

Інформація для пацієнтів про клінічні випробування лікарських засобів

Що таке клінічне дослідження?

Клінічне дослідження - наукове дослідження за участю людей, що проводиться для оцінки ефективності та безпечності лікарського препарату. Клінічне дослідження це єдиний спосіб довести ефективність і безпеку будь-якого нового препарату. Усі клінічні дослідження проводяться з дотриманням спеціальних міжнародних правил належної клінічної практики (Good Clinical Practice - GCP). Дотримання цих правил є гарантією для суспільства того, що права і безпека пацієнтів, що беруть участь в дослідженні, захищені, а результати дослідження - достовірні.

З якою метою проводяться клінічні дослідження?

Клінічні дослідження є невід'ємною частиною процесу розробки нових препаратів. Дослідження дають можливість отримати інформацію про те, наскільки новий препарат ефективний для лікування конкретного захворювання, які в нього побічні ефекти та наскільки вони небезпечні для здоров'я і життя людини. Тільки після того, як клінічні дослідження завершені та проаналізовано їх результати, фармацевтична компанія, що проводила дослідження, може подати заявку до державного органу на реєстрацію препарату (запросити дозвіл на його застосування). Жоден лікарський препарат не може бути введений на ринок, якщо він не пройшов етап клінічних досліджень. Залежно від результатів досліджень заявка на реєстрацію може бути відхилена або схвалена. Препарату буде відмовлено в реєстрації, якщо він виявився недостатньо ефективним чи безпечним. Однак, навіть у цьому випадку результати досліджень мають велике значення для людей. Завдяки їм вчені зможуть краще зрозуміти природу захворювання і рухатися далі в пошуку ефективних і безпечних методів лікування. Якщо ж результати досліджень підтверджують ефективність і безпеку препарату, він буде зареєстрований, і лікарі зможуть його призначати своїм пацієнтам у відповідності до показань.

Що таке інформована згода?

Перед тим як пацієнт прийме рішення про участь у дослідженні, йому буде надана повна інформація про це дослідження. Згода, яка дана добровільно і усвідомлено, з урахуванням всієї отриманої інформації, називається інформованою. Після попереднього обговорення, лікар надає пацієнтові письмову інформацію про дослідження, в якій розповідається про цілі дослідження, тривалість, процедури, можливі ризики і користь. Пацієнт може

взяти цей документ додому, щоб ще раз уважно прочитати його і порадитися з рідними або лікарем. Підписуючи інформовану згоду, пацієнт підтверджує, що прочитав і зрозумів всю інформацію, що стосується дослідження, що його згода на участь є добровільною і усвідомленою. Крім того, пацієнт має право відмовитися від участі і вийти з дослідження в будь-який момент і без пояснення причин такого рішення.

Навіщо брати участь у клінічних дослідженнях?

У кожного учасника клінічних досліджень можуть бути на це свої причини. Для когось аргументом «за» стане можливість довго спостерігатися й лікуватися у висококваліфікованого фахівця і безкоштовно отримувати найсучасніші, але ще не зареєстровані препарати. У когось стимул до участі у дослідженні може виявитися альтруїстичним - можливість принести користь іншим людям, внести свій внесок у науковий пошук. Хтось, навпаки, ніколи не братиме участі в дослідженнях, наприклад, побоюючись побічних ефектів. У будь-якому випадку пацієнту важливо розуміти, що з участю у клінічному дослідженні пов'язані не тільки користь (як для вас особисто, так і для суспільства), але й ризики. Експериментальні ліки можуть виявитися неефективними, більше того, в ході їх застосування (як, втім, і при лікуванні будь-яким дозволеним до застосування препаратом) можуть розвинутися серйозні або навіть загрожуючі життю побічні ефекти. Участь у дослідженні може зайняти більше часу і сил, ніж стандартні способи лікування (наприклад, більша частота поїздки в клініку, прийом більшої кількості препаратів у відповідності зі складним графіком та ін.)

Хто може брати участь у клінічних дослідженнях?

Процедура проведення клінічного дослідження описується в спеціальному документі - протоколі дослідження. У протоколах клінічних досліджень завжди представлені, так звані, критерії включення і виключення. Характеристики, які дозволяють пацієнту приймати участь у клінічному дослідженні, називаються критеріями включення. Ті характеристики, при відповідності яким пацієнт не може бути прийнятий в клінічне дослідження, називаються критеріями виключення. У числі таких характеристик можуть бути стать, вік, певне захворювання, стадія і його тривалість, особливості попереднього лікування, тощо. Критерієм виключення в багатьох дослідженнях є вагітність і годування груддю, тому що невідомо, як препарат може вплинути на плід або на здоров'я дитини, потрапляючи в його організм через плаценту чи грудне молоко. Жінки репродуктивного віку, включені в клінічне дослідження, повинні

використовувати надійні методи контрацепції. Як правило, в дослідженнях можуть брати участь тільки пацієнти, які страждають певним захворюванням, для лікування якого призначений досліджуваний препарат. Тільки в дослідження I фази, коли препарат вперше застосовується у людини, можуть набирати здорових добровольців. Важливо розуміти, що критерії виключення ні в якому разі не носять дискримінаційного характеру і не спрямовані на те, щоб не допустити якогось конкретного пацієнта в дослідження. Вони необхідні з двох причин. По-перше, щоб забезпечити безпеку учасників, а по-друге, щоб дати лікарям можливість відповісти на поставлені в дослідженні питання. В ході численних досліджень, що передують клінічним, в загальних рисах стає зрозуміло, чи достатньо безпечний препарат, а також складається перелік ймовірних протипоказань. Наприклад, якщо пацієнт приймає ліки, які можуть вступити у небезпечну взаємодію з досліджуваним препаратом, то такий пацієнт не зможе приєднатися до дослідження. Коли мова йде про забезпечення достовірних результатів, то один з найпоширеніших критеріїв виключення - прийом препаратів, схожих з досліджуваним. Наприклад, прийом антибіотиків незадовго до дослідження антибіотика. Якщо два препарати надають схожу дію, то для оцінки ефективності одного треба виключити вплив іншого.

Фази клінічних досліджень

Клінічним дослідженням завжди передують вивчення препарату в лабораторіях - *in vitro* (у пробірках) та *in vivo* (на лабораторних тваринах). Тільки, якщо в ході доклінічних досліджень отримані позитивні результати по його безпеці та ефективності, препарат допускається на стадію клінічних досліджень. Клінічні дослідження проходять у декілька етапів (фаз). На кожен наступну фазу препарат переходить тільки в тому випадку, якщо він показав хороші результати на попередній. У I фазі експериментальний препарат тестується за участю невеликої групи людей - 20-80 осіб. Це перше застосування препарату у людини. Лікарі оцінюють його токсичність, визначають безпечне дозування, ідентифікують побічні ефекти.

У II фазі препарат тестується за участю порядку 100-300 пацієнтів. Перевіряється його ефективність при певному захворюванні і детально оцінюються ризики застосування.

У III фазі препарат досліджується за участю кількох тисяч пацієнтів (від однієї до трьох і більше), щоб на великій популяції підтвердити його ефективність

при певному захворюванні, виявити рідко виникаючі побічні ефекти і порівняти зі стандартними способами лікування.

IV фаза - це так звані постмаркетингові дослідження, які проводяться вже після реєстрації препарату (іноді їх називають післяреєстраційні). Їх метою є отримання додаткової інформації про безпеку, ефективність і оптимальне застосування препарату.

Які бувають види клінічних досліджень?

Порівняльні дослідження. У цих дослідженнях новий, експериментальний препарат порівнюється з уже існуючими, стандартними способами лікування. Для цього всі пацієнти, набрані в дослідження, діляться на дві групи. Пацієнти в першій групі отримують терапію новим препаратом, пацієнти в другій - стандартним (ця група називається контрольною).

Сліпі дослідження. Вважається, що найбільш достовірні результати можна отримати в дослідженні, в якому ні лікар, ні пацієнт не знають, який препарат - новий або стандартний - приймає пацієнт. Таке дослідження називається «подвійним сліпим». У разі, коли тільки пацієнт не знає який препарат приймається, то дослідження називається «простим сліпим».

Відкриті дослідження. У цьому випадку і лікар, і пацієнт знають, який препарат приймає пацієнт.

Плацебо-контрольовані дослідження. Як відомо, в деяких ситуаціях уважне ставлення лікаря і сам факт проведення лікувальних процедур можуть позитивно позначатися на стані пацієнта. Щоб виключити вплив суб'єктивних факторів на результат лікування при дослідженні нового препарату, його дію можуть оцінювати у порівнянні з плацебо. Плацебо - це неактивна речовина (препарат - «пустушка»), за зовнішнім виглядом, смаком та іншими ознаками не відрізняється від досліджуваного препарату. З етичних причин застосування плацебо в клінічних дослідженнях обмежена. Відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, користь, ризики, незручності і ефективність нового способу лікування повинні оцінюватися у порівнянні з кращими з наявних способів лікування, за винятком наступних випадків. По-перше, коли використання в дослідженнях плацебо або відсутність лікування представляється виправданим, оскільки все одно не існує ефективного способу лікування даного захворювання. По-друге, коли існують переконливі науково обґрунтовані причини використання плацебо для оцінки ефективності або безпеки досліджуваного способу лікування, і пацієнти, які

отримують плацебо або не отримують ніякого лікування, не будуть піддаватися ризику заподіяння серйозного або незворотного збитку здоров'ю. У декларації підкреслюється, що відповідні заходи повинні вживатися для того, щоб уникнути невинуватеного застосування плацебо.

Рандомізація. Це метод випадкового відбору, який застосовується для розподілу учасників дослідження за групами лікування (досліджуваний препарат, активний препарат порівняння або плацебо). Рандомізація необхідна, щоб звести до мінімуму суб'єктивність при розподілі учасників по групах. Зазвичай рандомізацію проводить комп'ютер за спеціально розробленою програмою. Можна сказати, що рандомізація - це жеребкування, при проведенні якої виключений людський фактор.

Що відбувається під час клінічного дослідження?

Докладний план дослідження описаний в документі, який називається протокол дослідження. У протоколі вказано тривалість дослідження, критерії включення і виключення учасників, розклад прийому препаратів. У протоколі обов'язково вказується перелік і розклад обстежень та аналізів, які повинен пройти і здати пацієнт. Протокол розробляється спонсором дослідження - як правило, це фармацевтична компанія, а виконується лікарями-дослідниками в клініках. Щоб дослідження могло початися, протокол спочатку повинен пройти етичну експертизу й одержати схвалення комісії з питань етики при лікувально-профілактичному закладі, де буде проводитись клінічне випробування та Державного експертного центру МОЗ України. Комісії з питань етики при лікувально-профілактичних закладах здійснюють контроль за безпекою пацієнтів-учасників дослідження протягом всього дослідження, стежать за тим, щоб дотримувалися їх права. У ході дослідження з комісіями з питань етики при лікувально-профілактичних закладах узгоджуються всі зміни в протоколі, а також у документах, які призначені для пацієнтів (наприклад, у формі інформації для пацієнта / інформованій згоди).

Лікар знайомить пацієнта з усіма аспектами клінічного дослідження і, якщо пацієнт дає свою згоду (підписує форму інформованої згоди), включає його в дослідження. Протягом всього дослідження пацієнти повинні регулярно приходити в клініку для обстеження і здачі аналізів. Також під час візитів вони зазвичай відповідають на питання лікарів про самопочуття. Ці процедури необхідні, щоб оцінити ефективність і безпеку нового препарату. Для правильного проведення дослідження необхідно, щоб всі учасники приходили в строго обумовлений час. Графік відвідувань описується в протоколі

дослідження, і в формі інформованої згоди. Частота відвідувань різна залежно від протоколу дослідження - в одному дослідженні візити можуть бути щотижневими, в іншому - запланований один візит в кілька місяців. Частота візитів і всі проведені процедури і обстеження описані в інформованій згоді. Підписуючи інформовану згоду, пацієнт погоджується із запропонованим графіком візитів.

Багато досліджень проводяться амбулаторно, при цьому всі препарати пацієнт приймає вдома, а в клініку приходить тільки для проведення обстежень. Але іноді буває важливо, щоб учасник дослідження знаходився під наглядом лікарів у стаціонарі. Якщо протоколом передбачено стаціонарне лікування, лікар попереджає пацієнта про це.

Що станеться, якщо стан здоров'я пацієнта погіршиться?

Стан здоров'я пацієнта контролюється лікарем, який проводить дослідження. Якщо лікар вважає, що продовження участі в клінічному дослідженні небезпечно для пацієнта, пацієнт буде виведений з дослідження. Існують й інші причини, по яких пацієнт може бути виведений з дослідження, вони відображені в протоколі дослідження і в інформованій згоді. Спостереження за станом здоров'я пацієнтів часто триває й після завершення лікування досліджуваним препаратом. Іноді в дослідженні передбачені спеціальні програми забезпечення пацієнтів препаратом, що підтвердив свою ефективність, до тих пір поки він не буде зареєстрований у нашій країні.

У ході дослідження пацієнт знаходиться під постійним наглядом, йому надається необхідна кваліфікована медична допомога. Також кожен пацієнт має право на відшкодування шкоди здоров'ю, завданої участю в клінічному дослідженні. Страхівку для всіх пацієнтів, що приймають участь у дослідженні, оплачує компанія, що організує це дослідження (спонсор).

Яка тривалість дослідження?

Деякі дослідження тривають кілька тижнів, деякі - роками. Це залежить від цілей та складності досліджень. Терміни проведення дослідження завжди обумовлюються в протоколі. Локальні комісії з питань етики при лікувально-профілактичних закладах спостерігають за ходом дослідження аж до його закінчення. Дослідження в будь-який момент може бути припинено, якщо комісія з питань етики вважатиме, що воно небезпечно для учасників.

Чи платять пацієнтам за участь у дослідження?

Ні, пацієнтам за участь у дослідженні зазвичай не платять. Виняток становлять дослідження І фази, коли препарат вперше застосовується у здорових добровольців, і дослідження біоеквівалентності, які проводяться для реєстрації генериків (непатентованих копій оригінальних препаратів). У деяких дослідженнях може бути передбачена оплата учасникам транспортних витрат. У письмовій інформації для пацієнта, яку він отримує на руки, завжди вказується, чи передбачена оплата транспортних витрат у рамках цього дослідження.

Які права мають пацієнти-учасники досліджень?

Ніхто не має права примушувати пацієнта до участі в дослідженні. Участь у дослідженні - це вільний вибір кожного. Пацієнт має право в будь-який момент і без пояснення причин вийти з дослідження. У деяких випадках не можна вийти з дослідження негайно (наприклад, коли небезпечно відразу відмінити препарат, а потрібно скорочувати його дозу поступово). У будь-якому випадку заборона на негайний вихід пацієнта із дослідження буде продиктований турботою про його безпеку, а не якимись іншими міркуваннями.

Пацієнт має право на отримання всієї потрібної йому інформації, що стосується дослідження, досліджуваного препарату і стану власного здоров'я, у повному обсязі та в доступній формі. Контактна інформація лікаря, який проводить дослідження, міститься в інформованій згоді.

Пацієнт має право на конфіденційність своїх особистих даних. Вся інформація про нього зберігається в закодованому вигляді, по ній не можна встановити його особистість. Медичну документацію, крім лікаря, може переглядати дуже обмежене коло осіб. Це співробітники компанії-спонсора, контролюючі проведення дослідження (монітори), які проводять аудит (аудитори), і інспектори уповноважених державних органів (в Україні – клінічний аудит). Вони дивляться документацію тільки в тій мірі, в якій це необхідно для дослідження, і зобов'язані строго дотримувати принцип конфіденційності.

Які обов'язки покладені на учасника клінічного дослідження?

Дослідження проводиться для того, щоб отримати відповіді на конкретні наукові питання. Якщо мета не буде досягнута, то дослідження нікому не принесе користі. Тому вкрай важливо, щоб пацієнт чітко дотримувався всіх інструкцій лікаря. Якщо він з якихось причин порушує графік прийому препарату, забуває його приймати, то повинен негайно проінформувати про це лікаря, щоб той міг вжити передбачені протоколом заходи.

Пацієнт також повинен повідомляти лікаря про всі симптоми, які з'явилися у нього під час лікування, навіть якщо вони здаються йому дуже незначними і несхожими на побічні ефекти. Ця інформація необхідна для оцінки ефективності та безпечності досліджуваного препарату.

Як забезпечується безпека учасників дослідження?

Як вже говорилося вище, перш ніж препарат буде допущений до клінічних досліджень, він повинен пройти етап ретельного доклінічного вивчення. Тільки препарати, які продемонстрували на цьому етапі високу ефективність і безпеку, починають застосовувати у людей.

Перш ніж компанія зможе приступити до дослідження, протокол дослідження повинен пройти етичну експертизу і отримати схвалення комісій з питань етики при лікувально-профілактичних закладах. Комісія з питань етики перевіряє, чи відповідає протокол дослідження етичним нормам, чи достатньо захищені учасники дослідження, оцінює кваліфікацію лікарів, які проводитимуть клінічне дослідження. Комісія з питань етики піклується про безпеку учасників дослідження протягом всього дослідження. Стан здоров'я учасників ретельно контролюється лікарем. Якщо стан здоров'я пацієнта погіршиться, він буде виведений з дослідження, і йому буде надана необхідна медична допомога.

Відповідно до міжнародних стандартів пріоритетом при проведенні клінічних досліджень є безпека пацієнтів. Тому, чого б не вимагали інтереси науки, лікар-дослідник в першу чергу завжди дбає про безпеку пацієнтів, які приймають участь у клінічних дослідженнях.