

УДК 615.03; 615.1/.3

В. Є. ДОБРОВА, М. Г. СТАРЧЕНКО, І. А. ЗУПАНЕЦЬ, О. М. КОТЕНКО

Національний фармацевтичний університет

ОРГАНІЗАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ АНКЕТУВАННЯ ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ-УЧАСНИКІВ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ І ФАЗИ ТА ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ

При плануванні та проведенні клінічних випробувань І фази та досліджень біоеквівалентності виникає ряд етичних та організаційно-фінансових проблем. Насамперед вони стосуються оцінки ризиків, незручностей та дискомфорту для здорових добровольців.

У статті представлено комплексний аналіз регуляторних та етичних аспектів планування, організації та проведення КВ за участю здорових добровольців; описано анкету та методологічно-організаційні аспекти проведеного авторами анкетного опитування; результати опитування респондентів — здорових добровольців за першою частиною анкети.

Ключові слова: клінічне випробування; здорові добровольці; анкетне опитування; дискомфорт; компенсація за незручності

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Учасниками клінічних випробувань (КВ) І фази та досліджень біоеквівалентності (БЕ) є здорові добровольці. Під оцінкою користі від проведення такого КВ мається на увазі користь для суспільства в цілому, а не для окремої людини. Щодо незручностей участі здорового добровольця в КВ можна виділити фізичний, психічний та соціальний дискомфорт.

Фізичний дискомфорт залежить від властивостей досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ), можливих побічних реакцій/явищ, лікарської форми ДЛЗ (наприклад, таблетки спричиняють менший дискомфорт, ніж ін'єкції), частоти та часу відборів біозразків, графіку та тривалості дослідження та ін.

Психічний дискомфорт обумовлюється необхідністю спеціального обстеження (ВІЛ), відбору біозразків, дотриманням умов КВ, обмеженнями та заборонами певного образу життя, активності, питного режиму, харчування, участю в КВ у вихідні або святкові дні тощо.

Соціальний дискомфорт складається з необхідності перебувати в особливих умовах (госпіталізація, дотримання режиму), побоювання щодо розголошення конфіденційної інформації, отриманої при процедурах КВ, опитуванні, об-

стеженні (розголошенням може бути нанесений збиток у положенні добровольця в суспільстві).

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Нормативно-правові, регуляторні та етичні вимоги до досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження регламентуються Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації, Законом України «Про лікарські засоби», Наказами та Настановами Міністерства охорони здоров'я України, Керівництвами ВООЗ та British Pharmaceutical Industry [1, 4, 8–10, 13, 15].

Етичні питання та проблеми фінансової компенсації суб'єктам КВ — здоровим добровольцям обговорюються у вітчизняних та іноземних публікаціях [2, 3, 5–7, 12, 14].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Згідно етичних принципів планування та організації КВ за участю здорових добровольців, враховуються ризики та незручності, оскільки кожне дослідження має свої специфічні умови та обмеження. При можливості, дослідження плануються та проводяться таким чином, щоб передбачити та мінімізувати можливі незручності та дискомфорт. За витрачений добровольцем час, ризики участі та певний дискомфорт спонсором КВ або Контрактною дослідницькою організаці-

єю (представником спонсора) передбачається виплата грошової компенсації.

Вищевикладене стало передумовою для комплексного дослідження з наукового обґрунтування підходів і методик для розрахунку компенсації здоровим добровольцям з огляду на важливість організаційно-економічних аспектів КВ I фази та досліджень біоеквівалентності.

Актуальним невирішеним завданням до теперішнього часу також є комплексний аналіз регуляторних та етичних аспектів планування, організації та проведення КВ за участі здорових добровольців.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Цілями статті є: комплексний аналіз регуляторних та етичних аспектів планування, організації та проведення КВ за участі здорових добровольців; опис розробленої авторами анкети та методологічно-організаційних аспектів анкетного опитування; представлення результатів опитування респондентів — здорових добровольців за першою частиною анкети.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Авторами проведено комплексний аналіз етичних аспектів організації та проведення КВ за участі здорових добровольців з урахуванням сучасних міжнародних та вітчизняних нормативно-регуляторних та етичних вимог. За результатами дослідження, головними етичними складовими планування та проведення КВ за участі здорових добровольців є:

- планування КВ з мінімізацією можливих ризиків та незручностей для учасників;
- використання малоінвазивних процедур КВ у всіх можливих випадках;
- при використанні інвазивних процедур виконання доручається досвідченому кваліфікованому персоналу;
- мінімальний можливий, але достатній об'єм біозразків з метою мінімізації відібраного загального об'єму крові;
- дотримання процедури отримання добровільної письмової інформованої згоди на участь у КВ;
- врахування відсутності надмірної або необґрунтованої зацікавленості учасників-здорових добровольців або примуса до участі в КВ;
- надання інформації щодо матеріальної компенсації здоровим добровольцям, опис умов, сум та порядку їх виплати в протоколі КВ,

інформації для учасників та ін. матеріалах, при необхідності;

- розгляд та схвалення тексту оголошення щодо набору здорових добровольців у КВ;
- дотримання вимог конфіденційності;
- при участі учасників з вразливих груп досліджуваних — необхідність контролю з боку Етичних Комісій та ретельніше виконання процедур контролю з боку спонсора (увага при моніторингах та аудитах);
- обґрунтування грошової компенсації здоровим добровольцям, при можливості.

Для досягнення поставленої мети авторами було проведено анкетування 99 здорових добровольців, які беруть участь у КВ I фази або біоеквівалентності. Респонденти-добровольці — з бази даних здорових добровольців місця проведення КВ I фази або біоеквівалентності (Клініко-діагностичний центр Національного фармацевтичного університету України).

Для аналізу важливості для добровольців впливу тих чи інших факторів та формування переліку «критеріїв дискомфорту» був використаний метод групового оцінювання.

Авторами була розроблена анкета, яка композиційно мала наступну структуру: вступ, паспортна та основна частина. У вступі було надано інформацію стосовно організаторів та мети анкетування, а також вказано, що отримані дані використовуватимуться тільки з вказаною метою та анонімно.

В анкеті було використано відкриті та закриті запитання.

Паспортна частина анкети містила одинадцять запитань про стать; вік; освіту; рід занять; кількість КВ та КВ I фази або біоеквівалентності, у яких брали участь анкетовані; як часто; важливість розробки системи компенсації здоровим добровольцям, а також наявність пропозицій щодо організаційних і фінансових питань КВ I фази або біоеквівалентності.

У основній частині анкети опитуваним добровольцям пропонувалися 32 запитання, які стосувалися оцінки значущості для добровольця виду дослідження, фармакологічної групи досліджуваного ЛЗ (ДЛЗ), його лікарської форми, кількості ЛЗ, яка повинна прийматися під час дослідження, а також ряду особливих аспектів такого типу КВ (загальна тривалість дослідження; кількість днів госпіталізації та періоду «відмивання»; об'єму однієї відібраної проби крові; загального об'єму відібраної крові при дослідженні; кількості проб крові тощо). Ці запитання, які повною мірою характеризували умови, обмеження, та особливості проведення КВ, що

є дискомфортом для добровольця, оцінювалися за 5-бальною шкалою.

Запитання розробленої анкети не викликали негативних емоцій; не були обтяжені варіантами відповідей; не нав'язували думку авторів; не перевищували можливості пам'яті та компетенції респондентів.

Враховуючи, що дане анкетування має велике значення для виявлення найбільш важливих для добровольців факторів, то отримані дані щодо 99 здорових добровольців були проаналізовані за віковим та статевим складом, а також за родом занять добровольців. Також були проаналізовані відповіді на питання про їх участь у випробуваннях та про частоту участі у подібних випробуваннях.

З добровольців, які приймали участь у анкетуванні, 50,51% складають чоловіки, а 49,49% — жінки (рис. 1). Всі здорові добровольці були старші 18 років.

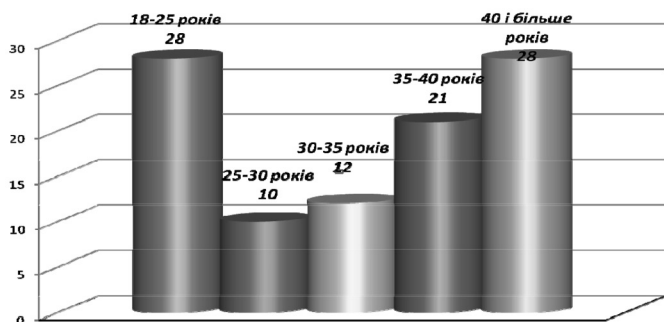


Рис. 1. Розподіл респондентів-здорових добровольців за віковими категоріями

Цікаво, що вік більшості чоловіків-добровольців (17 респондентів) складає 18–25 років, а жінок-добровольців (15 респондентів) у більшості — старше 40 років (рис. 2, 3). При розгляді загальної картини вік більшості здорових добровольців — 18–25 років або старше 40 років (по 28 респондентів у кожній категорії). Найменш численною віковою групою виявилась група добровольців у віці 25–30 років.

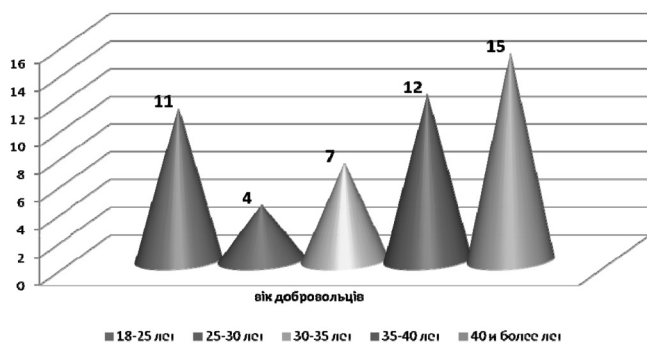


Рис. 2. Віковий розподіл здорових добровольців-жінок

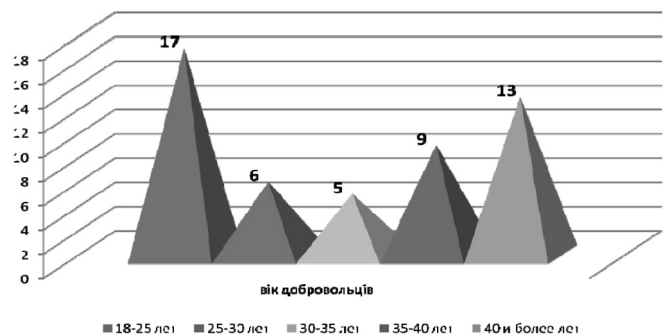


Рис. 3. Віковий розподіл здорових добровольців-чоловіків

Більшість опитаних здорових добровольців мають вищу освіту (57,58%) та працюють службовцями (41,41%).

Слід зазначити, що більш чверті (26,26%) всіх опитаних добровольців відповіли, що беруть участь в КВ вперше. В КВ I фази або біоеквівалентності вперше брали участь 33 опитаних добровольця (33,33%).

Також більшість опитаних (41 респондент; 41,41%) відмітили, що беруть участь у КВ з частотою 1 раз на рік. Кількість добровольців, які на запитання частоти участі в КВ I фази або біоеквівалентності відмітили відповідь «вперше», склало 37,37% (37 добровольців).

Актуальним запитанням першої частини анкети було питання щодо важливості розробки системи компенсації за незручності, яка враховує дискомфорт для здорових добровольців при КВ. Практично всі респонденти-добровольці (97 осіб; 97,98%) відповіли на це запитання позитивно, тобто для самих здорових добровольців це є важливим аспектом участі в дослідженнях.

Останні 2 запитання першої частини анкети стосувались можливих пропозицій здорових добровольців щодо організаційних та фінансових аспектів. За результатами, 98% добровольців не мали пропозицій щодо організаційних питань та 95% — щодо фінансових. Це свідчить про достатньо високий рівень організації та проведення КВ I фази та біоеквівалентності в місці проведення досліджень, де проводилось анкетне опитування.

ВИСНОВКИ З ДАНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

В результаті анкетування здорових добровольців визначено, що для самих добровольців питання розробки системи компенсації за незручності, яка враховує їх дискомфорт під час проведення КВ, є важливим аспектом для участі у дослідженнях. Більшість опитаних мають вищу освіту і є службовцями, що, слід вра-

ховувати у системі компенсації за дискомфорт під час випробувань.

Наступним етапом є представлення результатів другої (спеціальної) частини анкети проведеного анкетного опитування здорових добровольців з метою розробки критеріїв дискомфорту. Критерії враховані при розробці методики визначення грошової компенсації здоровим добровольцям при проведенні клінічних випробувань I фази та досліджень з оцінки біоеквівалентності.

Результати проведеного авторами комплексного аналізу регуляторних та етичних аспектів планування, організації та проведення КВ за участі здорових добровольців впроваджуються у практику в сфері КВ лікарських засобів [11].

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», 2008 р.
2. Доброва В. Є. Обґрунтування та розробка методики розрахунку компенсації участі здорових добровольців у клінічних випробуваннях з урахуванням сучасних вимог / В. Є. Доброва, І. А. Зупанець, М. Г. Старченко, О. М. Котенко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2011. — № 5. — С. 9–14.
3. Доброва В. Є. Аналіз факторів дискомфорту з урахуванням вимог до належного планування клінічних випробувань за участю здорових добровольців / В. Є. Доброва, М. Г. Старченко, І. А. Зупанець, О. М. Котенко // Запоріжський медичний журнал. — 2011. — Т. 13 — №.5 — С. 16–21.
4. Закон України «Про лікарські засоби» (1996), із змінами і доповненнями [Електроний ресурс]. — Режим доступу до законодавчо-нормативного документу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=123%2F96-%E2%F0>
5. Зупанець І. А. Методологічні та організаційні аспекти проведення клінічних випробувань за участю здорових добровольців / І. А. Зупанець, М. Г. Старченко, В. Є. Доброва // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2010. — № 4. — С. 4–10.
6. Зупанець І. А. Розробка моделі організації клінічних випробувань генеричних лікарських засобів / І. А. Зупанець, М. Г. Старченко, В. Є. Доброва // Запоріжський медичний журнал. — 2011. — Т. 13. — № 4. — с. 23–27.
7. Корнацький В. М. Етичні аспекти досліджень лікарських засобів в Україні / Корнацький В. М., Сілантьєва О. В. — К., 2010. — 264 с.
8. Лікарські засоби. Належна клінічна практика: Настанова 42–7.0:2005 / Міністерство охорони здоров'я України. — Офіц. вид. — К.: вид-во ТОВ «Моріон», 2009. — 38 с.
9. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності: Настанова 42–7.1:2005 / Міністерство охорони здоров'я України. — Офіц. вид. — К.: вид-во ТОВ «Моріон», 2005. — 27 с.
10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» [Електроний ресурс]. — Режим доступу до законодавчо-нормативного документу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>.
11. Наукове обґрунтування моделі організації та проведення клінічних випробувань за участі здорових добровольців в Україні. Зупанець І. А., Морозов А. М., Ніколаєва В. В., Распутняк С. С., Ковтун Л. І., Корнацький В. М., Талаєва Т. В., Безугла Н. П., Доброва В. Є., Старченко М. Г. Методичні рекомендації (59.11 / 256.11). Наукове видання. Київ. — 31 с.
12. Beckford L. and Broome M. R. Ethics and the payment of research subjects. *Psychiatry*, 2007, Vol.6 (No.2). pp. 83–85. ISSN 1476–1793
13. Additional guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies // WHO TRS № 937–2006. — Annex 9. Режим доступу — http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex9_eng.pdf
14. Iltis A. S. Payments to Normal Healthy Volunteers in Phase 1 Trials: Avoiding Undue Influence While Distributing Fairly the Burdens of Research Participation // *Journal of Medicine and Philosophy Advance Access published online on February 3, 2009*
15. Guidelines for Phase 1 Clinical Trials. Association of the British Pharmaceutical Industry, 2007 Режим доступу- <http://www.abpi.org.uk/%2Fpublications%2Fpdfs%2Fphase1guidelines.pdf>

УДК 615.03; 615.1/3

Доброва В. Е., Старченко М. Г., Зупанец І. А., Котенко А. М.

**ПРОВЕДЕНИЕ АНКЕТИРОВАНИЯ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ — УЧАСТНИКОВ
КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ I ФАЗЫ И ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ**

При планировании и проведении клинических испытаний I фазы и исследований биоэквивалентности возникает ряд этических и организационно-финансовых проблем. В первую очередь, они касаются оценки рисков, неудобств и дискомфорта для здоровых добровольцев.

В статье представлен комплексный анализ регуляторных и этических аспектов планирования, организации и проведения клинических исследований при участии здоровых добровольцев; описаны анкета и методологически организационные аспекты проведенного авторами анкетного опроса; результаты опроса респондентов — здоровых добровольцев по первой части анкеты.

Ключевые слова: клиническое испытание, здоровые добровольцы, анкетный опрос, дискомфорт, компенсация за неудобства.

UDC 615.03; 615.1/3

V. E. Dobrova, M. G. Starchenko, I. A. Zupanets, A. M. Kotenko

**QUESTIONING OF HEALTHY VOLUNTEERS-PARTICIPANTS OF
CLINICAL RESEARCH PHASE I AND BIOEQUIVALENCE STUDY**

At planning and leadthrough of clinical researches phase I and bioequivalence studies there is a row ethics and organisation and financial problems. Above all things they touch evaluation of risks, inconveniences and discomfort for healthy volunteers.

In the article complex analysis of regulator and ethics aspects of planning, organization and leadthrough of clinical researches with participation of healthy volunteers is presented; a questionnaire and methodically-organisational aspects of the questionnaire conducted authors is described; results of questioning of respondents — healthy volunteers on the first part of questionnaire.

Key words: clinical research, healthy volunteers, questionnaire, discomfort, compensation for inconveniences.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Каф. управління якістю

Тел. 755–70–82

Надійшла до редакції:

11.11.2011