



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Философия. Психология. Педагогика. 2024. Т. 24, вып. 2. С. 162–166

Izvestiya of Saratov University. Philosophy. Psychology. Pedagogy, 2024, vol. 24, iss. 2, pp. 162–166

<https://phpp.sgu.ru>

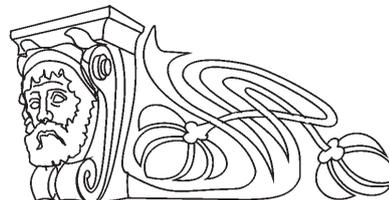
<https://doi.org/10.18500/1819-7671-2024-24-2-162-166>

EDN: GKXPAN

Научная статья

УДК 616-08-047.42+608.1

Проблема критериев приемлемости в биомедицинском эксперименте: философско-методологический анализ



М. А. Нартова

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Россия, 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1

Нартова Мария Андреевна, аспирант кафедры философии и методологии науки, m.nartova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2069-791X>

Аннотация. Введение. Становление и развитие современной доказательной медицины не представляется возможным без проведения клинических исследований при участии человека как испытуемого. Методология таких экспериментов основана на тщательном отборе испытуемых на основании так называемых критериев приемлемости – параметрах, совокупность которых, по мнению научного сообщества, формирует оптимальную для изучения терапевтических свойств того или иного лекарства группу пациентов. Рассматриваются некоторые биоэтические аспекты практических проблем формулирования таких критериев; исследуется вопрос о возможности надлежащего применения полученных в рамках клинических исследований научных данных. **Теоретический анализ.** На примере пациентов с ВИЧ-положительным статусом показано, что чрезмерная формализация процесса определения критериев приемлемости приводит к формированию фундаментальных различий между участниками клинических исследований и пациентами рутинной врачебной практики, что ставит под угрозу возможность надлежащей экстраполяции результатов таких исследований вне экспериментального поля и реализацию одного из главных биоэтических принципов клинических исследований: приносить пользу обществу. **Заключение.** Обосновывается необходимость пересмотра методологических и биоэтических оснований процесса формулирования критериев приемлемости с учетом тех рисков, с которыми сталкиваются пациенты экспериментальной терапии и реальной клинической практики.

Ключевые слова: биоэтика, клинические исследования, критерии приемлемости, методология эксперимента, редукционизм в медицине

Для цитирования: Нартова М. А. Проблема критериев приемлемости в биомедицинском эксперименте: философско-методологический анализ // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Философия. Психология. Педагогика. 2024. Т. 24, вып. 2. С. 162–166. <https://doi.org/10.18500/1819-7671-2024-24-2-162-166>, EDN: GKXPAN

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

The problem of eligibility criteria in biomedical experiment: Philosophical and methodological analysis

M. A. Nartova

Lomonosov Moscow State University, GSP-1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Maria A. Nartova, m.nartova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2069-791X>

Abstract. Introduction. The formation and development of modern evidence-based medicine is not possible without clinical studies with the participation of humans as subjects. The methodology of such experiments is based on careful selection of subjects based on the so-called eligibility criteria – parameters which form the optimal patient group for studying the therapeutic properties of a particular drug based on the science community's expectations. The article considers some bioethical aspects of the practical problems of formulating such criteria, and also it examines the question of the possibility of proper application of scientific data obtained in the framework of clinical studies. **Theoretical analysis.** Based on the example of HIV-positive patients, it is shown that excessive formalization of the process of determining eligibility criteria leads to the formation of fundamental differences between participants in clinical trials and patients in routine medical practice, which put at risk the ability to properly extrapolate the results of such studies outside the experimental field and realization of one of the basic bioethical principles of clinical trials: to be useful for society. **Conclusion.** The article substantiates the need to revise the methodological and bioethical foundations of the process of formulating eligibility criteria, taking into account the risks faced by patients of experimental therapy and patients in real clinical practice.

Key words: bioethics, clinical trials, eligibility criteria, methodology of experiment, reductionism in medicine



For citation: Nartova M. A. The problem of eligibility criteria in biomedical experiment: Philosophical and methodological analysis. *Izvestiya of Saratov University. Philosophy. Psychology. Pedagogy*, 2024, vol. 24, iss. 2, pp. 162–166 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1819-7671-2024-24-2-162-166>, EDN: GKXPAN

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

Клинические исследования, будучи неотъемлемой частью современной доказательной медицины, позволяют сформулировать фармакологические рекомендации для лечения заболеваний различных нозологий. Цель их проведения – изучение эффективности и безопасности лекарственных средств при участии человека как испытуемого. Одним из важнейших методологических принципов таких исследований является формулирование строгих критериев приемлемости (eligibility criteria) для потенциальных участников, что обеспечивает формирование унифицированной группы пациентов, принимающих участие в биомедицинском эксперименте.

Научное сообщество признает важность критериев приемлемости для надлежащего проведения клинических исследований и получения достоверных результатов, однако все чаще ученые обращают внимание на несостоятельность некоторых устоявшихся практик, связанных с разработкой таких критериев, как чрезмерная строгость, и связанные с этим аспектом сложности в последующем формулировании клинических рекомендаций [1, 2]. Краткий философско-методологический анализ некоторых практических проблем формулирования критериев приемлемости проводится с учетом двух составляющих: во-первых, необходимости получения значимых, с научной точки зрения, результатов (которые не могли быть получены иным, кроме проведения клинических испытаний, способом), а во-вторых, необходимости защищать права и здоровье испытуемых, которые добровольно подвергают себя риску, участвуя в экспериментальном протоколе.

Теоретический анализ

Критерии приемлемости подразделяются на две основные категории: критерии включения (параметры, которые должны быть зафиксированы у потенциального пациента для его включения в эксперимент) и критерии исключения (наличие хотя бы одного параметра из этой категории делает невозможным участие пациента в клиническом исследовании). И если первая

категория чаще всего является специфичной по отношению к определенной нозологии, отражая функциональные, физиологические, биохимические и другие особенности течения заболевания, то вторая категория – критерии исключения – представляет собой более унифицированную группу параметров, нередко независимую от профиля исследования. Так, среди наиболее часто утверждаемых критериев исключения исследователи выделяют состояние беременности, лактацию, нарушение функции почек и печени, а также наличие у потенциального пациента определенных инфекционных заболеваний, например ВИЧ [3].

Изучение биоэтических аспектов проблемы формулирования критериев исключения целесообразно начать с краткого анализа онтологического статуса болезни в рамках клинического испытания. Для начала обратимся к самому понятию «исследование». Согласно определению, предложенному ведущим отечественным биоэтиком Б. Г. Юдиным, «исследование, в частности экспериментальное исследование, – это создание для изучаемого объекта (или явления, или процесса) таких условий, которые позволяют контролировать оказываемые на него воздействия» [4, с. 59].

Объектом клинических исследований является лекарственная форма фармакологически активного вещества или плацебо, изучаемых или используемых для контроля. Формулирование критериев приемлемости в рамках клинических испытаний по сути представляет собой «конструирование» подходящей для исследования данного лекарственного препарата болезни путем обозначения области допустимых параметров (возраст пациента, его функциональное состояние, наличие или отсутствие у него сопутствующих заболеваний и т.п.). С клинической точки зрения, целью применения таких критериев служит унификация потенциальных участников по наиболее значимым параметрам, а также исключение пациентов с повышенным риском возникновения побочных эффектов в рамках протокола исследования [5]. Однако с учетом того, что субъектом таких экспериментов выступает человек, обоснованным представляется исследование биоэтических аспектов такого редуccionистского подхода.



Более 100 лет назад английский врач А. Гаррод сформулировал тезис о том, что «... не существует двух особей одного вида с абсолютно идентичными параметрами тела или химическими процессами, протекающими по одному пути» [6, с. 1620]. Стремительное развитие биомедицины, обусловленное такими достижениями современной науки, как секвенирование ДНК, а также развитие протеомики и эпигенетики подтверждают этот тезис, не позволяя ученым естественнонаучных специальностей игнорировать тенденции к превалированию персонализированной медицины над унифицированным подходом в терапии [7]. При этом вопреки тезису М. Фуко о том, что «нет иной болезни, кроме индивидуальной ... потому что действие болезни по полному праву разворачивается в форме индивидуальности» [8, с.256], каждый биомедицинский эксперимент при участии человека как испытуемого по сути делает болезнь унифицированной, отвечающей строгим критериям на время проведения исследования.

Говоря о клинических исследованиях, Б. Г. Юдин отметил исключительную важность их научной обоснованности, «ведь если в силу тех или иных причин исследование не сможет принести достоверных или значимых результатов, то это значит, что испытуемые будут подвергаться необоснованному риску и тяготам» [9, с. 127]. Справедливым представляется вопрос о том, насколько существующий подход к формулированию критериев исключения является аргументированным с методологической и биоэтической точек зрения, и способствует ли его применение на практике получению значимых научных результатов.

Участие в клинических исследованиях всегда несет в себе риски для пациентов с учетом преимущественно экспериментальной, не включенной в клинические рекомендации, фармакотерапии. Как уже отмечалось, одним из методологических решений, которое предположительно позволяет защитить здоровье потенциальных испытуемых, является недопущение к исследованию тех пациентов, которые в силу наличия тех или иных физиологических состояний подвержены повышенному риску при включении в экспериментальный протокол.

Одной из важнейших методологических проблем при таком подходе является проблема наличия фундаментальных различий между группами пациентов в биомедицинских экспериментах и пациентов в реальной клинической практике. В связи с этим аспектом Аверитт и

соавторы предполагают, что недостаточно тщательная разработка критериев приемлемости может привести к тому, что результаты, полученные в рамках клинического исследования, не смогут быть воспроизведены вне биомедицинского эксперимента [10].

Для изучения данной проблематики рассмотрим одно из наиболее дискуссионных методологических решений, на которое ссылаются критики превалирующего в современных клинических исследованиях подхода к формулированию критериев исключения, а именно ВИЧ-положительный статус пациентов. Существующий в настоящее время подход к проведению биомедицинских экспериментов при участии человека как испытуемого подразумевает, что ВИЧ-положительный статус служит критерием исключения для большинства протоколов, кроме исследований антиретровирусной терапии. При этом недопущение пациентов с ВИЧ, например в онкологические протоколы, представляется спорным с биоэтической точки зрения с учетом того, что в реальной популяции пациентов с ВИЧ-положительным статусом именно онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности [11]. Другими словами, именно для этой группы пациентов результаты клинических испытаний противоопухолевых препаратов чрезвычайно важны, но ввиду ВИЧ-положительного статуса такие пациенты не смогут принять участие в протоколе.

Значимым представляется вопрос о том, является ли допустимым приоритет экспериментальной «чистоты» над реальной терапевтической практикой. Выбирая строгие критерии приемлемости, исследователи постулируют максимально возможную степень методологической обоснованности такого рода экспериментов, в том числе с точки зрения безопасности его участников. Но является ли это достаточным для того, чтобы не пересматривать такие критерии? Если участие в исследовании безопасно для его участников, но полученные данные не могут быть экстраполированы на рутинную клиническую практику, то можно ли считать проведение такого исследования методологически и этически обоснованным?

Стоит отметить еще один биоэтический аспект, связанный с проблемой формулирования критериев приемлемости, а именно практику назначения препаратов вне инструкции по применению (*off label*). Если определенная группа пациентов (скажем, пациенты с ВИЧ-положительным статусом) исключается из проведения клиниче-



ских исследований, то сформулировать научно обоснованные и экспериментально подтвержденные рекомендации по фармакотерапии для таких пациентов не представляется возможным. В этом случае врачи вынуждены назначать препараты, эффективность и безопасность которых никогда не была проверена для этой группы пациентов. Назначение препаратов вне инструкции по применению (т. е. без предварительно проведенных клинических исследований для этой группы пациентов) становится серьезной этической проблемой для врачей и фармацевтов ввиду необходимости проведения оценки соотношения риска и пользы терапии, формально не одобренной научным сообществом, для каждого конкретного пациента [12]. С одной стороны, такая ситуация соотносится с тенденцией все большего развития персонализированной медицины, когда учет индивидуальных особенностей пациента начинает превалировать над стандартизированными протоколами. С другой стороны, это приводит к обособлению внутри парадигмы доказательной медицины области субъективных медицинских решений, не подкрепленных научными исследованиями, что представляется спорным как с методологической, так и с биоэтической точки зрения.

Заключение

Чрезмерная формализация критериев приемлемости позволяет усомниться в одном из принципов Нюрнбергского кодекса, постулирующего, что эксперимент должен приносить обществу положительные результаты, а также актуализирует вопрос о том, возможно ли поступательное и равномерное относительно разных групп пациентов развитие современной фармакотерапии. Таким образом, представляется необходимым не только проведение биоэтического и методологического анализов существующей концепции включения пациентов в клинические исследования, но и пересмотр устоявшейся модели определения критериев приемлемости с учетом необходимости формулирования клинических рекомендаций для пациентов реальной, а не экспериментальной клинической практики.

Список литературы

1. Nguyen T. N., Raymond J., Nogueira R. G., Fischer U., Siegler J. E. The problem of restrictive thrombectomy trial eligibility criteria // *Stroke*. 2022. Vol. 53, № 9. P. 2988–2990. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.040006>

2. George S. L. Reducing patient eligibility criteria in cancer clinical trials // *Journal of Clinical Oncology*. 1996. Vol. 14, № 4. P. 1364–1370. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.4.136>
3. Duggal M., Sacks L., Vasisht K. P. Eligibility criteria and clinical trials: An FDA perspective // *Contemporary Clinical Trials*. 2021. Vol. 109. P. 106515. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106515>
4. Юдин Б. Г. Социальные технологии, их производство и потребление // *Эпистемология и философия науки*. 2012. Т. 31, № 1. С. 55–64.
5. Jin S., Pazdur R., Sridhara R. Re-evaluating eligibility criteria for oncology clinical trials: Analysis of investigational new drug applications in 2015 // *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35, № 33. P. 3745. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.4186>
6. Garrod A. E. The incidence of alkaptonuria: A study in chemical individuality // *The Lancet*. 1902. Vol. 160, № 4137. P. 1616–1620.
7. Goetz L. H., Schork N. J. Personalized medicine: Motivation, challenges, and progress // *Fertility and Sterility*. 2018. Vol. 109, № 6. P. 952–963.
8. Фуко М. Рождение клиники. М. : Смысл, 1998. 310 с.
9. Юдин Б. Г. От этической экспертизы к экспертизе гуманитарной // *Знание. Понимание. Умение*. 2005. № 2. С. 126–135.
10. Averitt A. J., Weng C., Ryan P., Perotte A. Translating evidence into practice: eligibility criteria fail to eliminate clinically significant differences between real-world and study populations // *NPJ digital medicine*. 2020. Vol. 3, № 1. P. 6. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0277-8>
11. Uldrick T. S., Ison G., Rudek M. A., Noy A., Schwartz K., Bruinooge S., Schenkel C., Miller B., Dunleavy K., Wang J., Zeldis J., Litter R. F. Modernizing Clinical Trial Eligibility Criteria: Recommendations of the American Society of Clinical Oncology-Friends of Cancer Research HIV Working Group // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35, № 33. P. 3753–3761. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.733>
12. Bernardi A., Pegoraro R. The ethics of off-label use of drugs: oncology pharmacy in Italy // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2008. Vol. 33, № 2. P. 95–99. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00902.x>

References

1. Nguyen T. N., Raymond J., Nogueira R. G., Fischer U., Siegler J. E. The problem of restrictive thrombectomy trial eligibility criteria. *Stroke*, 2022, vol. 53, no. 9, pp. 2988–2990. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.040006>
2. George S. L. Reducing patient eligibility criteria in cancer clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 1996, vol. 14, no. 4, pp. 1364–1370. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.4.136>



3. Duggal M., Sacks L., Vasisht K. P. Eligibility criteria and clinical trials: An FDA perspective. *Contemporary Clinical Trials*, 2021, vol. 109, pp. 106515. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106515>
4. Yudin B. G. Social technologies, its manufacturing and consumption. *Epistemology & Philosophy of Science*, 2012, vol. 31, no. 1, pp. 55–64 (in Russian).
5. Jin S., Pazdur R., Sridhara R. Re-evaluating eligibility criteria for oncology clinical trials: Analysis of investigational new drug applications in 2015. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, vol. 35, no. 33, pp. 3745. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.4186>
6. Garrod A. E. The incidence of alkaptonuria: A study in chemical individuality. *The Lancet*, 1902, vol. 160, no. 4137, pp. 1616–1620.
7. Goetz L. H., Schork N. J. Personalized medicine: Motivation, challenges, and progress. *Fertility and Sterility*, 2018, vol. 109, no. 6, pp. 952–963.
8. Foucault M. *Naissance de la clinique une archeologie du regard medical*. Paris, Presses universitaires de France, 1963. 212 p. (Russ. ed.: Fuko M. *Rozhdenie kliniki*. Moscow, Smysl, 1998. 310 p.).
9. Yudin B. G. From ethical expertise to humanitarian expertise. *Znaniye. Ponimaniy. Umeniyе* [Knowledge. Understanding. Skill], 2005, no. 2, pp. 126–135 (in Russian).
10. Averitt A. J., Weng C., Ryan P., Perotte A. Translating evidence into practice: Eligibility criteria fail to eliminate clinically significant differences between real-world and study populations. *NPJ digital medicine*, 2020, vol. 3, no. 1, pp. 6. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0277-8>
11. Uldrick T. S., Ison G., Rudek M. A., Noy A., Schwartz K., Bruinooge S., Schenkel C., Miller B., Dunleavy K., Wang J., Zeldis J., Litter R. F. Modernizing Clinical Trial Eligibility Criteria: Recommendations of the American Society of Clinical Oncology-Friends of Cancer Research HIV Working Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2017, vol. 35, no. 33, pp. 3753–3761. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.733>
12. Bernardi A., Pegoraro R. The ethics of off-label use of drugs: Oncology pharmacy in Italy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2008, vol. 33, no. 2, pp. 95–99. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00902.x>

Поступила в редакцию 17.02.2024; одобрена после рецензирования 03.03.2024; принята к публикации 02.05.2024
The article was submitted 17.02.2024; approved after reviewing 03.03.2024; accepted for publication 02.05.2024