своего проекта, склонны решать в сомнительных случаях в сторону способности субъекта выразить согласие [24].

**Информированное согласие: способность принимать решение**

Суммируя сказанное, кажется не лишенным оснований предложение установить более высокий порог психического функционирования потенциального субъекта для юридически значимого согласия на участие в научном исследовании, в сравнении с ситуацией лечения. Однако не все логичное справедливо: реализация такого предложения создала бы почти непреодолимые трудности для участия в клинических испытаниях новых психотропных препаратов значительной части пациентов с психическими расстройствами, резистентными к существующим методам лечения. То есть, именно тот, кто мог бы ожидать наибольших выгод от своего участия в исследовании, не смог бы в нем участвовать. Рекомендованная комиссией Национального института здоровья (National Institute of Health) «скользящая шкала» согласия, предусматривающая зависимость «высоты» порога согласия от соотношения потенциальных рисков и выгод исследования, позволяет решать, по крайней мере, некоторые из возникающих трудностей [25].

Логичным также представляется предложение устанавливать в качестве порогового для юридически значимого согласия более высокий уровень психического функционирования потенциального субъекта в тех случаях, когда участие в исследовании сопровождается более чем минимальным риском и не приносит прямой пользы субъекту. Для некоторых психиатрических пациентов, однако, чувство собственной востребованности, мысль, что от их участия в исследовании зависит здоровье и благополучие многих пациентов в будущем и, что в качестве субъектов исследования они вносят такой вклад в общественное благополучие и научный прогресс, который не способны внести психически здоровые члены общества, могут быть важными факторами, мотивирующими решение о согласии. В связи с этим Prof. Saks (1998) предлагает устанавливать более высокий порог способности пациентов выразить информированное согласие «только в крайних случаях, когда сделанный ими [субъектами] выбор подвергает их серьезному риску очень значительного необратимого вреда» [26].

Концепция риска включает в себя комбинацию вероятности и степени возможного вреда или ущерба: риск рассматривается как «высокий» или « низкий» в зависимости от того, насколько велика его вероятность и насколько серьезен возможный вред [27]. Применительно к ситуации научного исследования обычно выделяют две степени риска: «минимальный риск» (minimal risk) и «более чем минимальный риск»[10] (greater than minimal risk). Минимальный риск причинения вреда субъекту исследования определяется как риск вреда[11] или дискомфорта, не превышающий (с учетом его вероятности и величины) тот, с которым субъект сталкивается в повседневной жизни[12] или в процессе рутинного физикального или психологического исследования [28]. Исследование, связанное с большим риском для субъектов, должно включать в себя более эффективные механизмы их защиты.

Что касается ожидаемой от исследования пользы или выгоды, можно говорить о прямой и непрямой пользе для субъекта исследования и пользе для других лиц или общества в целом. Прямая польза - улучшение состояния здоровья субъекта уже в процессе исследования или сразу после его окончания. Непрямая - отвлечение от жизненной рутины, встречи с новыми людьми, возможность ощущать себя полезным, доступ к профессиональной высококачественной помощи [29].

Ожидание лишь непрямой пользы недостаточно для одобрения исследования даже с небольшим превышением минимального риска в том случае, например, когда согласие получено не от субъекта исследования (ребенок, пациенты с выраженным психическим расстройством), а от его законного представителя [30].

Финансовая компенсация[13], получаемая субъектами за потраченное время и неудобства, связанные с участием в исследовании, обычно рассматривается как непрямая польза (имея в виду, что она возникает, не как ответ организма субъекта, например, на прием испытываемого препарата), в то же время, с точки зрения пациента, она может быть очень важна. Под пользой для других понимается польза для семьи субъекта, других пациентов с таким же расстройством, а также для будущих пациентов.

Какие составляющие психической деятельности потенциального субъекта научного исследования необходимо оценивать при решении вопроса о его способности принимать юридически значимые решения? Американская психиатрическая ассоциация (1998) рекомендует анализировать следующие четыре компонента [14]:

(1) Способность выразить свой выбор (ability to evidence a choice). Это наименее строгое требование. Субъекты могут оказаться неспособными продемонстрировать свой выбор либо потому, что не могут придти к определенному заключению, либо потому, что не могут сделать свое решение известным окружающим.

(2) Способность понимать имеющую отношение к делу информацию (ability to understand relevant information). Этот компонент принят во всех штатах и включает в себя способность понимать информацию, сообщаемую исследователем в процессе получения информированного согласия

(3) Способность оценивать ситуацию и ее возможные последствия (ability to appreciate the situation and its likely consequences). Способность применять информацию, понятую в общем виде, к своей конкретной ситуации.

(4) Способность разумно манипулировать информацией (ability to manipulate information rationally) - способность использовать рациональное мышление при оценке рисков и выгод, стоящих перед субъектом выборов. С точки зрения рациональности в данном случае оценивается процесс, а не результат [31].

Хотя стандарты способности субъекта принимать решения отличаются от штата к штату и могут включать в себя различные комбинации четырех перечисленных компонентов, способность понимать информацию, имеющую отношение к делу, является обязательным элементом таких стандартов во всех штатах.[15]

Вместе с тем, сам по себе стандарт способности принимать решения говорит лишь о том, какие из компонентов психического функционирования субъекта должны оцениваться. Критически важный вопрос – какая степень выраженности компонента необходима для того, чтобы считать принятое решение юридически значимым? (Например, сколько информации должно быть понято? Насколько хорошо субъект должен оценивать ситуацию? До какой степени рационально манипулировать информацией?)

Prof. Saks (1998) утверждает, что уровень психического функционирования субъекта, принимающийся в данном обществе в качестве минимально необходимого для обеспечения юридической значимости его решений, зависит от того, какой из двух категорий - автономии личности или патернализму - отдается предпочтение [32].

«На решение относительно того, где установить порог способности [принимать юридически значимые решения] влияют частично политическая система и система ценностей данного общества» [33]. В США, где возможность вторжения государства в жизнь граждан жестко ограничена и подвергается тщательному общественному контролю, этот порог, например, ниже, чем в России. Установление более высокого порога может восприниматься как неоправданное ограничение гражданских свобод. В то же время, признание неспособного субъекта способным оставляет его незащищенным перед эксплуатацией другими.

Американская психиатрическая ассоциация (1998) рекомендует следующий подход: чем менее благоприятно соотношение риск/выгода в исследовании, тем выше должны быть требования к уровню психического функционирования пациента, обеспечивающему юридически значимое согласие. И наоборот, в исследовании, где ожидаемый риск минимален, требование к способности выразить согласие на участие в исследовании должно быть менее жестким [34]. Исходя из этого, один и тот же субъект может оказаться способным по своему психическому состоянию выразить согласие на участие в одном исследовании, но неспособным – в другом.

Имеется общее согласие, что способность принимать решения требует определенного уровня интеллектуально-мнестических функций. Вопрос о том, следует ли считать субъекта неспособным принимать решения, если он утратил возможность эмоциональной оценки стоящего перед ним выбора, не имеет общепринятого ответа. Carl Elliott (1997) убежден, что некоторые пациенты с депрессией понимают, что участие в исследовании представляет риск для них, однако по причине депрессии могут активно стремиться подвергнуть себя риску. Он предлагает рассматривать в качестве неспособных принимать юридически значимые решения всех, кто «не проявляет минимальной степени беспокойства о своем благополучии» [35]. Ряд авторов оспаривают эту позицию, ссылаясь (1) на отсутствие достаточных данных о том, в какой степени имеющиеся у пациента эмоциональные расстройства могут нарушить его способность принимать решения и (2) на отсутствие общего согласия по вопросу о степени выраженности психических нарушений, которую общество готово принять в качестве границы разделяющей способность/неспособность [36].

Любой инструмент для оценки способности измеряет ее опосредованно, оценивая выполнение определенной задачи. Многие факторы могут затруднить реализацию потенциала и повлиять на выполнение задачи (тревога, качество самого инструмента измерения, условия, в которых производится оценка способности и т.д.). Проблема особенно осложняется, когда пациент имеет флуктуирующую способность принимать решения.[16] АПА (1998) рекомендует в необходимых случаях использовать дополнительные методы, помогающие субъекту полнее понять информацию, касающуюся характера научного исследования и последствий своего участия в нем: повторное предоставление информации, использование обучающих видеозаписей, групповое обсуждение с пациентами, ранее участвовавшими в подобных исследованиях [37].

Мнение, что способность субъекта принимать участие в научном исследовании должна оцениваться не самими исследователями, а независимым экспертом (т.к. исследователи, желая обеспечить необходимое число субъектов, могут иногда незаметно для себя снижать порог способности), не разделяется Американской психиатрической ассоциацией, поскольку ему нет надежных научных подтверждений [38].

**Информированное согласие: добровольность решения**

В докладе (1998) Национальной комиссии по защите лиц, являющихся субъектами биомедицинских и поведенческих исследований (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research), добровольное решение характеризуется как «свободное от принуждения и злоупотребления влиянием» [39]. В том же докладе подчеркивается, что принуждение имеет место, когда один человек намеренно использует открытую угрозу причинения вреда другому с целью добиться согласия последнего, а злоупотребление влиянием может осуществляться, например, путем обещания чрезмерного, необоснованно высокого вознаграждения за участие в исследовании [40]. Злоупотребление влиянием включает в себя также попытки исследователя манипулировать близкими родственниками пациента для того, чтобы оказать воздействие на выбор пациента. По мнению Keyserlingk et al. (1995) родственники могут рассматривать участие субъекта в научном исследовании и как способ уменьшить собственное бремя заботы о нем, и как способ улучшить свои шансы избежать возникновения у себя психической патологии, аналогичной той, что имеется у субъекта (имея в виду возможную наследственную отягощенность) [41].

Субъекты с нарушенной способностью принимать решения

Хотя лица с заметными психическими нарушениями могут оказаться неспособными выразить информированное» согласие на участие в научном исследовании, в определенных обстоятельствах (например, при невозможности провести данное исследование на субъектах с ненарушенной способностью принимать решения) при предоставлении дополнительных гарантий безопасности их участие в исследовании может быть этически приемлемым [42]. Каковы бы, однако, ни были эти обстоятельства и гарантии, такие лица должны вовлекаться в процесс информированного согласия настолько полно, насколько это возможно. Уважение к человеку, не способному по своему психическому состоянию сделать полностью автономный выбор, требует обеспечить ему возможность выбирать до такой степени, до какой он способен [43].

Национальная комиссия по защите лиц, являющихся субъектами биомедицинских и поведенческих исследований, рекомендовала в некоторых случаях разрешить исследователям использовать согласие на участие в исследовании, полученное от субъектов с нарушенной способностью принимать независимые решения [44]. Такое согласие («менее качественное», чем информированное) обозначается термином assent. Оно определено комиссией как «разрешение [на свое участие в исследовании], данное лицом, чья способность понимать и рассуждать до некоторой степени нарушена в результате болезни или длительного пребывания в психиатрическом учреждении, но кто остается дееспособным»[45]. По мнению комиссии, субъекты способны выразить assent, если они «знают, какие процедуры будут производиться в ходе исследования, добровольно соглашаются подвергнуть себя этим процедурам, недвусмысленно выражают свой выбор и знают, что имеют возможность отказаться от участия [в исследовании] » [46].

Может ли отсутствие активных возражений со стороны субъекта относительно его участия в исследовании считаться молчаливой или подразумеваемой формой такого согласия? По мнению комиссии, отсутствие возражений не может быть интерпретировано как согласие, и того, чтобы не возражающий, но не способный по своему психическому состоянию принимать решения субъект принял участие в сопровождающемся более чем минимальным риском исследовании, необходимо согласие его опекуна [47].

Отказ от участия в исследовании (dissent) - концепция, к которой обычно не применяются критерии способности принимать решения. Национальная консультативная комиссия по биоэтике (National Bioethics Advisory Commission -NBAC) недвусмысленно указала, что субъекты, принимающие участие в исследовании, всегда должны иметь свободу выйти из исследования на любой его стадии, в любое время, вне зависимости от их способности принимать значимые в правовом смысле решения [48].

В деле T.D. v. New York State Office of Mental Health (1996) суд признал неконституционным существовавшее в штате Нью-Йорк положение, в соответствии с которым утративший способность принимать решения пациент, возражавший против своего участия в научном исследовании, все же мог быть привлечен к участию в исследовании, если от такого участия ожидалась прямая терапевтическая польза пациенту [49].

Решение, принимаемое за субъекта доверенным лицом, часто упоминается, как одно из решений проблемы вовлечения в научное исследование пациентов, неспособных выразить информированное согласие. Хотя в американской литературе, посвященной этике научных исследований, часто используется термин «доверенное лицо» (proxy), федеральное законодательство оперирует термином «законный представитель» (legally authorized representative). Существующие законы штатов разными способами ограничивают участие в исследовании неспособных принимать решения лиц: даже если такой потенциальный субъект имеет опекуна (guardian), во многих случаях требуется получение опекуном специального (даваемого судом) разрешения на участие опекаемого в научном исследовании в качестве субъекта [50].

Некоторые штаты запрещают проведение определенных исследований с участием психиатрических пациентов, например, исследований, представляющих более чем минимальный риск и не несущих пользы субъекту [51]. В тех штатах, где законом установлено, кто и до какой степени может принимать решения за неспособного решать субъекта в ситуации научного исследования, исследователи руководствуются законом штата. Если такого закона в штате нет (а его нет во многих штатах), вопрос решается федеральными правилами, самими исследователями и комиссиями по контролю научных исследований. В настоящее время решения об участии в исследовании за неспособного выразить согласие субъекта обычно принимают члены его семьи (имеющие или не имеющие статус опекуна) [52]. Вопрос о том, следует ли на федеральном уровне установить, чтобы лица, принимающие решения за субъекта, имели статус опекуна, остается открытым.

**Заключение**

P. Appelbaum (2003), оценивая результаты научных исследований в американской психиатрии последней четверти XX века, относит их к «величайшим триумфам нашей профессии» и полагает, что «геномная революция» позволит психиатрам в следующем десятилетии не только проследить патологические процессы при многих психических расстройствах до их материальных основ в молекулярных нарушениях, но и создать средства, с помощью которых можно будет воздействовать на патологические изменения в структуре ДНК [53]. Для того, чтобы эти (особенно многообещающие для пациентов с шизофренией, болезнью Альцгеймера, рядом других тяжелых психических расстройств) перспективы стали реальностью, может понадобиться, кроме прочего, изменение подходов к оценке этической приемлемости научных исследований с участием психиатрических пациентов с выраженными психическими нарушениями, и в частности, широкое обсуждение вопроса о возможности таких субъектов участвовать в исследованиях, где ожидаемый риск выше минимального, немедленная прямая польза для субъекта неочевидна, но ожидаемая в будущем польза для пациентов с данным расстройством очень велика.

**Список литературы**

National Institutes of Health: Disease –Specific Estimates of Direct and Indirect Costs of Illness and NIH Report 1997-update report to Congress, April 1997.

Steven Hyman, Director, National Institute of Mental Health, in testimony to the U.S. Senate Appropriations Subcommittee Hearings,1997. Цит. по National Bioethics Advisory Commission: Research involving persons with mental disorders that may affect decision making capacity, Vol 1, report and recommendations of the National Bioethics Advisory Commission. Rockville, MD: NBAC, 1998.

Meltzer et al: Cost Effectiveness of Clozapine in Neuroleptic-Resistant Schizophrenia. Am. J. Psychiatry 1993, 150:1630-8

Appelbaum P: Drug-Free Research in Schizophrenia: An Overview of the Controversy. 18 IRB: A Review of Human Subjects Research, Jan-Febr.1996 Цит. по Reisner R, Slobogin C, Rai A.: Law and the Mental Health System. 3rd ed. West Group. St.P. Minn. 1999, at 295-296

World Medical Association Medical Ethics Manual. Ferney-Voltaire Cedex, France, WMA 2005, at 13. http://www.wma.net

World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. .Ferney-Voltaire, France, WMA 2004, http:// www.wma.net

Ibid.

Rothman K., Michels K: The Continuing Unethical Use of Placebo Controls. The New England Journal Of Medicine 1994, 331: 394-398

Carpenter W, Appelbaum P, Levine R: The Declaration of Helsinki and Clinical Trials: A Focus on Plazebo-Controlled Trials in Schizophrenia. Am. J. Psychiatry 2003,160:356-362

Ibid.

Ibid.

Ibid.

Rothman K, Michaels K: The Continuing Unethical Use Of Placebo…

Carpenter W, Appelbaum P, Levine R: The Declaration of Helsinki and Clinical Trials…

Kim S: Evidence-Based Ethics for Neurology and Psychiatry Research. NeuroRr 2004, 1:372-377

Albin R: Sham Surgery Controls: Intracerebral Grafting of Fetal Tissue for Parkinson’s Disease and Proposed Criteria for Use of Sham Surgery Controls. J. Med. Ethics 2002, 28:322–325

Stolberg S: Decisive Moment on Parkinson's Fetal-Cell Transplants. New York Times. April 20, 1999 : F2

Macklin R. The Ethical Problems With Sham Surgery in Clinical Research. N.Engl. J. Med 1999, 341: 992–996

Reisner R, Slobogin C, Rai A: Law and the Mental Health System. 3rd ed. West Group. St.P. Minn. 1999, at 291

Ibid.

National Bioethics Advisory Commission: Research Involving Persons with Mental Disorders that May Affect Decision Making Capacity. Rockville, MD, NBAC, 1998.

Canterbury v. Spence: U.S. Court of Appeals, D.C., 1972, 464, F. 2d 772

NBAC: Research Involving Persons with Mental Disorders… Ch.1, at 23

Saks E: Competency to Decide on Treatment and Research: The MacArthur Capacity Instruments (a paper commissioned for the National Bioethics Advisory Commission, city, date-no). http://onlineethics.org/reseth/nbac/mpaper5.html#importing

National Institutes of Health Panel Report: Research Involving Individuals with Questionable Capacity to Consent: Ethical Issues and Practical Considerations for Institutional Review Boards (IRB) February27, 1998, p 4

Saks E. Competency to Decide on Treatment and Research…

NBAC: Research Involving Persons with Mental Disorders…Ch 4. at 89

45 C.F.R, Paragraph 46.102

NBAC: Research Involving Persons with Mental Disorders… Ch.4 at 103

Ibid.

American Psychiatric Association: Guidelines for Assessing the Decision-Making Capacities of Potential Research Subjects with Cognitive Impairment. Am. J. Psychiatry 1998, 155:1649-1650

Saks E: Competency to Decide on Treatment and Research…

NBAC: Research Involving Persons with Mental Disorders… Ch 2 at 45

APA: Guidelines for Assessing the Decision –Making Capacities…

Elliott C: Caring about Risks. Arch. Gen. Psych.1997, 54:113

Appelbaum P: Rethinking the Conduct of Psychiatric Research. Arch. Gen. Psych.1997, 54:117,119 См. также Hirschfeld et al: Protecting Subjects and Fostering Research. Arch.Gen. Psych.1997, 54:121

APA: Guidelines for Assessing the Decision-Making Capacities…

Ibid.

National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research: The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (date, pg-no). Цит. по: National Bioethics Advisory Commission: Research involving persons with mental disorders that may affect decision making capacity, Vol 1, report and recommendations of the National Bioethics Advisory Commission. Rockville, MD: NBAC, 1998.

Ibid.

Keyserlingk et al: Proposed Guidelines for The Participation of Persons With Dementia as Research Subjects. Perspect. Biol. Med.1995, 38: 319

NBAC: Research Involving Persons with Mental Disorders… Сh.1 at 5, Ch.3 at 59

Ibid. Ch.3 at 59.

Ibid. at 60

Ibid.

Ibid.

Ibid. at 60-61

Ibid. at 63

TD v. New York State Office of Mental Health, 228 A.D. 2d 95, 650 N.Y.C.2d 173 (N.Y. App. Div. 1996)

NBAC: Research Involving Persons with Mental Disorders… Ch.3 at 76

Ibid.

Ibid. at 77

Appelbaum P: Help Secure the Future Of Psychiatric Research. Psychiatric News, Febr.7, 2003, Vol.38, 3, P.3