

УДК 615.07:661.12:658.562

В. Є. ДОБРОВА

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків***АНАЛІЗ МОТИВІВ УЧАСТІ ПАЦІЄНТІВ І ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ У КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ**

*У даній роботі проведено аналіз мотивів участі у клінічних випробуваннях здорових добровольців. Визначено та систематизовано фактори, що впливають на прийняття рішення особистістю щодо участі у клінічному випробуванні в якості об'єкта спостереження. Проведено мета-аналіз результатів власних та досліджень закордонних фахівців щодо оцінки моральних аспектів, які спонукають особистість на прийняття рішення щодо участі у клінічних випробуваннях, а також їх ставлення до матеріального стимулювання та компенсації можливих незручностей..*

Ключові слова: етичні аспекти, клінічні випробування, здорові добровольці, мотиви, фактори впливу.

**ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ**

Залучення достатньої кількості добровольців, характеристики яких відповідають базовим цільовій сукупності потенційних споживачів нових лікарських засобів (НЛЗ), є одним із ключових факторів належного забезпечення достовірності та якості клінічних випробувань (КВ) і валідності оцінок його результатів. Враховуючи це, при плануванні КВ необхідно передбачити певні заохочення до участі у дослідженні достатньої кількості об'єктів спостереження (здорових осіб/пацієнтів з певним захворюванням). З іншого боку, діяльність стосовно залучення добровольців до участі у КВ ЛІЗ має відповідати положенням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, керівництв ВООЗ, Закону України «Про лікарські засоби», наказів і настанов Міністерства охорони здоров'я України [1, 2, 6].

**АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ**

У число досліджень за участі людини крім КВ сьогодні входять великомасштабні епідеміологічні проекти, дослідження з використанням раніше отриманого біологічного матеріалу (крові, вилучених тканин і органів, генетичного матеріалу), вивчення психологічного стану людей [2]. У цьому випадку розширюється поняття ри-

зику для об'єкту спостереження (ОС). Тепер ризик – це не тільки можливість заподіяти шкоду здоров'ю ОС, а також можливість не санкціонованого і некоректного використання отриманої інформації про ОС, що може призвести до порушення прав людини і її дискримінації. З іншого боку, для отримання достовірного результату КВ і можливості його розповсюдження на генеральну сукупність хворих вибірка добровольців (здорових або пацієнтів) має бути репрезентативною та відповідати задачам дослідження. Виникають завдання залучення належної кількості фізичних осіб до участі у КВ в якості ОС у складі групи, яка отримує НЛЗ, або в складі контрольної групи [3].

**ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ**

Обґрунтування системи залучення добровольців до участі у КВ неможливе без належного всебічного аналізу внутрішньо-особистісних мотивів, які впливають на рішення людини. Одночасно залишається невирішеною низка проблем, серед яких відсутність на теперішній час комплексного вивчення ставлення спонсорів, дослідників, ОС до факторів, які можуть вплинути на рішення ОС щодо участі у КВ, відсутність цілісної системи залучення пацієнтів і здорових добровольців у КВ та узагальнених підходів щодо стимулювання їх участі.

©Доброва В. Є., 2014

### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Таким чином, необхідно визначити і дослідити фактори, які можуть вплинути на рішення ОС щодо участі у КВ, а також розробити методичні підходи до стимулювання їх участі згідно з етичними принципами планування та організації КВ.

### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для визначення цих мотивів було проведено аналіз ряду міжнародних та вітчизняних публікацій [5, 8, 10], за якими нами була визначена низка чинників, об'єднаних у базові мотиви участі у КВ здорових і хворих добровольців: медичних, моральних, психологічних, соціальних, фінансових (рис. 1), та проведено їх детальний аналіз.

Медичні мотиви обумовлюються можливістю вилікуватися, полегшити/стабілізувати перебіг захворювання та отримати лікування за допомогою найновіших ЛЗ і методик для хворих добровольців (пряма вигода), а також пройти якісне, поглиблене, всебічне медичне обстеження з використанням найновіших лабораторних і клінічних методик та обладнання як для хворих, так і для здорових добровольців [12].

Поряд з медичними мотивами мають велике значення моральні, психологічні та соціальні мотиви. Згідно з дослідженням, проведеним шляхом опитування 1490 жителів різних європейських країн [9, 11], 69 % респондентів обґрунтували свою участь у КВ бажанням допомогти розвитку медичної науки, а 57 % – допомогти іншим людям з подібною патологією, що чітко характеризує впливовість морального фактора в системі прийняття рішення щодо участі у КВ ЛЗ.

Психологічна кваліфікована підтримка персоналу місця проведення дослідження (МПД) і можливість поспілкуватися з хворими, які страждають на аналогічні захворювання, може стати важливим психологічним мотивом для участі у КВ хворого пацієнта. Крім того, достовірна інформація про стан здоров'я хворих і здорових добровольців та можливість підвищити якість життя є додатковим психологічним чинником. Належне забезпечення організації і проведення досліджень є соціальним стимулом участі у КВ як хворих, так і здорових добровольців [7]. Отже, важливими стають організаційні аспекти належного забезпечення КВ, інфраструктура МПД, ключову роль відіграють міжособистісні взаємодії персоналу в МПД, а також його доброзичливе відношення до добровольців.

Для здорових добровольців, які не мають прямої (терапевтичної) вигоди участі у КВ, важливим чинником є належна фінансова компенсація. Добровольці більш схильні брати участь у КВ, якщо бачать пряму вигоду для себе та своєї сім'ї. Фінансовий мотив участі у КВ може стосуватися не тільки здорових добровольців; так деякі фармацевтичні компанії або контрактно-дослідницькі організації своїй практиці передбачають і для хворих добровольців грошові компенсації за проїзд та час, витрачений на обстеження [4, 8, 10]. При цьому згідно з положеннями Гельсінської декларації ці винагороди не мають викликати необґрунтованої зацікавленості щодо участі у КВ, а у відповідності до настанови ICH GCP вони не повинні повністю залежати лише від терміну участі добровольця у КВ ЛЗ.

Аналіз внутрішньоособистісних мотивів участі у КВ як здорових, так і хворих добровольців дозволив виділити такі: медичні, моральні, психологічні та соціальні мотиви. Потрібно відмітити, що пріоритетність цих мотивів для здорових добровольців, які беруть участь у КВ I фази та дослідженнях біоеквівалентності, та хворих, які залучаються до II і III фаз, суттєво відрізняється.

При залученні до участі у КВ людей як ОС організатори КВ і лікарі-дослідники мають вирішити складне завдання. З одного боку, вони мають забезпечити включення у КВ необхідної кількості осіб для отримання достовірного і доказового результату, а з іншого, ретельно дотримуватися етичних принципів проведення КВ, викладених у Гельсінській декларації: добровільності, захищеності, користі, справедливості, соціальної справедливості.

Враховуючи те, що суб'єкт може залучатися до дослідження лише добровільно шляхом згоди і надання чітких роз'яснень відносно усіх можливих аспектів участі у КВ, важливо визначити та проаналізувати думки добровольців стосовно особливостей КВ.

Вибір методів щодо залучення цих осіб до участі у КВ при проведенні планування КВ є важливою задачею, при вирішенні якої потрібно враховувати не лише думки фахівців (організаторів і виконавців КВ), а також вивчати ставлення самих добровольців до різних аспектів КВ, а також можливі незручності та ризики для їх здоров'я. Для цього було проведено мета-аналіз закордонних публікацій, які стосуються досліджень щодо незручностей і дискомфорту при участі здорових добровольців у КВ [9 – 11]. Крім того, проведено самостійне дослідження думок

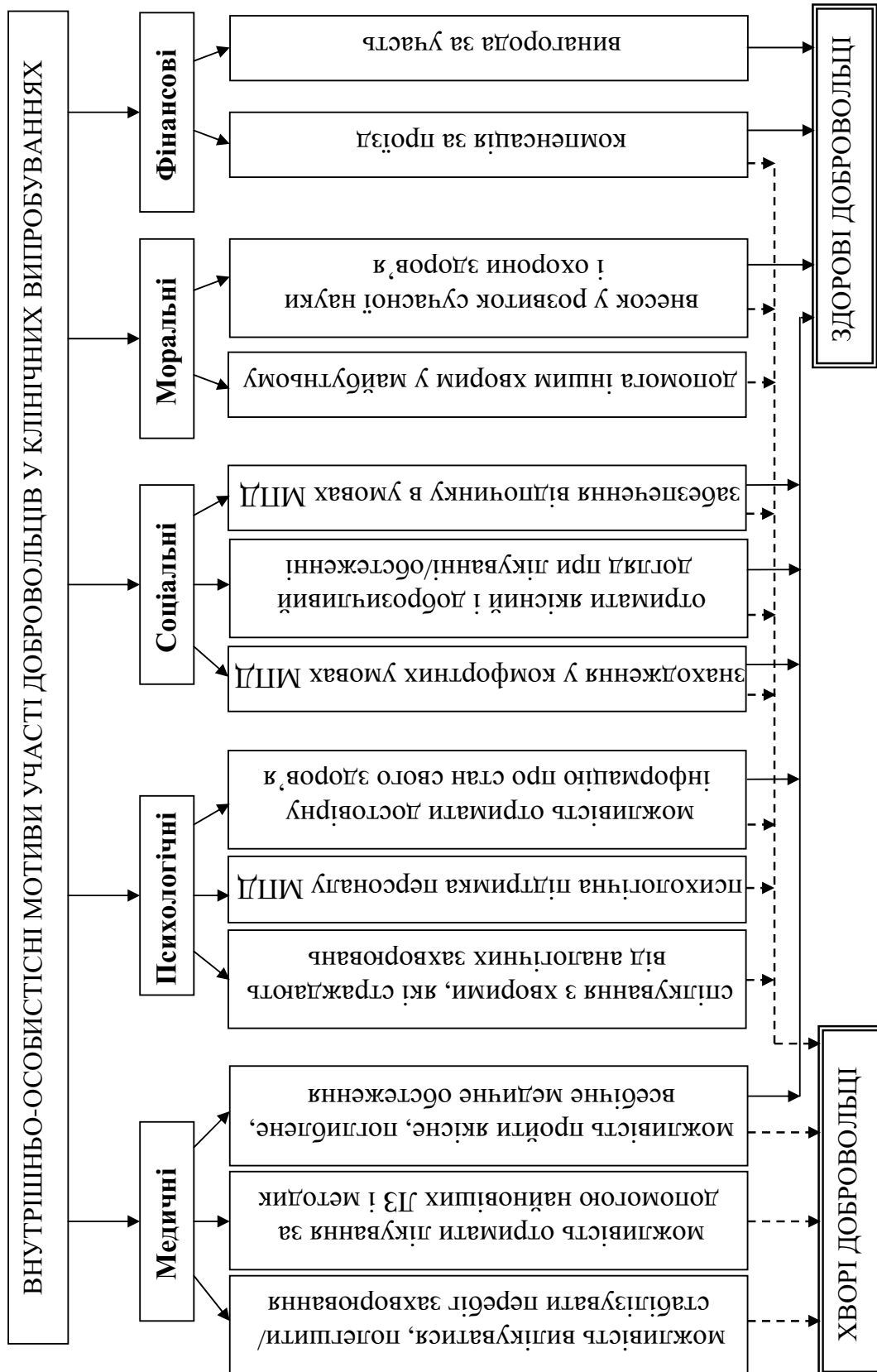


Рис. 1. Мотиви участі добровольців у клінічних випробуваннях

вітчизняних здорових добровольців, які брали участь у КВ I фази або дослідженні БЕ.

Німецьким товариством професіоналів, пов'язаних з фармакологією, (AGAH – Arbeitsgemeinschaft für Angewandte Humanpharmakologie) було проведено анкетування у 7 європейських центрах, де проводяться КВ і вивчення БЕ із залученням здорових добровольців [9]. До цього дослідження були залучені 440 здорових добровольці (30,5 % – жінки, 69,5 % – чоловіки), яким ставилися запитання стосовно їх віку, освіти, поточної зайнятості та досвіду участі у КВ.

У результаті аналізу отриманих відповідей можна визначити, що 46,8% респондентів відносяться до вікової групи 26-35 років, а 26,6 % –

36-45 років (рис. 2). Цікавою особливістю цього дослідження стало те, що серед добровольців була виділена група з 207 добровольців (47,1 %), які були співробітниками центрів і одночасно залучалися до КВ, як здорові добровольці. Зайнятість останніх 233 осіб розподілилася таким чином: 29,2 % добровольців склали студенти, 32,2 % – працюють, 8,2 % – домогосподарки, 11,2 % – безробітні, 9 % – пенсіонери, 10,3 % – інші (рис. 3). Більшість респондентів (73,8 %) брала участь більш ніж у 2 КВ (рис. 4).

За результатами опитування також було визначено відсоток тих респондентів, у яких певні обмеження й умови проведення КВ викликають суттєві незручності або дискомфорт (табл.).

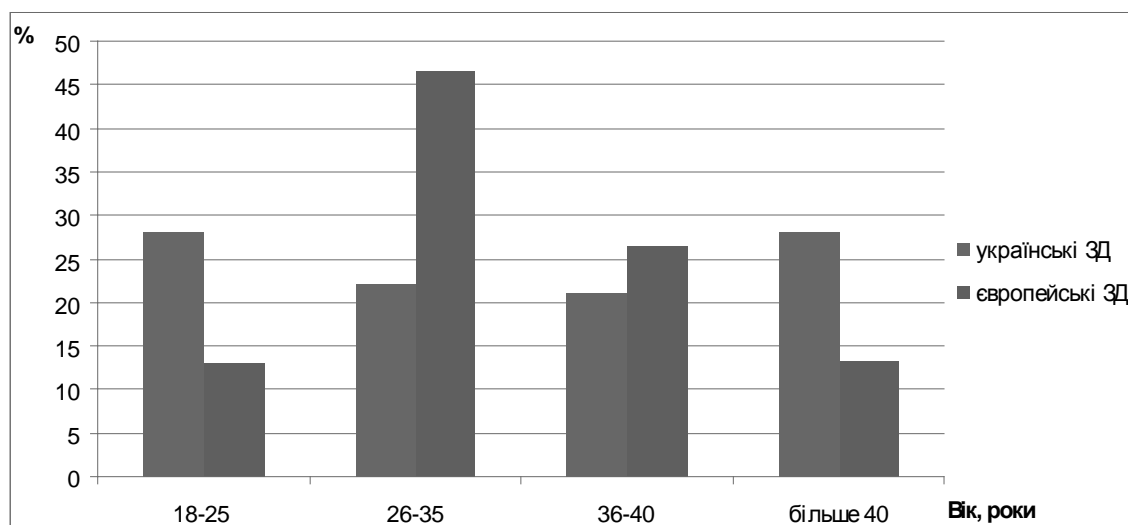


Рис. 2. Розподіл респондентів – здорових добровольців (ЗД) за віком, які брали участь у КВ в європейських центрах та в Україні

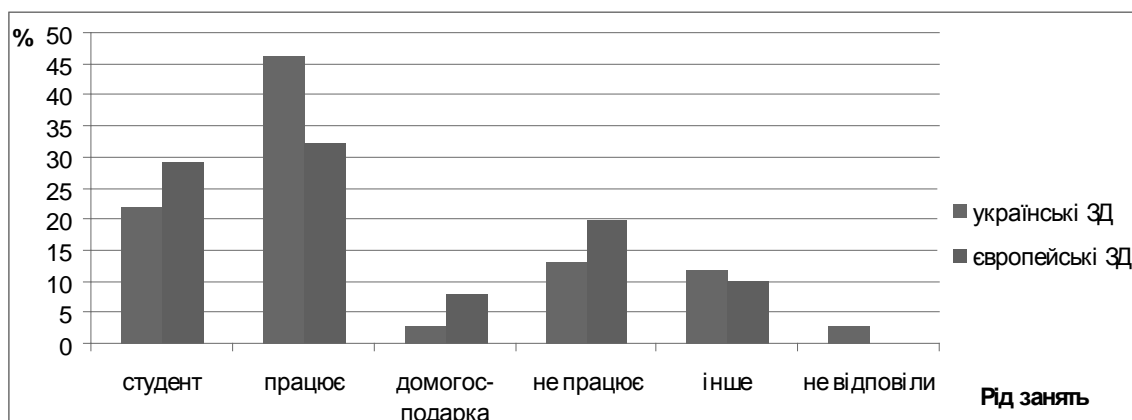


Рис. 3. Розподіл респондентів за родом занять

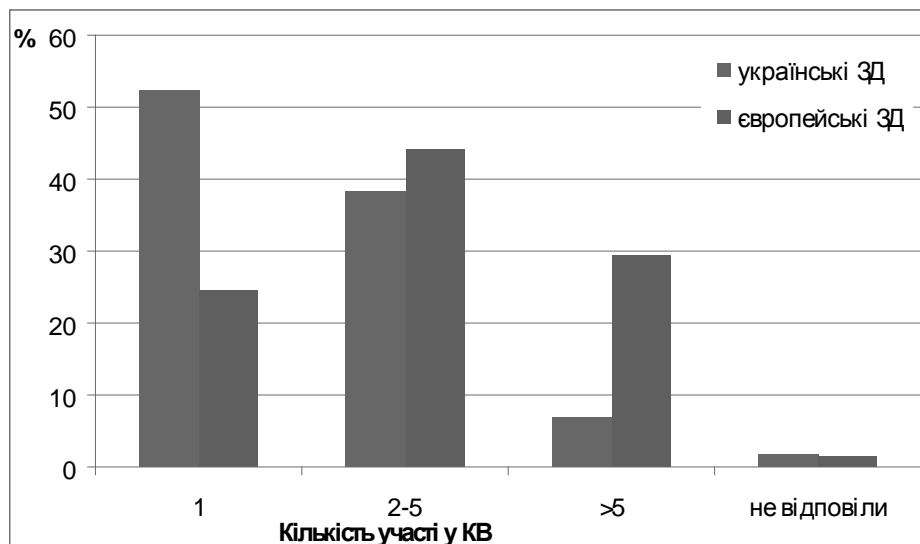


Рис. 4. Розподіл респондентів за кількістю участі у KB I фази та БЕ

Таблиця

## ОЦІНКА МОЖЛИВИХ НЕЗРУЧНОСТЕЙ І ДИСКОМФОРТУ

№ п/п	Показник щодо незручностей і дискомфорту при участі у KB	Частка добровольців, що оцінили ці показники, %	
		суттєві	не суттєві
1	Дотримання обмежень у типі напоїв (чай, кава, «Кока-кола», «Фанта», соки тощо)	13,2	86,8
2	Дотримання обмежень у алкоголі	1,8	98,2
3	Дотримання обмежень у нікотині	8,2	91,8
4	Дієтичне харчування і графік прийому їжі	7,7	92,3
5	Відсутність звичних речей та їжі	8,4	91,6
6	Меню і якість харчування	23,9	76,1
7	Інші добровольці	18,6	81,4
8	Персонал МПД і лікарі-дослідники	24,8	75,2
9	Приміщення МПД та інфраструктура	30,9	69,1
10	Спостереження та огляди	14,3	85,7
11	Медичні методи обстеження (ЕКГ, АТ, ЧСС)	8	92
12	Забір зразків крові	18,9	81,1
13	Дотримання нового графіка	10	90
14	Дотримання режиму сну та неспання	17,5	82,5
15	Монотонність	24,5	75,5
16	Зміна звичних денних ритмів	18	82

Була також досліджена суттєвість фінансових мотивів участі здорових добровольців, мешканців європейських країн, яка показала, що 53,3 % з них вважають ці мотиви основними; 27,8 % вважають, що мотивом їх участі є бажання внести вклад у розвиток фармацевтичної і медичної науки; 12,7 % – соціальна відповідальність, 6,2 % – можливість отримати якісне безкоштовне сучасне обстеження.

За результатами проведеного мета-аналізу відношення європейських здорових добровольців до участі у KB визначено, що фінансова компенсація не є найбільш важливим мотивом їх

залучення до досліджень. Дуже важливу роль відіграють моральні та соціальні мотиви, а також можливість отримати найсучаснішу діагностику стану здоров'я. Крім того, респонденти звернули увагу на важливість ставлення до них персоналу МПД, стану приміщень, відповідності умов знаходження їх на МПД та забезпечення особистісно-психологічного комфорту, що може бути використано при розробці підходів до залучення добровольців до участі у KB.

Анкетування здорових добровольців щодо їх ставлення до можливих незручностей і дискомфорту при участі у KB було проведено на базі

українських МПД. Учасниками дослідження були 99 здорових добровольців, які брали участь в КВ I фази або дослідженні БЕ. З 99 добровольців 50,51 % склали чоловіки та 49,49 % жінки. Слід зазначити, що вік більшості добровольців складав 18–25 років або більше за 40 років (по 28,28 %), а найменше добровольців було віком 25–30 років (10,10 %) (рис. 2). Більшість опитаних мала вищу освіту (57,58 %) і є службовцями (41,41 %), 22,22 % – студенти (рис. 3). Також більшість опитаних (41,41 %) відмітила, що бере участь у КВ з частотою 1 раз на рік, а брали участь вперше – 26,26 %. У 5 та більше дослідженнях брали участь 7,07 % добровольців (рис. 4).

Одним із запитань анкети було питання про важливість розробки системи компенсації за незручності, яка враховує дискомфорт для здорових добровольців при КВ. Слід зазначити, що майже всі добровольці (97,98 %) відповіли на це питання позитивно, тобто для українських здорових добровольців компенсаційний грошовий фактор є важливим аспектом.

#### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Проведено аналіз мотивів участі добровольців у КВ, визначені їх основні типи: медичний, психологічний, соціальний, моральний і фінансовий та особливості мотивації участі у КВ здорових і хворих добровольців.

Проведено анкетування 99 здорових добровольців, які брали участь у КВ I фази або дослідженні біоеквівалентності в українських місцях проведення дослідження, щодо ставлення їх до можливих незручностей і дискомфорту. Досліджено соціально-демографічний розподіл опитаних добровольців. Виконано порівняльний аналіз співпадіння думок проанкетованих добровольців-українців щодо участі в КВ та думок добровольців, мешканців європейських країн, виявлених німецьким товариством професіоналів, пов'язаних з фармакологією.

Слід відмітити, що 97,98 % респондентів-добробольців в Україні відзначили важливість розробки системи компенсації за незручності при КВ, в той час як лише 53,3 % добровольців-європейців вважають ці мотиви основними. Однак для 30 % добровольців-європейців важливу роль відіграють умови перебування на МПД, поведінка персоналу і різноманітність харчування, а українські добровольці не вважають ці фактори суттєвими для прийняття рішення щодо участі у КВ.

В подальшому планується проведення розширеного дослідження ставлення добровольців

щодо різних аспектів виконання етичних принципів, процесу підписання інформованої згоди, належного або неналежного мотивування щодо участі у КВ, забезпечення принципів благодіяння та справедливості.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Закон України «Про лікарські засоби» із змінами і доповненнями [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=123%2F96-%E2%F0> (10.10.12) – Назва з екрану.
2. Корнацький В. М. Етичні аспекти досліджень лікарських засобів в Україні / В. М. Корнацький, О. В. Сілантьєва. – К., 2010. – 264 с.
3. Сілантьєва О. В. Етичні аспекти набору та утримання пацієнтів у клінічних дослідженнях / О. В. Сілантьєва // Клинические исследования лекарственных средств в Украине: материалы работы третьей науч.-практ. конф. с междунар. участием, Киев, 4–5 нояб. 2010 г. – К.: МОРИОН, 2010. – С. 61.
4. Beckford L. Ethics and the payment of research subjects / L. Beckford, M.R. Broome // *Psychiatry*. – 2007. – Vol. 6, № 2. – P. 83–85.
5. Bentley J. P. The influence of risk and monetary payment on the research participation decision making process / J. P. Bentley, P. G. Thacker // *J. Med. Ethics*. – 2004. – Vol. 30. – P. 293–298.
6. Carlson R. V. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future / R. V. Carlson, K. M. Boyd, D. J. Webb // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 57, № 6. – P. 695–713.
7. Denegri S. UK Clinical Trials Gateway: Public and Patient Feedback Survey 2011 / S. Denegri, M. von Hildebrand. – London : National Institute for Health Research, 2012. – 27 p.
8. Downie J. The power of money: commercialization of research conducted in public institutions / J. Downie // *Otago Law Rev.* – 2006. – Vol. 11, № 2. – P. 305–325.
9. Hermann R. Adverse events and discomfort in studies on healthy subjects: the volunteer's perspective. A survey conducted by the German Association for Applied Human Pharmacology / R. Hermann, D. Heger-Mahn // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 53, № 3–4. – P. 207–214.
10. Iltis A. S. Payments to Normal Healthy Volunteers in Phase 1 Trials: Avoiding Undue Influence While Distributing Fairly the Burdens of Research Participation / A. S. Iltis // *J. of Med. and Philosophy*. – 2009. – Vol. 46, № 3. – P. 21–23.

11. Moher D. Reporting research results: a moral obligation for all researchers / D. Moher // Can. J. Anesth. – 2007. – Vol. 54, № 5. – P. 331–335.
12. Redig A. Volunteers and the Great Unknown: Interview with Clinical-Trial Participants

First-person reports explain why individuals—both healthy and ill—agree to participate in human-subjects research / A. Redig // Virtual Mentor. – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 331–334.

### **УДК 615.07:661.12:658.562**

**В. Е. Доброва**

#### **АНАЛИЗ МОТИВОВ УЧАСТИЯ ПАЦИЕНТОВ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

В данной работе проведен анализ мотивов участия в клинических испытаниях здоровых добровольцев. Определены и систематизированы факторы, влияющие на принятие решения личностью относительно участия в клиническом испытании в качестве объекта наблюдения. Проведен мета-анализ результатов собственных и исследований зарубежных специалистов по оценке моральных аспектов, побуждающие личность на принятие решения об участии в клинических испытаниях, а также их отношение к материальному стимулированию и компенсации возможных неудобств.

**Ключевые слова:** этические аспекты, клинические исследования, здоровые добровольцы, мотивы, факторы влияния.

### **UDC 615.07:661.12:658.562**

**V. Ye. Dobrova**

#### **ANALYSIS OF PATIENTS AND HEALTHY VOLUNTEERS MOTIVATION FOR INVOLVING INTO CLINICAL TRIALS**

In this paper, the analysis of the healthy volunteer's motivation of participation in clinical trials was suggested. The factors affecting the decision-making relative to the individual participation in a clinical trial as an object of observation were assessed and classified. The meta-analysis of the results of their own research and foreign experts was conducted to assess the moral aspects of inducing a person to make a decision about participation in clinical trials, as well as their relation to financial inducement and compensation for inconvenience.

**Key words:** ethical aspects of clinical trials, healthy volunteers, motivation, agents of influence.

*Адреса для листування:*

61057 м. Харків, ул. Пушкинская, 27  
Кафедри клінічної фармакології  
та клінічної фармації НФаУ  
Тел. (057)706-30-72  
E-mail: dobrova\_vika@mail.ru

Надійшла до редакції:

25.08.2014