

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ

А. С. Казаков, С. К. Зырянов ✉

Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

Деменция поднимает много этических проблем, связанных со стадиями прогрессирования деменции, таких, как появление доклинических и бессимптомных, но подверженных риску развития деменции категорий пациентов, что ставит перед лечащими врачами этические вопросы о профилактических мерах, раскрытии рисков и защите от стигматизации и дискриминации. Несмотря на усилия по профилактике деменции, также приходится решать этические проблемы, связанные с изучением способов облегчения симптоматики клинической деменции, с необходимостью дополнительной защиты пациентов с деменцией при назначении фармакотерапии. Одним из возможных способов решения данных проблем должно быть использование комплексного подхода к проведению клинических исследований и анализу этических, правовых и социальных последствий деменции, для чего необходимо включать сбор данных, связанных с этикой, в дизайн самого исследования деменции.

Ключевые слова: деменция, этика, фармакотерапия, клинические исследования

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

✉ **Для корреспонденции:** Зырянов Сергей Кенсаринвич
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия; zyryanov_sk@rudn.university

Статья поступила: 17.04.2023 **Статья принята к печати:** 20.05.2023 **Опубликована онлайн:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.009

ETHICAL ISSUES OF PHARMACOTHERAPY AND CLINICAL TRIALS IN PATIENTS WITH DEMENTIA

Kazakov AS, Zyryanov SK ✉

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

Dementia raises many ethical issues associated with stages of dementia such as the appearance of preclinical and asymptomatic patients who are, however, at risk of dementia. Thus, physicians come across ethical issues about preventive measures, disclosure of risks and protection from stigmatization and discrimination. Despite efforts to prevent dementia, it is also necessary to solve ethical issues related to the study of ways to alleviate the symptoms of clinical dementia, with the need for additional protection of patients with dementia when prescribing pharmacotherapy. One of the possible ways to solve these issues should be to use an integrated approach to conducting clinical trials and analyzing the ethical, legal and social consequences of dementia, for which it is necessary to include the collection of ethics-related data in the design of the dementia study itself.

Keywords: dementia, ethics, pharmacotherapy, clinical trials

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

✉ **Correspondence should be addressed:** Sergey K. Zyryanov
ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198, Russia; zyryanov_sk@rudn.university

Received: 17.04.2023 **Accepted:** 20.05.2023 **Published online:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.009

Деменция, снижая способность человека самостоятельно принимать решения, поднимает этические проблемы, которые различаются по мере прогрессирования заболевания от статуса риска ранней деменции, основанного на биомаркерах, до ранних клинических симптомов и более тяжелых стадий.

Открытие биомаркеров, связанных с патофизиологией болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний, привело к трансформации выявления и диагностики этих заболеваний. Это, в свою очередь, привело к тому, что начинают изменяться контуры этических проблем, с которыми сталкиваются как специалисты здравоохранения, так и пациенты. Для болезни Альцгеймера, наиболее распространенной причины деменции, существующие научные данные подтверждают, что патофизиологический процесс начинается задолго до того, как человек становится пациентом с наблюдаемыми признаками и симптомами деменции [1]. В ходе другого исследования также

выделяется категория пациентов с «бессимптомным риском развития болезни Альцгеймера», и подтверждается роль биомаркеров в определении этой стадии [2]. Таким образом, выявление биомаркеров на основе исследования генетических данных или спинномозговой жидкости уже на доклинической и бессимптомной стадии заболевания поднимает ряд сложных этических проблем, связанных с фармакотерапией лиц с деменцией.

Во-первых, каковы этические последствия смещения фокуса медицинских исследований с изучения подходов фармакотерапии у пациентов с симптоматической болезнью Альцгеймера на изучение подходов фармакотерапии, в том числе и профилактической, у клинически бессимптомных пациентов с риском, основанным на биомаркерах? Во-вторых, как можно защитить пациентов с высоким риском развития деменции от стигматизации и дискриминации, которые сопровождают большинство форм необратимого снижения когнитивных способностей? Третья этическая проблема, возникающая на данном

этапе, заключается в том, что если эффективные методы лечения болезни Альцгеймера и других деменций остаются недостижимыми, то какова клиническая и социальная польза от знания своего статуса риска?

В последнее десятилетие было проведено несколько крупных клинических исследований по «вторичной профилактике» болезни Альцгеймера и других деменций, а также направленных на предотвращение снижения когнитивных способностей у лиц, у которых уже начали проявляться признаки процесса заболевания деменцией [3–5]. Проведение этих клинических исследований было вызвано тем фактом, что другие клинические исследования, в которых исследовались подходы к фармакотерапии у пациентов с симптоматическими формами деменции — например, фармакологические вещества, нацеленные на бета-амилоид, — не смогли повлиять на замедление прогрессирования деменции. Полученные отрицательные результаты проведенных исследований и побудили к проведению новых исследований, но уже с участием пациентов, у которых еще не проявляются заметные симптомы потери памяти, но у которых есть факторы риска, основанные на биомаркерах. Цель данных клинических исследований заключается в том, что начало фармакотерапии до нейродегенерации может оказаться более эффективным, чем фармакотерапия пациентов, у которых уже произошла гибель части нейронов.

Клинические исследования, направленные на профилактику развития и прогрессирования деменции, поднимают три этические проблемы. Первая, и, возможно, самая важная, заключается в том, что в некоторых клинических исследованиях участники узнают свой статус риска развития деменции, поскольку наличие подобного риска является условием включения в подобные исследования [4]. Эта этическая проблема означает, что в исследованиях, направленных на профилактику развития и прогрессирования деменции, необходимо тщательно разрабатывать алгоритмы и процедуры для минимизации вреда, который может сопровождать раскрытие информации о рисках развития деменции. Во-вторых, некоторая доля участников клинических исследований, направленных на профилактику развития и прогрессирования деменции, возможно, никогда бы не перешла от положительного статуса по биомаркерам, который дает им право на включение в исследование, к клиническим симптомам. В результате риск, клинических исследований для этой подгруппы лиц с положительными биомаркерами, которые никогда бы не прогрессировали до клинической деменции, должен быть включен в общее соотношение риска и пользы проводимого исследования. В-третьих, клинические исследования, направленные на профилактику развития и прогрессирования деменции, с одной стороны, имеют этическое преимущество в том, что в них участвуют люди с достаточными когнитивными способностями, чтобы взвесить риски и пользу. [4]. С другой стороны, это означает, что на участника клинического исследования полностью перекладывается самостоятельное решение сложных этических вопросов, возникающих в ходе подобных исследований — раскрытие статуса биомаркера, оценка пользы и вреда профилактической фармакотерапии и т. д.

Во время, как вопросы об этике риска сосредоточены на возможности развития деменции у когнитивно нормальных или слабо симптоматичных пациентов, у некоторой части этих пациентов развивается деменция, которая приводит к значительным когнитивным нарушениям. Это прогрессирование когнитивных нарушений поднимает

целый пласт других этических проблем, связанных с тем, как сбалансировать возможную пользу фармакотерапии, направленную на уменьшение симптомов деменции, с защитой данной группы пациентов от возможных рисков, связанных с их повышенной уязвимостью.

С 1950-х гг. множество национальных и международных кодексов, таких, как Хельсинкская декларация, устанавливают руководящие принципы регулирования проведения клинических исследований, включая их независимую проверку, соотношение риска и пользы для потенциальных участников, чтобы уязвимые группы населения не были объектом рискованных исследований [6]. Но и тут возникает несколько этических вопросов. Во-первых, если предположить, что уважение к личности подразумевает предоставление людям возможности принимать свои собственные решения об участии в клинических исследованиях, то как определять и оценивать способность и компетентность принятия решения об участии в исследованиях у лиц с деменцией? Во-вторых, если пациент с деменцией считается некомпетентным давать согласие на участие в исследовании, то насколько законный представитель имеет с этической точки зрения право дать согласие за него и на какой тип исследования? Эти вопросы по-прежнему остаются важными и в настоящее время, поскольку даже в условиях увеличения количества исследований, направленных на профилактику развития и прогрессирования деменции, также продолжают различать клинические исследования с включением лиц с клинически выраженной деменцией, чьи когнитивные нарушения вызывают сложные этические проблемы о получении согласия на участие.

Чтобы врач мог решить, какие пациенты с деменцией могут дать согласие на проведение медицинских манипуляций или на участие в клиническом исследовании, он должен оценить способности человека принимать решения, такие как понимание (способность осмысливать соответствующую информацию), оценка ситуации (способность применять эту информацию к своей собственной ситуации), рассуждение (способность сравнивать предлагаемые варианты и делать выводы о потенциальных последствиях выбора) и озвучивание выбора (способность сообщать о принятом решении) [7]. Оценивая эти четыре способности, врач делает заключение о том, способен ли человек принять соответствующее решение о дальнейшем лечении или об участии в клиническом исследовании [8].

Исследования способности пациентов с деменцией самостоятельно принимать решения показывают, что вероятность того, что их оценят как способных к принятию самостоятельных решений, зависит не только от общей тяжести когнитивных нарушений пациента, но и от рисков предполагаемой фармакотерапии или клинического исследования: чем больше рисков несет медикаментозное вмешательство и чем тяжелее проявления деменции у пациента, тем больше вероятность того, что пациент будет признан неспособным к принятию решений [8, 9].

Тем не менее, некоторые исследования показывают, что при многих неврологических и психиатрических заболеваниях наличие соответствующего диагноза автоматически не делает человека недееспособным [9, 10], в том числе и диагностирование болезни Альцгеймера или другой деменции не должно быть воспринято как определяющий фактор недееспособности человека. Среди пациентов с очень легкой формой болезни Альцгеймера, более половины способны дать осознанное

согласие на проведение медицинских манипуляций, а вот среди пациентов с умеренной формой болезни Альцгеймера большинство (но не все) уже не способны дать подобное согласие [8, 11]. Эти и другие исследования демонстрируют, что диагноз болезни Альцгеймера легкой и умеренной степени не может быть использован в качестве автоматического суждения о неспособности к принятию осознанного самостоятельного решения пациента о предлагаемой фармакотерапии или о принятии участия в клиническом исследовании [12, 13].

Таким образом, исследования способности пациентов с деменцией принимать решения о лечении приводят к трем ключевым выводам с соответствующими этическими последствиями. Во-первых, пациентов с легкой и ранней умеренной стадией болезни Альцгеймера не следует считать некомпетентными в принятии решений о клиническом лечении, так как часть пациентов, в частности с более высокой степенью понимания своего состояния и легкой стадией деменции, компетентна принимать решения о лечении. Во-вторых, в какой-то момент

компетентность в принятии решений явно утрачивается, указывая на важность ранней диагностики и раскрытия диагностических данных, чтобы пациенты могли заранее сообщить о своих предпочтениях в лечении. В-третьих, пациенты хотят участвовать в принятии решений о лечении в той мере, в какой позволяют их способности, указывая на важность вовлечения этих пациентов, даже если это не позволяет им принимать окончательное решение о лечении. Одним из возможных перспективных направлений для решения различных этических проблем, возникающих в ходе медикаментозного лечения пациентов с деменцией, является применение интегративного подхода к проведению клинических исследований и анализу этических, правовых и социальных последствий деменции, для чего необходимо включать сбор данных, связанных с этикой, в дизайн самого исследования деменции. Такого рода интеграция может помочь решению многих этических проблем, в том числе сбалансировать потенциальные преимущества раннего вмешательства с потенциальным вредом стигматизации и дискриминации.

Литература

1. Sperling RA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011; 7: 280–292.
2. Dubois B, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*. 2014; 13: 614–629.
3. Peter KR, Lynn Beattie B, Feldman HH and Illes J. A conceptual framework and ethics analysis for prevention trials of Alzheimer Disease. *Progress in Neurobiology*. 2013; 110: 114–123.
4. Sperling RA, Karlawish J and Johnson KA. Preclinical Alzheimer's disease — the challenges ahead. *Nature Reviews Neurology*. 2013; 9: 54–58.
5. Sperling RA, et al. The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Science Translational Medicine*. 2014; 6: 228fs13.
6. Emanuel EJ, Wendler D and Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000; 283: 2701–2711.
7. Appelbaum PS and Roth LH. Competency to consent to research: a psychiatric overview. *Archives of General Psychiatry*. 1982; 39: 951–958.
8. Karlawish JHT, Casarett DJ and James BD. Alzheimer's disease patients' and caregivers' capacity, competency, and reasons to enroll in an early-phase Alzheimer's disease clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002; 50: 2019–2024.
9. Kim SYH. Improving medical decisions for incapacitated persons: does focusing on 'accurate predictions' lead to an inaccurate picture? *Journal of Medicine and Philosophy*. 2014; 39: 187–195.
10. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011 May; 7(3): 270–279.
11. Gaster B, et al. Advance directives for dementia: meeting a unique challenge. *JAMA*. 2017; 318(22): 2175–6.
12. Cantor NL. On avoiding deep dementia. *Hastings Center Report*. 2018; 48(4): 15–24.
13. Dresser R. Advance directives and discrimination against people with dementia. *Hastings Center Report*. 2018; 48(4): 26–7.

References

1. Sperling RA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011; 7: 280–292.
2. Dubois B, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*. 2014; 13: 614–629.
3. Peter KR, Lynn Beattie B, Feldman HH and Illes J. A conceptual framework and ethics analysis for prevention trials of Alzheimer Disease. *Progress in Neurobiology*. 2013; 110: 114–123.
4. Sperling RA, Karlawish J and Johnson KA. Preclinical Alzheimer's disease — the challenges ahead. *Nature Reviews Neurology*. 2013; 9: 54–58.
5. Sperling RA, et al. The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Science Translational Medicine*. 2014; 6: 228fs13.
6. Emanuel EJ, Wendler D and Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000; 283: 2701–2711.
7. Appelbaum PS and Roth LH. Competency to consent to research: a psychiatric overview. *Archives of General Psychiatry*. 1982; 39: 951–958.
8. Karlawish JHT, Casarett DJ and James BD. Alzheimer's disease patients' and caregivers' capacity, competency, and reasons to enroll in an early-phase Alzheimer's disease clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002; 50: 2019–2024.
9. Kim SYH. Improving medical decisions for incapacitated persons: does focusing on 'accurate predictions' lead to an inaccurate picture? *Journal of Medicine and Philosophy*. 2014; 39: 187–195.
10. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011 May; 7(3): 270–279.
11. Gaster B, et al. Advance directives for dementia: meeting a unique challenge. *JAMA*. 2017; 318(22): 2175–6.
12. Cantor NL. On avoiding deep dementia. *Hastings Center Report*. 2018; 48(4): 15–24.
13. Dresser R. Advance directives and discrimination against people with dementia. *Hastings Center Report*. 2018; 48(4): 26–7.