

# Задача, но не проблема

**В прошлом выпуске рубрики мы обсудили практические шаги, которые помогут врачу стать исследователем. Итак, предположим, что первый этап успешно пройден, вы назначены главным исследователем в исследовании X. Что дальше? Получение у пациентов информированного согласия, включение и удержание их в исследовании. Как известно, именно соответствие заявленного числа пациентов реально набранному, а также процент пациентов, завершивших исследование, станет для спонсора одним из важнейших показателей качества вашей работы. Однако беспокоиться здесь не о чем. Для вас, в отличие от американских и европейских коллег, набор и удержание пациентов, скорее всего, не превратятся из задачи в проблему.**



Рубрику ведет  
Светлана ЗАВИДОВА,  
исполнительный директор  
Ассоциации организаций  
по клиническим исследованиям  
(АОКИ)

## Проинформировать

Получение добровольного информированного согласия — краеугольный камень клинических исследований. Каждый исследователь должен внимательно изучить Хельсинкскую декларацию Всемирной медицинской ассоциации, соответствующий раздел ICH GCP и безукоснительно следовать им. Сегодня мы прокомментируем лишь несколько наиболее важных моментов, оговоренных в названных документах.

Итак, первый вопрос: должен ли исследователь получать информированное согласие у каждого пациента лично или же он имеет право делегировать эту обязанность? Согласно ICH GCP, получение информированного согласия входит в перечень прямых обязанностей исследователя. Однако в то же время в ICH говорится, что проинформировать субъекта обо всех значимых аспектах исследования должен исследователь либо «назначенное им лицо». Авторы книги «Good Clinical Practice: A Question and Answer Reference Guide», отвечая на поставленный вопрос, приходят к следующему выводу. Исследователь, конечно, имеет право делегировать эту обязанность члену команды, однако крайне желательно, чтобы это был специалист с высшим медицинским образованием. Исследование может быть настолько сложным, что только врач сможет точно описать пациенту его суть и ответить на все вопросы. Если же в сложном случае согласие получал не врач, а, например, медсестра, то такое информированное согласие не может считаться действительным.

Вопрос второй: каким образом исследователь может оценить, насколько пациент понял информацию? Согласно разъяснениям FDA, полноценная процедура получения информированного согласия включает представление пациенту полной информации об исследовании и возможности учесть все «за» и «против», ответы на вопросы пациента, проверку того, насколько пациент понял информацию,

а также представление информации на всем протяжении исследования. Никаких требований относительно того, как исследователь должен проверять степень понимания пациентом информации об исследовании, конечно, нет. Рабочая группа, сформированная в США из представителей FDA, Национального института по изучению рака и Департамента здравоохранения и социального развития, попыталась разработать некоторые рекомендации для исследователей. Они оказались очевидными: исследователь должен попросить пациента ответить на ряд вопросов. Например: что представляет собой исследование, что будет происходить с пациентом в исследовании, что пациент ожидает получить от участия в нем, какие риски влечет участие в исследовании, какие у пациента есть альтернативы?

В 2007 году аналитическая компания CenterWatch провела опрос среди 620 участников исследований. Одной из целей опроса было выявить моменты, которые чаще всего вызывают у пациентов недопонимание. Наибольшие проблемы вызывали такие понятия, как плацебо и слепой контроль. Выяснилось, что 19% пациентов не поняли, что они могут получить плацебо в плацебоконтролируемом исследовании. Еще 6% ответили, что они не были уверены в том, поняли ли они, что могут получить только плацебо. 24% пациентов в слепых исследованиях не поняли или были не уверены в том, знает ли их врач, какой препарат они будут принимать. Также оказалось, что 21% участников не знали или не были уверены, будет ли исследование сопряжено с дополнительными рисками и дискомфортом. 18% пациентов не знали или не были уверены, могут ли они контактировать с кем-либо, помимо исследователя, если у них возникнут вопросы об их правах в ходе исследования. Соответственно можно рекомендовать, исходя из результатов исследования, уделять особое внимание разъяснению именно этих вопросов.

Кроме того, не надо забывать, что информирование пациента не завершается после получения согласия. Одно из обязательств, которые берет на себя спонсор (а за ним и исследователь), — информировать пациента обо всех изменениях, которые прямо или косвенно могут повлиять на его

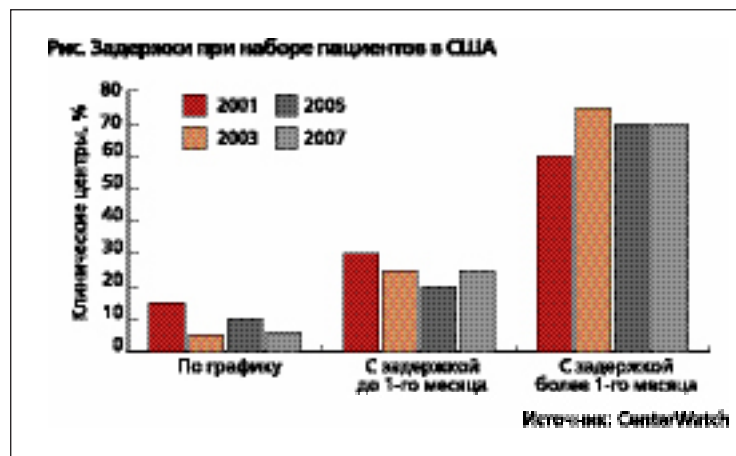
решение об участии в исследовании. Вся новая информация о препарате, которая появляется в ходе исследования, тщательно анализируется. Получение новых данных по безопасности нередко влечет за собой необходимость внесения изменений в брошюру исследователя и в протокол. Поскольку эти данные должны быть также доведены до сведения участников исследования, информация для пациента обновляется. И пациент должен вновь и вновь взвешивать «за» и «против» и принимать решение о продолжении своего участия в программе с учетом поступившей информации.

## Набрать

Скорость набора, соответствие заявленного числа пациентов реально набранному, и про-

В докладе «The Case for Globalization: Ethical and Business Considerations in Clinical Research», подготовленном аналитической компанией Value of Insight Consulting, приводятся следующие данные. За последние годы значительно выросла исследовательская активность (на 52,6% с 1999 по 2009 годы) и продолжительность исследований (на 70% с 1999 по 2005 годы). Закономерным образом число пациентов, ежегодно необходимое для проведения исследований, увеличилось с 2,8 до 19,8 млн человек с 1999 по 2005 год. При этом уровень набора пациентов в развитых странах упал на 21% (с 1999 по 2005 год).

Рост исследовательской активности, продолжительности исследований и низкая активность пациентов привели к тому, что американские и европейские центры



цент пациентов, завершивших исследование, — действительно критические показатели для спонсора. Низкая эффективность центров увеличивает длительность исследования и, соответственно, финансовую нагрузку на спонсора. Например, по данным IMS Health, в 2007 году один день увеличения продолжительности исследования или затягивания регистрационного процесса обошелся компании в 37 тыс. долл. США. Ежедневная упущенная прибыль при этом оценивалась от 0,6—8 млн долларов США (по оценке Health IT News, 2008 год) до 23 млн долларов (IMS Health, 2007 год).

Между тем, по оценке аналитической компании CenterWatch, в США и Западной Европе именно набор пациентов является как раз «самым сложным аспектом клинического исследования». Почему?

не могут набрать запланированное число участников. Например, в Великобритании 70% центров не выполняют план по набору, а 30% центров не могут набрать ни одного пациента. В США в 2007 году из 24 654 исследовательских исследований более 90% начались с опозданием. В 31% случаев причиной были как раз проблемы с набором пациентов.

Именно эти факторы и стали причиной пока осторожной, но уже четко наметившейся миграции исследований из развитых стран в развивающиеся, где, кстати, клинические исследования — едва ли не единственная возможность для населения получить дорогое лечение и качественную медицинскую помощь бесплатно. В некоторых странах, как, например, в Польше, привлечение клинических исследований объявляется одной из задач государственного здравоохранения — по данным PriceWaterhouseCoopers, в 2006 году примерно 30% онкологических больных в Польше получали лечение за счет клинических исследований. По данным французской ассоциации Les entreprises du médicament (LEEM), в 2008 году продуктивность центров в развивающихся странах была на 63% выше, чем в развитых.

Генеральный инспектор Департамента здравоохранения и социального развития США в одном из специальных докладов выделил

4 основные стратегии, которые используют компании и исследователи, чтобы обеспечить своевременный набор пациентов. Во-первых, компании применяют финансовые и пр. методы стимулирования исследователей. Например, выплачивают исследователю бонус за включение каждого дополнительного пациента; это часто используется, когда время набора подходит к концу, а необходимое число пациентов все еще не набрано. Во-вторых, исследователи ищут потенциальных участников среди своих собственных пациентов. В-третьих, исследователи рассылают информацию об исследовании в другие клиники с просьбой перенаправлять подходящих по критериям включения/исключения пациентов (иногда с выплатой вознаграждения), а также распространяют информацию об исследовании в пациентских организациях. Наконец, спонсоры и исследователи размещают рекламу исследований в СМИ.

Из-за высокой активности российских пациентов в нашей стране получили распространение только самые консервативные стратегии набора — поиск исследователем участников среди своих собственных пациентов и перенаправление пациентов из других клиник. Иногда и в России исследования рекламируются, но пока эта практика не получила широкого распространения. В использовании каких-либо стимулирующих мер или рекламы исследований, как правило, не возникает необходимости: чтобы включиться во многие исследования, особенно онкологических препаратов и препаратов для лечения ВИЧ/ СПИД, пациенты буквально стоят в очереди.

## Удержать

Подобно тому как с 1999 по 2005 годы на развитых рынках упал уровень набора пациентов, снизился и процент пациентов, завершающих исследования, — на 30%. Есть все основания полагать, что те же самые причины, которые побуждают пациентов включаться в исследования, и «держат» их в исследованиях до конца.

В литературе о стратегиях удержания пациентов выделяют несколько барьеров, которые могут помешать набору либо продолжению участия пациента в клиническом исследовании. Во-первых, это барьеры, связанные с самим пациентом. Это может быть неудобный график визитов, необходимость длительное время проводить в клинике, непонимание того, что будет происходить во время исследования и пр. Во-вторых, это барьеры, связанные с самим исследователем, например, переоценка своих сил (слишком большая нагрузка по основной работе и по исследованию). Иногда также бывает, что исследователь берет несколько исследований по одному заболеванию и не может набрать необходимое число пациентов в каждое из них. В-третьих, это барьеры, связанные с протоколом. В частности, это может быть отсутствие интереса исследователя к целям исследования и к исследовательскому вопросу, слишком сложный дизайн протокола и слишком жесткие критерии включения и пр. Объективные барьеры, связанные с протоколом, исследователю неподвластны. Однако остальным проблемным точкам стоит уделить особое внимание при принятии решения об участии в том или ином проекте и общении с пациентами, возможно, это позволит снизить риски преждевременного выбывания пациентов из исследования.

Таблица. Продуктивность центров: развитые и развивающиеся страны

Развитые страны	Количество пациентов на 1 центр (2008 г.)	Изменение количества (по сравнению с 2006 г.)	Развивающиеся страны	Количество пациентов на 1 центр (2008 г.)	Изменение количества (по сравнению с 2006 г.)
Франция	7,6	+1,3	Восточная Европа	13	+2,6
Германия	8,3	+1,5	Латинская Америка	11,4	+2,3
Великобритания	8,1	+2,5	Азия	11,1	+0,1
Канада	6,5	+0,3			
США	5,7	-0,4			
Средний показатель	7,2	+1	Средний показатель	11,8	+1,7

Источник: Value of Insight Consulting, Inc.