

Асоциация за добра клинична практика
и развитие на клиничните проучвания в България



● **КЛИНИЧНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ**
КАКВО ТРЯБВА
ДА ЗНАЕМ ЗА ТЯХ

з а п а ц и е н т а з а п а ц и е н т а з а п а ц и е н т а

Асоциация за добра клинична практика
и развитие на клиничните проучвания в България



● КЛИНИЧНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ
**КАКВО ТРЯБВА
ДА ЗНАЕМ ЗА ТЯХ**

з а п а ц и е н т а з а п а ц и е н т а з а п а ц и е н т а

Автори:

Д-р Ивайло Цанев

Д-р Стефан Попов

Маг. фарм. Моника Атанасова

Под общата редакция на

Д-р Милен Врабевски,

Председател на Асоциация

за Добра Клинична Практика и Развитие
на Клиничните Проучвания в България

Брошурата се издава с любезното

техническо съдействие на *Министерство*

на Здравеопазването в лицето на заместник-

министър Проф. Олег Хинков и директор

на Дирекция “Национална Здравна Политика”

Д-р Борис Петров

Рецензенти:

Д-р Маргарита Гизова, Председател

на Специализираната Комисия за Разрешение

Провеждането на Клинични Проучвания

към Министерство на Здравеопазването

Д-р Емил Христов, Изпълнителен Директор

на Изпълнителна Агенция по Лекарствата

Доц. Иванка Атанасова, Директор

“Регистрации” към Изпълнителна Агенция

по Лекарствата

Ръководството на Асоциация за Добра

Клинична Практика и Развитие на Клиничните

Проучвания в България благодари сърдечно

на спомоществателите на тази инициатива:

Merck Sharp&Dohme IDEA, Inc.

Novo Nordisk A/S

Pharm-Olam International

Roche Pharmaceuticals

Comac Medical Ltd.

Клинични изследователски проекти и участие в тях – информация за индивида/пациента

(Какво може да очакваме от нашето включване в клинично проучване?)

Уважаеми читатели,

С настоящата брошура ще се опитаме да ви предоставим кратка информация за една малко известна сфера от дейността на лекарите в областта на клиничната медицина и фармакология – провеждането на клинична научноизследователска дейност при разработването както на нови методи на лечение, така и на нови медикаменти. Тази дейност е придобила гражданственост под името “клинични проучвания”. Като област от съвременната медицина, тя граничи с медицината на бъдещето и е тясно преплетена с изследователските отдели на фармакологичната индустрия.

Клиничните проучвания са сравнително малко позната материя за широката публика и поради това периодично стават любим обект за спекулации и “сензации” в публичното пространство. Базирани на съвременната защита на пациентите в тях, тези проучвания текат вече от над 30 години в страните от Западна Европа и Северна Америка. Ето защо, позовавайки се както на нашия опит, така и на най-актуалните данни от световната практика в тази медико-социална сфера, ние считаме за необходимо да хвърлим повече светлина върху темата, считана неоснователно за табу от много наши колеги. Неоспорим факт е, че тази страна от развитието на гражданското общество показва стабилни темпове на растеж в последните години в страните от Централна и Източна Европа, като изключение от това не прави и България. Поради това, както и поради факта, че считаме информираността на гражданите за първостепенна наша задача, ние бихме желали да ви разкажем накратко за основните етапи от пътя на едно лекарство от лабораторията до появата му на пазара (респективно - в аптеката), както и да се опитаме да ви обясним какво е това “клинично проучване” и какво трябва да знаете в случай, че решите да вземете участие в него.

От авторите

СЪДЪРЖАНИЕ

Глава 1.	Създаване на нови лекарства.	5
Глава 2.	Провеждане на клинични изследвания – правила на ДКП	8
Глава 3.	Главни действащи лица в провеждането на клинични проучвания –значение и роля на възложителя, на лекаря–изследовател и на наблюдателя – монитор в провеждането на клиничните проучвания.	13
Глава 4.	Включване на пациенти в клинични проучвания – определяне на критерии за включване и изключване, план на клиничните проучвания	18
Глава 5.	Преценка на рисковете и ползите	25
Глава 6.	Документи, предоставяни на участниците в клинични проучвания – Формуляр за информирано съгласие, Карта на безопасност, Дневник на пациента	30
Глава 7.	Основни съставни части и изисквания към формуляра за информираното съгласие. Основни части на формуляра за информирано съгласие и основни заблуди в процеса на неговото получаване	33
Глава 8.	Други гаранتي за безопасността на участниците в клинични проучвания –комисия по етика. Роля на етичната комисия в хода на клиничните проучвания	39
Глава 9.	Други документи, които се предоставят на участниците в клинични проучвания (формуляр за информирано съгласие, дневник на пациента, карта за безопасност, застрахователна полица и др.)	42
Глава 10.	Контрол върху провеждането на клинични проучвания	46
Глава 11.	Основни моменти при вземане на решение за /против участие в клинични проучвания	49
<i>Приложения:</i>		
	Терминология на клиничните проучвания	52
	Декларация от Хелзинки (версия на Световната медицинска асоциация, 2000 година)	56
	Законови разпоредби за провеждането на клинични изследвания в България	64

Глава 1

Увод: Създаване на нови лекарства

Всяка година фармацевтичната индустрия развива и въвежда в медицинската практика много нови лекарства. Всяко от тях е преминало серия от изпитвания, които са стрували на фармацевтичните компании огромни инвестиции от време, хора и пари. От приблизително 50 000 новосинтезирани съединения едва 5 достигат до етапа на приложение при хора, като само едно от тях доказва своята ефикасност и безвредност и получава разрешение за производство и употреба. За да стане това Вашето лекарство, лекарят е длъжен при своя избор да съобрази и да обедини редица фактори, така че неговото решение да не е в резултат на компромис, а на задълбочен анализ.

Развитието на едно лекарство е процес на тясно взаимодействие между фармацевтичната индустрия и водещи научни лаборатории и клиники, регулаторни органи, здравни власти и т.н. В този процес могат да бъдат обособени два етапа – предклиничен и клиничен.

Ако се установи, че дадено химично съединение би могло да има лечебен ефект, то може да бъде приложено върху хора едва след серия от опити, проведени съгласно определени правила в научноизследователски лаборатории. По време на тези опити се установяват краткотрайните и дълготрайните токсични и фармакологични ефекти на съединението, определя се допустимата доза за прилагане, проучват се възможностите му за увреждащо действие върху генния апарат на клетката и др. Този етап от развитието на лекарството се нарича предклиничен и продължава средно 4 години.

Клиничният етап от развитието на новото лекарство включва прилагането му върху хора. В рамките на този етап може да се разграничат 4 последователни подетапа (фази). Първите три от тях обхващат периода до въвеждане на препарата в редовната медицинска практика, а четвъртият етап – след въвеждането му. Продължителността на клиничния етап е около 6 години.

Първата фаза или първото прилагане на биологично ак-

тивното вещество оценява ефекта му в зависимост от дозата при неголям брой здрави доброволци. Задачата на тази фаза е да установи поносимостта на лекарството: как то се приема в човешкия организъм, как се разпределя по органи и системи, как се променя химическият му състав и как се отделя от тялото на човека.

Във втората фаза на клиничните проучвания лекарството за пръв път се изучава при болни с определено заболяване, като целта е доказване на ефективността му. Много внимателно се наблюдават определен брой пациенти (10-200 души) като тези проучвания се провеждат обикновено в университетски клинични центрове под ръководството на водещи специалисти. В тази фаза основни цели са определяне на подходящата терапевтична доза и оптимален режим на приемане на изследвания медикамент.

Третата фаза се провежда в условия, максимално близки до тези, при които ще се прилага лекарството. Броят на участващите болни е над 1000. Целта отново е да се даде оценка на ефикасността и безопасността на медикамента, а също така да се докажат предимствата пред вече утвърдените средства за лечение на даденото заболяване. Важна съставна част на фаза 3 от проучванията представлява отчитането на броя и честотата на нежеланите лекарствени реакции.

Обикновено новото лекарство трябва да премине успешно през няколко “фаза 3 от проучванията”, преди експертите да бъдат недвусмислено убедени в неговите качества и да го приемат като ново стандартно лечение.

Четвъртата фаза се провежда, след като лекарството е получило разрешение за употреба и се намира свободно на пазара (т.е. в аптеката). По време на тази фаза продължава наблюдението за нежелани събития и лекарствени реакции, които, макар и рядко, могат да съпътстват неговата употреба. Освен това могат да бъдат проучени нови показания и дозови режими на лекарственото средство (последните приложения обикновено връщат изпитвания медикамент в една от предходните фази).

Дотук описаното разделение на клиничните проучвания във фази е само едната възможност за разкриване на пътя, по който минава появата на едно ново лекарство. Освен този подход съществува и една друга класификация, разделяща клиничните про-

учвания. Важно е да се разбере, че понятието “фаза” е описание на целите на едно проучване и често един тип проучване може да съдържа елементи от няколко фази. Важно е съвкупността от натрупване на данни за лекарството да бъде насочена в подходящата посока, а именно – доказване на безопасността и ефикасността на медикамента.

Клиничните изпитвания невинаги откриват ново и по-добро лечение. Някои от тях показват, че изследваният медикамент няма добро действие или че нежеланите лекарствени реакции, съпътстващи неговата употреба, са по-чести или по-опасни от тези на съществуващото стандартно лечение. Но всичко това – както позитивните, така и негативните данни – представлява много важна информация, която е безкрайно ценна за развитието на нови методи на лечение и на медицинската наука сама по себе си.



Глава 2

Провеждане на клинични изпитвания – правила на “Добра клинична практика” (ДКП)

Както всички научноизследователски дейности, особено тези, които имат своя важна проекция в медико-социалната сфера на човешкото общество, така и дейността по изпитването на новооткритите и разработвани лекарства има своите правила и закони. Ръководните правила на изпитванията на нови лекарства се наричат стандарти на **Добра клинична практика** (ДКП). Те определят както правилата за организиране, провеждане, наблюдение, инспекция и приключване на клиничните изпитвания, така и докладването на получените резултати.

Понятието “Добра клинична практика” по своята същност не се припокрива и надхвърля приетите клинични стандарти в медицинската практика, като, разбира се, ги е приело за своя основа. Всичко останало, залегнало в стандартите на ДКП, се отнася само и единствено до провеждането на клиничните проучвания и до задълженията и правата на участниците в тях. Така ДКП се явява една по-висока степен на клинична медицинска дейност, един синтез на медико-изследователската работа при най-строгото съблюдаване на правилата на проучване и грижа за здравето на пациентите.

Как на практика става това? Нека видим какво се случва с нас, когато посетим кабинета на личния лекар или на специалиста. Ние, пациентите, сме преглеждани според задължителните правила на лекарската практика и получаваме терапия според субективната преценка и познание на дадения медицински специалист. Медикаментите, които приемаме в тези класически схеми, са повече или по-малко познати. Рисковете за пациентите обаче са възможни и те не произтичат само от преценката и нивото на медицинските познания на лекуващия ни лекар. За справка – колко от нас са чели текста на листовката в кутийката на едно от най-масовите предписвани лекарства, което много често е купувано от аптеките директно без рецепта – ацетилсалицилова киселина,

или т.нар. Аспирин®? Ако някой отговори положително, то нека си припомним написаното в графата “Възможни странични нежелани ефекти” и с това илюзията, наречена безвреден медикамент, приключва.

На практика тези доказателства говорят за това, че в съвременната медицина няма всемогъщи и безвредни лекарства, а има не добре проучени и най-вече не точно предписвани медикаменти. С цел да се минимизират бъдещите рискове за всички нас, от началото на 80-те години на миналия век се провеждат контролирани клинични проучвания, за които ще стане дума по-нататък.

Когато ставаме участници в такива клинични проучвания, нивото на отношението лекар-пациент се променя значително. Един съществен момент е, че следвайки плана на клиничното проучване, нашият лекар не определя субективно медикаментите и терапевтичната схема. В следващите глави на тази брошура ще говорим в подробности за това, какво представлява планът на клиничното проучване. Тук ще се задоволим само да споменем, че изготвянето на всеки един протокол е изключително прецизна дейност, която отчита последните достижения на медицинската мисъл и на фармакологичната технология. Тя преминава под строгия контрол на научните консултанти – обикновено това са водещи имена в дадената област на медицината и най-често ръководители на клиники в световноизвестни университетски центрове.

Второто основно предимство е, че медикаментите, които са подлагани на проучване, са с гарантирано качество и по водещи световни технологии (стандарт на т.нар. Добра производствена практика, към който и нашата страна се присъедини от миналата година).

Третото предимство е много субективно, но въпреки това е реално и логично произлиза от същината на изследователския процес. Става дума за това, че доброто познаване на медицинските средства и терапевтичните схеми не е достатъчно само по себе си, за да гарантира здравето и безопасността на пациента в клиничното проучване. Един лекар-изследовател трябва да бъде задължително доказан специалист и клиницист, открояващ се както с медицинските си познания и компетентност, така и със способността и отговорността си за вземане на сложни решения в хода на

клиничното проучване. Изследователят е лекар, който познава и спазва правилата на специфичната и трудна научноизследователска дейност. Именно тези правила гарантират здравето и благосъстоянието на пациентите в проучванията и те се наричат правила за Добра клинична практика. Спазването на тези правила осигурява два изключително важни крайни резултата – запазва защитата на здравето и правата на участниците в клиничните изпитвания и, второ – гарантира достоверността на получените резултати.

Провеждането на едно клинично проучване се свързва и с разпределението на отговорностите в един клиничен център. Важно е да се знае, че всяко проучване е сложен процес на взаимодействие и подлежи на непрекъснат контрол върху участващите страни. Тези отговорности са разпределени между Възложителя на проучването, лекаря-изследовател, наблюдателите (монитора) на проучването и независимата Комисия по етика. Периодичен контрол се оказва и от независими одитори, както и от страна на регулаторните власти в лицето на лекарствените агенции (за България такава роля изпълнява Отделът за Добра клинична практика към Изпълнителната агенция по лекарствата). Ролята и функциите на всяка една от изброените страни ще бъдат разгледани по-нататък в брошурата.

Предлагаме ви кратко резюме на основните принципи на ДКП (съгласно Раздел 2 на Ръководството по Добра клинична практика):

- 2.1 Клиничните изпитвания трябва да се провеждат в съгласие с принципите, които произхождат от Декларацията от Хелзинки от 1964 година (виж приложение 1) и които са съвместими с ДКП и приложимите регулаторни изисквания.
- 2.2 Преди да започне клинично изпитване, предвидимите рискове и неудобства трябва да бъдат съпоставени с очакваната полза за индивидуалния участник в изпитването и за обществото. Изпитването може да бъде започнато и продължено само ако очакваните ползи оправдават възможните рискове.
- 2.3 Правата, безопасността и благополучието на участниците в изпитването са най-важните съображения и трябва да преобладават над интересите на науката и обществото.

- 2.4 Достъпната предклинична и клинична информация за изследвания продукт трябва да бъде адекватна в подкрепа на предложеното клинично изпитване.
- 2.5 Клиничните изпитвания трябва да са научно обосновани и описани в ясен и подробен протокол.
- 2.6 Изпитването трябва да бъде проведено в съгласие с протокола, който е получил предварително одобрение от независима комисия по етика.
- 2.7 Прилаганите медицински грижи върху участника и вземането на решения от негово име винаги трябва да са отговорност на квалифициран лекар или ако е уместно, на квалифициран стоматолог.
- 2.8 Всеки участник в провеждането на клинично изпитване трябва да бъде квалифициран посредством обучение, тренировки и опит, за да изпълни своите задачи.
- 2.9 Преди участието на всеки субект в клиничното изпитване трябва да се получи доброволно дадено информирано съгласие.
- 2.10 Цялата информация за клиничното изпитване трябва да бъде записана, обработена и съхранена по начин, който позволява точното ѝ докладване, интерпретация и верификация.
- 2.11 Поверителността на документите, които биха могли да идентифицират участниците в клиничното изпитване, трябва да бъде защитена съобразно правилата за неприкосновеност и поверителност, както и в съответствие с приложимите регулаторни изисквания
- 2.12 Изследователският продукт трябва да бъде произведен, разпределен и запазен съгласно изискванията на добрата производствена практика (ДПП) и добрата дистрибуторска практика (ДДП). Той трябва да бъде използван съгласно одобрения протокол.
- 2.13 Трябва да бъдат прилагани системи, които осигуряват качеството на всеки аспект от клиничното изпитване.

Въвеждането на ДКП неминуемо води до повишаване на разходите за провеждане на клинични изпитвания. Получаваните

от тях данни обаче са с много по-високо качество, като пациентите и здравите доброволци са защитени в значително по-голяма степен. Последното е от изключително значение за всеки потенциален участник в клинично проучване, тъй като гарантира запазване на неговото здраве и безопасност.

Както бе споменато по-горе, провеждането на всяко едно клинично проучване е сложен процес, изискващ взаимна отговорност и взаимодействие между участниците в него – възложител, лекари-изследователи, наблюдатели и пациенти. Нека последователно разгледаме някои от основните характеристики на всяка от тези страни в този недостатъчно изяснен за широката аудитория комплексен подход при раждането на едно ново лекарство.

Глава 3

Главни действащи лица

в провеждането на клинични проучвания

Роля на възложителя в клиничното проучване

Мястото и ролята на възложителя (било той фармацевтична компания, академична организация или физическо лице) са от ключово значение за правилната подготовка, развитие и протичане на едно клинично проучване. Те са строго определени в системата на ДКП, както бе пояснено по-горе. Казано по-просто – без възложител (спонсор) няма клинично проучване. Това е така не само от финансова гледна точка, а и поради факта, че фигурата на възложителя вдъхва живот на идеята за новото лекарствено средство и е движещата сила на научноизследователския процес. Именно възложителят (компанията или научноизследователската организация) е този, който е достигнал до разработката на новия медикамент и иска с методите на клиничното проучване аргументирано да докаже или да отхвърли своята теза пред научната общност. Това, разбира се, може да стане само с участието на останалите участници в изследователския процес – лекарите–изследователи, наблюдателите и естествено – вие, участниците в проучването. Основната регулираща и изискваща функция, както и основната отговорност за това се носи от възложителя. Съставянето на най-важната част от проучването – плана (протокола) на изследването, е дело на възложителя, той определя и нужната бройка от пациенти, които с включването си в проучването ще дадат необходимите за статистическа обработка данни, въз основа на които ще се реши съдбата на медикамента или новата медицинска процедура – да бъде или не, дали е по-добра, по-ефикасна и по-безопасна от съществуващия стандарт, или това не е така. Немаловажен момент е и този, че осигуряването на застраховка за участниците в проучването е дело на възложителя, като това е един важен гарант за спокойствието на пациентите в клиничните изследвания. Разбира се, останалите участници в процеса – лекарите–изследователи и наблюдателите (мониторите) на клиничното проучване, играят от-

ромна роля, за да не се стигне до реализирането на тази последна гаранция за безопасността на пациента.

Роля на лекаря-изследовател в провеждането на клинични изпитвания

Погледнато през очите на участника в едно клинично проучване, това безспорно е фигурата с основно значение и решаваща роля. Не може да се отрече, че до голяма степен това е така – именно личността на изследователя е тази пресечна точка, която събира в едно както изискванията на възложителя и монитора по отношение стриктното придържане към протокола на проучването, така и качествата на човека, който контактува с пациентите участници и е призван да се грижи за тяхната безопасност. Какво обаче различава един лекар–изследовател от обикновения терапевт. Отговорът тук също не е еднозначен, но определено е ясно едно – задължително изследователят трябва да бъде както квалифициран терапевт, с богат опит и сериозни знания в специфичната област, така и личност със здрави морални принципи и разбирания.

В изминалите години на натрупване на опит в сферата на изследователската дейност, изискванията към личността на лекаря–изследовател нараснаха многократно. Представяме на вашето внимание основните моменти, които се следват при избор на лекар за провеждане на клинично изпитване в съответствие с възприетите клинични стандарти и етични норми.

За да започне едно клинично изпитване, необходимо е да се определи главен изследовател на участващия клиничен център. Той е отговорен за организацията и провеждането на клиничното изпитване, за грижите към участниците в него (пациенти или здрави доброволци), както и за административните дейности по време и след приключване на изпитването. Главният изследовател гарантира спазването на всички изисквания, произтичащи от принципите на ДКП. Негови задължения са представяне на клиничното изпитване пред местната комисия по етика, съобщаване на нежеланите събития и лекарствени реакции в хода на изпитването и архивиране на документацията след приключване на изпитването.

Главният изследовател трябва да отговаря на следните изисквания:

- Да има подходящо образование и квалификация (по медицина или стоматология) и разрешение да практикува в страната, където се провежда клиничното изпитване;
- Да има опит в клиничната област, свързана с изпитването (най-малко две години стаж след придобиването на клинична специалност);
- Да е запознат с теоретичните основи и изискванията за провеждане на клинични изпитвания;
- Да притежава качества, като висока етичност и професионализъм;
- Да има предишен опит в провеждане на клинични изпитвания;
- Да познава процедурите по разпознаване, съобщаване и лечение на нежеланите събития и лекарствени реакции;
- Да е запознат с принципите на ДКП.

Административните аспекти на клиничното изпитване са задължение на главния изследовател в допълнение към участието му в научната и клиничната част на изпитването. Те произлизат от съществуващите отношения между институциите и от приложимите регулаторни изисквания:

- Спазване на съществуващите законови разпоредби;
- Разрешаване на възможни конфликти на интереси;
- Наблюдение на работата и обучение на сътрудниците, участващи в клиничното изпитване;
- Недопускане разкриването на поверителна информация, която е собственост на възложителя на проучването;
- Изготвяне и навременно представяне на всички необходими доклади, свързани с прогреса на изпитването.

В подкрепа на своята квалификация главният изследовател може да представи и допълнителни документи – дипломи за проведено обучение по ДКП, документи за успешно проведени и приключени предишни клинични изпитвания, сертификати за проведени одити от страна на възложители или инспекции от

представители на местни или чуждестранни регулаторни агенции и др.

Обикновено в помощ на главния изследовател се определя поне още един сътрудник – наричан ко- или съизследовател. Броят на съизследователите зависи от възможностите на изследователския център и от изискванията на самото клинично изпитване. Тяхното участие и задълженията, които са им възложени, трябва да бъдат документирани. Съизследователят също трябва да представи актуализирана автобиография, която да е в подкрепа на неговата професионална квалификация и опит. Най-общо съизследователят е отговорен за набирането на пациентите, за ежедневните грижи към тях, за точната оценка на състоянието им и за воденето на документацията.

В зависимост от кадровия потенциал на изследователския център, може да се наложи назначаване и на координатор на клиничното изпитване – квалифициран лекар, медицинска сестра или служител на болничната администрация. Координаторът не участва пряко в набирането на пациенти или здрави доброволци, както и в грижите за тях. Негови задължения са създаването на досие на клиничното изпитване и гарантиране на коректното водене на документацията. Той трябва винаги да бъде информиран за броя на включените пациенти, за хода на клиничното изпитване и за предстоящите административни задачи.

Роля на наблюдателя (монитора) в клиничното проучване

В противовес на добре познатата фигура на лекаря–изследовател и възложителя на проекта (най-често широко известна, водеща в световен мащаб фармацевтична компания), ролята на монитора (наблюдателя) остава в сянка за повечето пациенти – участници в дадено проучване. Това е оправдано от гледна точка на особеностите на дейността на монитора и от факта, че основното му задължение е да контактува с изследователския център, да контролира работата му и да служи за пряка връзка между възложителя на проекта и лекарите.

Длъжни сме да ви запознаем накратко с действията на

тази трета, скрита страна в хода на проучванията, поради изключителната важност, която има тя както за правилното протичане на изследването, така и за сигурността на участниците в него. В правилата за ДКП има глава, в която ясно и точно са изброени задълженията и правата на монитора, но не това е целта на настоящата брошура. Важно за участниците в клинични проучвания е да знаят, че за тяхното здраве и безопасност се грижат и отговарят и други специалисти, много често притежаващи медицинско образование, които внимателно следят действията на лекарите–изследователи и служат за предотвратяване на възможните неточности или грешки в хода на проучването. Лесно се вижда, че пациентите в научните програми са подложени на несравнимо по-строг контрол на здравето и здравните параметри, отколкото биха били те, ако посещаваха само личния лекар.

Глава 4

Включване на пациенти в клинични проучвания – основни принципи, роля на включващите и изключващите критерии

През 1979 г. Националната комисия за защита на участниците в биомедицински и поведенчески изпитвания в САЩ публикува доклада “Белмонт”. Този доклад утвърждава ръководните етични принципи при провеждането на клинични изпитвания с участието на хора: уважение към личността, благотворителност и справедливост. Освен това докладът отправя и морални изисквания към процедурите при подбора на участници в клинични изпитвания.

Принципът на справедливостта изисква ползите и неудобствата на клиничното изпитване да бъдат безпристрастно разпределени между участниците. Той се осъществява на две нива – социална и индивидуална справедливост.

Социалната справедливост изисква разграничаване между популациите, които трябва или не трябва да участват в клинични изпитвания. Съществува разбиране, според което на определен етап от развитието на изследваното лекарство едни групи трябва да поемат неудобствата, свързани с участието в клинични изпитвания, преди то да бъде предложено на други групи – например здравите доброволци трябва да бъдат избирани преди пациентите, възрастните – преди децата. Социалната справедливост може да бъде постигната посредством подходящо структуриране на включващите/изключващите критерии.

Индивидуалната справедливост изисква изследователите да проявяват безпристрастност към участниците в клинични изпитвания. Те не могат да предлагат участие в изпитване с потенциални ползи на предпочитани от тях пациенти и като оставят изпитванията, включващи риск за останалите, неpreferирани от тях пациенти. Последните анализи на случаи с нарушения на това правило изискват преместване на ударението от безпристрастно разпределение на неудобствата от участието към безпристрастно

разпределение на ползите. Изключването на обществени групи или на отделни индивиди от участие в клинични изпитвания трябва да става само след внимателна преценка на всички обстоятелства.

Набирането на участници (пациенти или здрави доброволци) е един от най-важните и трудни моменти при провеждането на клинични проучвания. За да бъде гарантирана безопасността на участниците и достоверността на данните от проучването, е абсолютно задължително да се спазват следните основни правила.

Определяне на включващи и изключващи критерии

За да се постигнат целите на проучването и да се намали възможното неблагоприятно въздействие върху участниците в него, трябва да се изготви списък с критерии за включване, които да определят групата от подходящи индивиди, сред която ще се извърши изпитването. Определянето на критериите за включване изисква задълбочени познания за заболяването, за медикамента, който е в процес на изследване, както и предишен опит в планиране и провеждане на клинични изпитвания. Тези критерии отразяват грижата за сигурността на участниците и са опит за ограничаване броя на объркваните и двусмислени резултати, които могат да се получат в резултат от изпитването. Те също така отразяват и етични аспекти в смисъл на това, кои групи биха имали полза от участието си в изпитването и кои биха поели неоправдана тежест при неговото провеждане.

Целта на изключващите критерии е да се постигне еднородност на избраната група за участие в изпитването. Това е особено важно за изпитвания от фаза 2 поради малкия брой участници и съответно по-малката възможност на използваните статистически методи да докажат ефикасността на изследваното лекарство. Те са важни и за т.нар. представителни (пилотни) проучвания от фаза 3 (проучвания за ефикасност), защото е необходим надежден и достоверен резултат, който единствен може да бъде в подкрепа на претенциите за ефикасност. Ако изключващите критерии не са добре подбрани, ще бъдат получени много и объркващи резултати, които трудно ще бъдат интерпретирани.

Когато се изготвят включващи/изключващи критерии за

участие в клинично изпитване, в съображение влизат изисквания по отношение на възрастта, пола, етническата принадлежност, диагнозата и тежестта на заболяването на участниците.

- Възраст – зависи от фазата на развитие на изследваната субстанция, от показанията и от целите на проучването. Например за ранните изпитвания във фаза 1 обикновено се избират здрави доброволци на възраст между 18 и 45 години. По правило при проучвания във фаза 2 децата и възрастните пациенти обикновено се изключват от участие. Обратно, ако изследваното лекарство е предназначено за лечение на заболяване, характерно за хора в напреднала възраст (напр. болест на Алцхаймер), то именно те ще бъдат прицелната популация за конкретното изпитване от фаза 2. Съвременното разбиране към изискването за възрастта на участниците е, че те не трябва да бъдат ограничавани по правило от участие в клинични изпитвания, а само ако съществува научно или медицинско изискване за това.
- Пол – важно е в клиничните изпитвания да бъдат включвани поравно представители и на двата пола, за да се изпълни изискването за равно споделяне на ползите и неудобствата, респ. за избягването на диспропорции в тази област. Разбира се, това е възможно, ако не противоречи на научните и медицинските особености на изпитването. Като пример за подобна диспропорция могат да се посочат 80-те години, когато жените в детеродна възраст по правило са изключвани от участие в клинични изпитвания поради страх от увреждане на зародиша при евентуална бременност. В резултат на това рестриктивно отношение няколко години по-късно фармацевтичните компании единодушно изразяват своята загриженост поради липсата на информация за изпитваните лекарства при жени в този възрастов диапазон. Днес правилата за провеждане на клинични изпитвания разрешават включването на жените в детеродна възраст във всички фази на клинични изпитвания при използването на подходящи методи за контрацепция. В сила е обаче абсолютната забрана по отношение на бременните жени и кърмачките.

- Етническа принадлежност – никоя етническа група не може да бъде по правило обект на клинични проучвания при наличен риск за участниците. Обратно, никоя етническа група не може да бъде рутинно изключвана от участие в изпитване, свързано с очаквана полза за тях. В световен план се отбелязват нарастващи усилия за включване на представители на малцинствени групи в клинични изпитвания.
- Диагноза – не е необходима за повечето проучвания от фаза 1, които се извършват върху здрави доброволци. Още повече че от етична гледна точка проучванията от фаза 1 обикновено нямат терапевтичен ефект (с изключение на някои ранни проучвания при животозастрашаващи заболявания). Тъй като болните хора се считат за уязвима (вulnerabilна) група на обществото, те следва да бъдат защитени от потенциален риск. Друго изискване към диагнозата е тя да бъде точна – не е етично да се включи в клинично изпитване пациент с неуточнена диагноза. В този случай е много вероятно той да не получи очакваната полза, докато в същото време ще бъде изложен на неоправдан риск.
- Тежест на заболяването – зависи от показанията и целите на изпитването. Най-общо, за участие в клинични изпитвания не се избират тежко болни пациенти, особено в ранните стадии от развитието на лекарството, поради етични съображения и от гледна точка на тяхната безопасност. Не се счита за приемливо хората, които са вече терминално болни, да поемат рискове, свързани с участие в клинично изпитване. От друга страна, изборът на пациенти с леко протичащо заболяване оставя малка възможност за подобрене в резултат на приложеното лечение и така подбраната за изпитването популация може да не бъде представителна за неговите цели. По този начин може да се получи нежелано разминаване в резултатите от проучването и в резултатите от реалната употреба на медикамента в хода на появата му на пазара.

За да се гарантира коректното набиране на пациенти за клинично проучване, трябва да бъде направена внимателна преценка

на условията, при които то ще бъде извършено. Тук важна роля играе контактът между лекаря–изследовател и потенциалния участник в проучването. Основните (ключови) моменти са следните:

- Начините за информиране на потенциални участници. Етичният аспект на отношенията лекар–пациент изисква информация за заболяването на пациента да не се предоставя на лица, които при нормални обстоятелства не биха имали достъп до нея. Това на практика означава пациентите, страдащи от определено заболяване, да получават информация за възможно участие в клинични изпитвания от лекуващите си лекари.
- Най-точна информация за текущи проучвания в нашата страна може да се получи от водещи специалисти в дадена област на медицината, базирани обикновено в големите университетски или бившите окръжни болници.
- Друга възможност за получаване на информация е чрез рекламиране на провеждащите се клинични проучвания, което е разпространено в много страни от Западна Европа и Северна Америка (там са налице национални центрове за специализирано лечение на онкологични и други заболявания, които периодично предлагат в интернет страниците си списък с протичащите в момента клинични проучвания за желаещите да вземат участие в тях).

План (протокол) на клиничното изпитване

Планът (наричан още протокол) на клиничното изпитване е уникален документ, който описва в подробности как трябва да бъде проведено клиничното изпитване. Изготвя се от екип на възложителя на клиничното изпитване, включващ различни специалисти: лекари, научни работници, статистици, специалисти по информатика, отговорници по качеството на данните и др. Обикновено протоколът претърпява няколко редакции, преди да приеме окончателния си вариант.

При изготвяне на протокола се спазват изискванията на ДКП за неговото структуриране като документ. Най-общо той трябва да съдържа информация по следните раздели:

- специфичните научни задачи (цели на изпитването);
- съображения за персонала и местата, където ще бъде извършено изпитването;
- изследваните методи и всички приложими процедури по време на изпитването;
- използваните статистически и аналитични методи, включващи основание за очаквания брой участници;
- ако е включена комисия за наблюдение на данните, описва се нейната работа (напр. членство, критерии за спиране на изпитването и честота на заседанията);
- мерките за сигурност, които трябва да защитят данните от изпитването.

По отношение на участниците в клиничното изпитване (пациенти или здрави доброволци) протоколът трябва да съдържа информация за:

- критериите за включване;
- критериите за изключване;
- ако се налага включването на представители на уязвима популация – основание за тяхното участие (особено за представители на групи с ограничена автономия и тези в подчинено положение);
- намерение за включване в изпитването на представители и на двата пола (както се каза по-горе, жените в детеродна възраст не могат да бъдат рутинно изключвани от участие в клинични изпитвания);
- възраст на участниците;
- етническото и расовото разпределение на изпитването сред съответната популация;
- потенциалните рискове, свързани с участие в изпитването;
- възможните ползи от участие;
- възможните терапевтични алтернативи (особено при терапевтични проучвания), в случай че кандидатът за включване в изпитването откаже участие;
- методите за набиране на пациенти;
- кой ще получава информирано съгласие и как ще бъде

- структуриран процесът на неговото получаване;
- описание на допълнителните предпазни мерки за хората, които не са способни да дадат информирано съгласие по стандартната процедура;
- информация за евентуалните допълнителни разходи вследствие на участието в изпитването и тяхното изплащане.

Стриктното спазване на протокола е основно задължение на всеки член на изследователския екип, който провежда клиничното изпитване. Намерението за това се декларира писмено от главния изследовател.

Важно е да се знае, че веднъж приет, протоколът може да бъде променян (допълван) само посредством процедура, изготвена от възложителя на клиничното изпитване. Обикновено инициативата за промяна в протокола идва от възложителя на изпитването, но преди да започне нейното приложение, тя задължително трябва да бъде одобрена и от независимата комисия по етика. Ако промяната касае състава на изследваното лекарство, дозировката, пътя на въвеждане, лекарствената форма или терапевтичната група пациенти, се изисква и ново разрешение за продължаване на клиничното изпитване от регулаторните власти. Единственото изключение от това правило е, когато се налага изследователят да действа незабавно, за да предотврати непосредствена опасност за здравето, живота и правата на изследваните лица. В този случай отклонението от протокола подробно се документира и се докладва на възложителя на клиничното проучване, на независимата комисия по етика и на регулаторните органи.

Глава 5

Преценка на рисковете и на ползите

Най-важната цел, съпътстваща участието на индивидите в клинични проучвания, е гарантиране на тяхната безопасност и осигуряване на възможно най-доброто лечение на тези пациенти. Веднага искаме да подчертаем, че тази принципна постановка е най-важният постулат на съвременните клинични проучвания. Независимо от типа дизайн на проучването, не съществува алтернатива при спазването на този постулат, чиито основи са положени още с Декларацията от Хелзинки от 1964 година. Това условие се спазва стриктно дори и при контролираните, рандомизирани проучвания с употребата на плацебо срещу изпитвания медикамент. В последния случай, употребата на плацебо е оправдана в случаите на липсващо известно лечение за състоянието, при което се прилага даденият медикамент (напр. онкологични заболявания, шизофрения и други) и при условие, че дизайнът на проучването не предвижда спиране на стандартното до момента лечение на участника, а “се надгражда” върху него.

Следователно, принципният момент при вземане на решение за/против участие в едно проучване е преценката на възможните ползи и рискове. Тези понятия се оказват много сходни с други две подобни категории – тази на добродетелността (или “правенето на добро”), и втората – минимизиране на рисковете според древната лекарска практика “Primum non nocere”, или неувреждане на пациента. Разликата между тях идва от гледната точка – докато първата група касае директно пациентите, то втората двойка понятия показва как дадено проучване се възприема през погледа на лекаря–изследовател.

Потенциалните рискове и ползи за хората са обект на преценка още преди започването на самото клинично изследване. На практика те стават основа за оценката на независимите специализирани комисии дали едно проучване, което ще се провежда с индивиди, е етично и медицински добре обосновано. Тези основни принципи на етична оценка са изведени в отделен доклад от 1979 г. и са послужили за основа на американската агенция FDA

(Управление за контрол над храни и лекарства – б. пр.) в изграждането на система за контрол над клиничните проучвания. В този ключов доклад, известен още като “Докладът Белмонт” по името на председателя на сенатската комисия, занимавала се с проблема, са изведени три основни етични принципа:

- Независимост на индивида, или уважение към решението на отделния индивид;
- Извършване на действия, имащи за цел да се прави добро на индивида;
- Справедливост или еднакъв подход към всички участници в едно проучване.

Един четвърти принцип, този на “неувреждане”, т.е. да не се вреди, е вписан в текста, макар и да не е изведен в отделна графа.

Така разглеждането и преценката на тези принципи помага за преценката както от страна на независимите комисии по етика, така и на самите пациенти. Създаването на такива комисии по етика е ключов момент в провеждането на клинични проучвания. Това е независим орган, създаван към болничните институции и включващ в състава си експерти от различни медицински специалности, както и работещи извън болницата членове и немедицински лица. В нашата страна такива комисии са създадени през 1995г. Според действащата регулаторна нормативна база, променена и усъвършенствана през 2000 г., невъзможно е да се започне клинично проучване и да бъдат включени пациенти в него, преди да има внимателно и подробно разглеждане на документацията по проучването, придружено с официално издаден документ за положителна оценка от страна на етичната комисия към болницата, в която е учреден съответният клиничен център. Функциите и отговорностите на комисиите по етика най-кратко и точно са определени от Международната конференция по хармонизация като “независими органи..., чиято задача е да осигурят защита на правата, безопасността и благосъстоянието на индивидите, участници в клинични проучвания”.

Преценка на потенциалните рискове

Съществуват различни видове рискове, на които да се излага един участник в клинично проучване, дори при положение че принципът на “неувреждането” се прилага изключително добросъвестно. Увредата не е задължително резултат на целенасочени злонамерени действия, тя може да се случи неволно или даже да е резултат от действия с добри намерения. Ще се опитаме да представим няколко групи рискове, разгледани по-долу, които по същество не са уникални само за сферата на клиничните проучвания, но би било добре да бъдат разпознавани и избягвани при възможност.

От възможните рискове внимание заслужават следните основни видове: физикални, психологически (емоционални), социални (най-често срещаният риск тук е при евентуално нарушаване на поверителността на информацията за участника в проучването, той да бъде стигматизиран, т.е. отношението на другите към него да се промени), икономически и правни рискове – тук са включени всички възможни аспекти около едно клинично проучване, които могат да повлияят на индивида.

Потенциални ползи

Думата “полза” може да се определи като “благоприятен фактор или обстоятелство, предимство, печалба”. Обикновено директното прилагане на тази дефиниция към очакванията на индивидите, участващи в клинични проучвания, е трудно постижимо. Представата за пациент, който приема участие в проучване с мисълта за полза или лична изгода, е вероятно силно изопачена. Отговор може да намерим в самата дефиниция на научноизследователската дейност, която обикновено се представя като “дейност, насочена за развитие или принос към общото знание”, следователно първостепенната цел на което и да е проучване е да изследва или да създава общи знания, които могат да са от полза за обществото в бъдеще. Никога не трябва да се забравя фактът, че множеството лекарства, утвърдени и използвани широко в медицинската практика в момента, далеч не са били така добре и детайлно изучавани,

както въвежданите днес. Отделният пациент никога няма 100% гаранция при своето участие в отделно проучване, но съпътстващите ползи, сумирани с евентуалните директни ползи, в крайна сметка допринасят за положителния ефект от едно доброволно участие. Реалните ползи за всеки пациент могат да бъдат:

- получаване на възможно най-доброто лечение, известно към момента;
- достъп до преглед от водещи специалисти (“имена”) в дадената медицинска област;
- ранна и цялостна диагностика често съпроводена с откриване на неизвестна до момента патология за пациента;
- шанс за успешно повлияване на заболяването
- редовно и изчерпателно наблюдение от страна на медицински специалисти

В заключение практиката показва, че приемането на алтернативно лечение или най-доброто известно до момента, на фона на завишено и стриктно наблюдение на здравния статус на пациента, води до подобряване на цялостното индивидуално здравословно състояние. От друга страна, лекарите–изследователи имат възможност да бъдат част от развитието на световната медицинска наука, да имат достъп до последните тенденции в лечението, да получат възможност за изява и самоутвърждаване като специалисти. Клиничните проучвания реално допринасят за развитието на обществото като цяло чрез инвестициите, направени в сферата на здравеопазването и разкриването на нови работни места за висококвалифициран персонал.

Съществуват и други ползи за обществото от процеса на клиничните проучвания, като най-очевидната от тях е, разбира се, откриване и развитие на нови лекарства и създаване на нови видове лечение, основаващи се на резултатите от изследователската дейност. В страните от Западна Европа и Северна Америка пациентите имат практически неограничен достъп до различни източници на информация и съвременни технологии, което им позволява да получат най-доброто за тяхното лечение.. За нашата страна участието на българските пациенти в клинични проучвания е шанс да се докоснат до последните новости в медицинската

наука и грижа за здравето.

Съществува и още една индиректна полза от провеждането на клинични проучвания, засягащи групи пациенти с хронични или специфични заболявания. В съвременното общество е прието да се създават съобщества на такива пациенти с цел лесен и адекватен обмен на информация. Именно включването на българските пациенти в клинични проучвания ще допринесе за създаване и подобряване функционирането им.

Обяснението за характера на изследователския процес и очакваните ползи са описани коректно във формулярите на информираните съгласия, с които всеки участник се запознава преди влизане в проучването, и въпреки това повечето от участниците в клинични проучвания не разбират добре същността на изследователския процес. Това подчертава значението на лекаря–изследовател, който трябва да обясни добре на пациента всички етапи и детайли на клиничното проучване, както и да отдели достатъчно време да запознае потенциалния участник с детайлите на изследователския процес, за да бъде решението му балансирано и адекватно.

Глава 6

Документи, които се предоставят на участниците в клинични проучвания

Формуляр за информирано съгласие (или какво се очаква от вас при желание за участие в клинично проучване, както и какво можете да очаквате вие от участието си в него)

Това е документът с най-голямо значение за вас като участник, в което и да е клинично проучване. Представява договор за участие в клиничното изпитване между изследователя и участника. В него подробно е описана процедурата по участие, правата и задълженията на всяка една от страните, очакваните ползи и съществуващите рискове, застраховката срещу евентуално увреждане на здравето по време на участието, както и допълнителна информация за участниците (компенсация за направени пътни разходи, на кого да се обади участникът по спешност или при съмнение за нарушение на неговите права и др.). Информираното съгласие има юридическа стойност само когато е подписано и датирано собственоръчно от всяка една от страните (изследовател и участник в клиничното изпитване). Оригиналът на подписания документ обикновено остава за съхранение в папката на изследователя, а участникът получава копие (възможно е и подписването на два оригинала – по един за всяка от страните).

Самото “Информирано съгласие” обикновено представлява съвкупност от два обединени в едно документа:

1. Информационен лист (брошура) за пациента,
2. Подписна страница.

В първата част са описани в детайли както планът на клиничното проучване (това, което ще ви се случи по време на проучването), така и всички аспекти на проучването, включително и възможните ползи и рискове за здравето на участниците в него. Освен името и подписът на лекаря–изследовател, винаги фигурират и данни за гаранта на безопасността на участниците (обик-

новено председателя на местната етична комисия към съответния изследователски център), както и името на възложителя на проучването и номерът на застрахователната полица, която гарантира вашето обезщетение в случай на доказано възникване на увреждане, свързано с участието ви в проучването. Професионалният подход при изготвяне на българските версии на информираното съгласие, както и следването на нашите изисквания за осигуряване на още по-пълнен комфорт и безопасност за пациентите в българските центрове, изискват добавяне и на данните за контакт с Отдела за лекарствена безопасност към Изпълнителната агенция по лекарствата (българския контролен орган при употребата на храни и медикаменти към Министерството на здравеопазването). Необходимо е да имате възможност да се запознаете подробно с детайлите на информираното съгласие. Както току-що споменахме, “Информираното съгласие” представлява документ с обем около десет страници (понякога и повече!), които естествено е трудно и понякога практически невъзможно да бъдат прочетени и осмислени от първи път. Ваше право е да ви бъде осигурено време за запознаване в детайли с документа, както и да ви бъде отговорено по възможно най-изчерпателен и задоволителен начин на всички ваши въпроси, възникнали в резултат от прочита на информираното съгласие.

Подписвайки този документ, вие гарантирате, че ще се придържате към зададения от възложителя план–протокол и ще следвате указанията на вашия лекар–изследовател, а той от своя страна гарантира също спазване на протокола и оттам – свеждане до минимум потенциалните рискове за вашето здраве.

Тук е мястото да се отбележи, че този документ (“Информираното съгласие”) не е произволно съставен текст, който ще ви бъде предоставен за подпис от вашия лекар по даденото проучване. Този основен за всяко проучване документ се създава според строгите правила на ДКП. Ще споменем само, че при изготвянето на листа с информация за пациента се преминава през дълга и сложна процедура по включване на 18 до 21 задължителни елемента (съставни части). Без тяхното наличие е немислимо да се получи положително становище както от страна на независимата комисия по етика, така и от регулаторните власти, т.е. нито едно

клинично проучване няма да стартира и нито един пациент няма да бъде включен, ако информацията, която му се предлага, е непълна и едностранчива. Тук с гордост може да споменем България сред страните, в които има такива регулаторни и етични норми и вече е натрупан реален практически опит за периода от 1996-97 година до днес.

Глава 7

Основни съставни части и изисквания на формуляра за информирано съгласие. Запазване достойнството на индивида и даване възможност за свободен избор при вземане на решение

Както вече обяснихме, предоставянето на участника в проучването на лист с информация за пациента и подписна страница не са само документ за подпис, а представляват преди всичко процес на обмяна на информация, който включва дискусия, обяснения, писмени материали, задаване на въпроси и даване на отговори и накрая – акт на съгласие, документиран чрез подписите на участниците. Основните принципи на този процес са информираност, разбираемост и доброволност.

Информираност

Схематично процесът на информирано съгласие може да бъде представен като пренос на информация от документ, който описва протичането на клиничното изпитване (план–протокол на клиничното проучване) към документ, достигащ до съзнанието на участника. Този сложен процес включва серия от стъпки, необходими да се “преведе” писменият текстов материал в смислова поредица от представи.

За да изгради тези представи, пациентът обединява моменти от предложения текст в комбинация със съществуващите у него убеждения и познания. Формираната представа варира от минимална до обстойна, като условно могат да се разграничат три последователи нива в нейното изграждане. На най-ниското ниво участникът просто “разшифрова” представената информация и “задържа” в съзнанието си само част от нея, обикновено свързана с неговите очаквания. На следващото ниво представата се доближава до текстуалната структура на документа, въпреки че е много обща като смисъл и не са запомнени отделни думи. На най-висше-

то ниво участникът усъвършенства представата, като в известна степен я разкроява и допълва според възможностите си.

Повечето кодекси за научна етика и приложими регулации в тази област са въвели изисквания към информацията, която се предоставя на участниците в клинични изпитвания. Това се прави, за да бъде сигурно, че те ще получат достатъчно информация. Минимумът най-общо включва: процедурите по изследването, тяхната цел, рисковете и очакваните ползи, възможните терапевтични алтернативи (особено ако се касае за терапевтично клинично проучване) и декларация, предлагаща възможността да се задават въпроси и да се прекрати участието в изследването по всяко време.

Размерът и естеството на предоставената информация трябва да бъдат достатъчни, за да се вземе решение за участие или да се откаже участие в клинично изпитване. Дори когато участието в изпитването се свързва с непосредствени ползи, участникът ясно трябва да разбира доброволната същност на участието си. Информацията за съществуващите рискове не може да бъде прикривана, за да се осигури съдействие от страна на участниците, като на директните въпроси за същността на изпитването и възможните рискове трябва да се дават директни отговори.

Разбираемост

Начинът, по който се предоставя информацията, е важен за нейното разбиране. Бързото представяне на неподредена информация, ограниченото време за нейното обмисляне или съкратеното време за обсъждане и задаване на въпроси може сериозно да засегне способностите на участника в клиничното изпитване да направи информиран избор. Тъй като възможността за разбиране на човека е функция на неговата интелигентност, зрялост на личността и език, на който се изразява, необходимо е представянето на информацията да се адаптира до конкретните възможности на участника.

Изследователят трябва да бъде убеден, че участникът в клиничното изпитване е разбрал предоставената му информация. Това може да стане или чрез задаване на въпроси, или като се помоли участникът в клиничното изпитване да опише някои от не-

говите аспекти със свои думи. Важно е да се обясни на участника, че той има правото да задава въпроси преди, по време на и след приключване на изпитването.

Специално внимание следва да се отдели на случаите, когато способността за разбиране е сериозно ограничена – например при състояния на незрялост или при умствено увреждане. Дори и при тези хора принципът на уважение към личността изисква да им бъде дадена възможност за избор в степен и размер, на която са способни, да решат дали да участват, или не в клиничното изпитване. Независимо от тяхното “решение”, уважението към личността изисква в тези случаи да се приложат и принципите на ДКП, за да бъдат защитени техните права като участници в клинично изпитване.

Съществуват и чисто технически препоръки към оформянето на “Информираното съгласие” като документ:

- думите трябва да са познати на читателя;
- всички научни, медицински и правни термини трябва да бъдат обяснени;
- информацията трябва да се предоставя на участника под формата на кратки и ясни изречения, насочени директно към самия участник (максимум до 15-17 думи в изречение);
- използването на главни и малки букви, подравнена лява и неравна дясна граница на текста и др.

Представен по този начин, документът е по-разбираем за участника и предполага неговото активно участие в процеса на информирано съгласие.

Доброволност

Съгласието за участие в клинично изпитване има стойност само ако е дадено доброволно. Това условие изисква информирано съгласие, получено без принуда или непозволено влияние върху участника. Принудата се среща в случаите, когато е приложена преднамерена заплаха от страна на една личност към друга, за да се осигури съдействие. Обратно, непозволеното влияние се сре-

ща в предложения (ясно формулирани или не) или в създаването на очаквания за благоприятен изход (полза) и даването на други неуместни уверения, за да се получи съгласие. Изследователят трябва да бъде сигурен, че обстоятелствата, при които е получено информираното съгласие, не са включвали принуда или непозволено влияние върху тях. От друга страна, участниците трябва да са наясно, че имат право да откажат участие или да се оттеглят от изпитването по всяко време, след като то е започнало.

Въпреки че все още съществува дискусия по отношение на вида и обема на информацията, която трябва да бъде предоставена на участниците, за да се изпълнят изискванията за информирано съгласие, има съгласие по отношение на т.нар. *задължителни елементи* на този документ. Въпреки че всяко клинично изпитване е уникално по своя замисъл, в информацията за участващия в клиничното изпитване трябва да присъстват следните т. нар. информационни елементи:

- встъпително обръщение към участника (с обяснение, че това е клинично изпитване);
- цел на изпитването;
- описание на процедурите по изпитването (с обяснение кои от тях са експериментални);
- продължителност на участието в изпитването;
- потенциалните рискове или неудобства, свързани с участието;
- потенциалните ползи от участието;
- възможностите за алтернативно лечение;
- декларация за поверителността на данните;
- декларация за компенсация при възникване на увреда, свързана с участието в клиничното изпитване;
- информация за хората, с които участникът трябва да се свърже, ако възникне някакъв проблем;
- декларация за доброволността на участието.

Важно е да се включат и няколко други елементи с информация, ако те се отнасят до конкретното изпитване и участниците трябва да знаят за тях:

- информация за възможни неочаквани рискове;

- причини за прекратяване на участие, без да се иска съгласието на участника;
- допълнителни разходи за участие в изпитването;
- последици от оттегляне от изпитването (ако е възможно да има последици върху здравето или благосъстоянието на участника);
- декларация, че на участника ще бъде предоставена всяка нова информация, която стане известна по време на изпитването;
- очакваният брой на участници в изпитването (ако може да повлияе на желанието за участие);
- предвиденото заплащане (ако има такова).

Въпреки съществуващите яснота по основните принципи на информираното съгласие като процес и принципното съгласие по обема на информация, както и по вида, в който тя се предоставя на участника, все още съществува неразбиране относно значението на информираното съгласие.

Заблуда 1: Информиранието съгласие е предназначено основно да защити правните интереси на изследователския екип.

Действителност: Целта на процеса на информирано съгласие е да защити участниците в клиничното изпитване, като им предостави достъп до информация, която ще им помогне да направят добровolen избор. Този процес, освен много други моменти, разкрива и правата на участниците в клиничното изпитване.

Заблуда 2: Изследователят очаква от участника в клиничното изпитване да подпише веднага “Информирано съгласие”.

Действителност: Всъщност най-важната част от процеса на информирано съгласие е дискусията с изследователския екип – преди, по време и след приключване на изпитването. Документът “Информирано съгласие” има за цел да постави началото на тази дискусия. Трудно е да се предвиди колко време ще отнеме, но задълбоченото обсъждане и разбиране е от полза за двете страни.

Заблуда 3: Лекарите знаят по-добре от пациентите от какво точно са болни и те трябва да решат вместо тях дали е уместно да участват в клиничното изпитване, или не.

Действителност: Лекарите действително са надежден източник

за съвет и информация, но решението за участие се взема единствено от участника в изпитването. Никой – дори и най-квалифицираният лекар – не може да предвиди дали клиничното изпитване ще има благоприятен изход за участника в него. Процесът на информирано съгласие е предназначен да помогне на участника да прецени ползата и риска от участието си и да направи самостоятелен избор.

Заблуда 4: След като участникът в клиничното изпитване веднъж е подписал документа за участие, той е длъжен да участва в изпитването до неговия край.

Действителност: Това не е вярно. Дори и да е подписал документа за съгласие, участникът има право да промени мнението си по всяко време и да реши да не участва в изпитването. Нещо повече, участникът има право да напусне клиничното изпитване по всяко време и без да е задължен да посочва конкретна причина. И накрая: след напускане на проучването участникът има право да продължи да получава лечение за своето заболяване съгласно утвърдената медицинска практика.

Заблуда 5: Лекарите са много заети хора и затова не може да се разчита, че те ще отделят време, за да изслушват въпросите на участниците, и че ще ги информират за хода на изпитването.

Действителност: Изследователският екип е задължен да информира участниците в изпитването, да бъде убеден, че те са разбрали тази информация и да отговаря на техните въпроси, свързани с изпитването. На всеки участник в клинично изпитване се дава телефонен номер и име на (най-често) лекар, на когото той може да се обади и да сподели своите притеснения. Не бива да се забравя, че провеждането на клиничното изпитване е възможно благодарение на ангажираността и съдействието на участващите в него.

Глава 8

Други гарант за безопасността на участниците в клинични проучвания – комисия по етика.

Роля на етичната комисия в хода на клиничните проучвания. Преглед на документацията по проучването от независима комисия по етика

Винаги преди започване на провеждането на едно клинично проучване към даден клиничен център цялата документация минава на разглеждане и получава одобрение или неодобрение от независим експертен орган – т. нар. комисия по етика. Одобрение от независима комисия по етика (в България – местна комисия по етика съгласно изискванията на ЗЛАХМ) се изисква преди започването на клиничното изпитване. Всички болници, които провеждат научни изследвания, имат местни комисии по етика (МКЕ). Те могат да включват:

- лекари
- медицински сестри
- научни работници
- представители на професионални организации
- представители на болничната администрация
- юристи, журналисти, обществени личности, духовни лица.

МКЕ се състои най-малко от седем членове, като поне един от тях не е с медицинско образование и поне един е административно и финансово независим от лечебното заведение.

Основната задача на МКЕ е да разгледа и оцени научните, медицинските и етичните аспекти на предложеното клинично изпитване и да даде мотивирано решение за това. По правило, когато одобрява клинично изпитване, МКЕ трябва да определи дали са изпълнени следните изисквания:

- 1) Рисковете за участниците да са минимализирани чрез:
 - използването на процедури, които са в съгласие със зами-

- съла на изпитването и не излагат участниците на рискове, надхвърлящи необходимите, и
- използването на процедури, които вече са били прилагани върху хора за диагностични и лечебни цели (когато е възможно).
 - 2) Рисковете да са приемливи по отношение на очакваните ползи за участниците, ако има такива, и по отношение на очакваното познание. При оценката на рисковете и ползите МКЕ взема под внимание само тези, които могат да произлязат директно от клиничното изпитване (като ги разграничава от рисковете и ползите, които участниците могат да имат даже и да не участват в клиничното изпитване).
 - 3) Изборът на участници да е безпристрастен. Давайки оценка на това, МКЕ взема под внимание целите на изпитването и обстановката, в която ще бъде проведено.
 - 4) От всеки участник в клиничното изпитване (или от неговите законни представители) да бъде получено информирано съгласие, преди да бъде приложена каквато и да е процедура, свързана с неговото участие в проучването. Съгласието за участие да бъде съответно документирано чрез подписването на формуляр за информирано съгласие.
 - 5) Планът на клиничното изпитване да предвижда възможност за наблюдаване (мониториране) на събраните данни, за да се гарантира безопасността на участниците.
 - 6) Да са предвидени възможности за защита на личните данни на участниците и запазването на конфиденциалния характер на информацията.
 - 7) Ако протоколът на изпитването предвижда участие на т. нар. уязвими участници, да са взети допълнителни мерки за защита на техните права и достойнство и да бъде изключена всяка възможност за неправомерно въздействие върху тях. За уязвими участници се считат представителите на следните групи: лишени от свобода, деца, бременни жени, хора с физически или умствени увреждания, представители на етнически групи в неравностойно икономическо и социално положение.

В допълнение, местната комисия по етика трябва да бъде сигурна, че:

- главният изследовател (и предложеният изследователски екип) са достатъчно квалифицирани и притежават съответния опит за провеждане на клиничното изпитване;
- информацията за участниците е пълна и е написана на разбираем за тях език;
- възложителят на изпитването е осигурил парична компенсация в случай на възникване на увреждане на здравето, свързано с участието в клиничното изпитване.

След първоначалното разрешение за провеждане на клиничното изпитване МКЕ продължава да упражнява надзор върху него, за да бъде сигурна, че: 1) отношението риск/полза за участниците остава приемливо; 2) процесът на получаване на информирано съгласие се провежда съгласно изискванията и 3) включването на участниците в изпитването е било справедливо и безпристрастно.

Като част от този продължаващ надзор МКЕ продължава да получава информация за броя на включените пациенти и тяхната демографска характеристика, настъпилите нежелани събития и други неочаквани проблеми, броя на оттеглилите се от участие в изпитването и причините за това, предварителните резултати и публикации. Тази информация се предоставя в комисията периодично от вашия лекар по проучването, като след приключване на клиничната програма изследователят задължително предоставя и доклад с окончателните данни за дадения клиничен център.

Глава 9

Други документи, които могат да бъдат предоставени на пациентите

Често изследователят изисква от участниците в клиничното изпитване да попълват дневник. Той е написан на разбираем език и представлява ежедневно записване на проявите на заболяването, като тежестта на симптомите се определя от пациента в цифрова скала (примерно главоболие: леко – 1; умерено – 2; силно – 3). Така се получава информация за симптомите и за хода на заболяването по време на изпитването, без да се налага да се поддържа ежедневен контакт с участника. Освен тези данни дневникът предоставя на изследователя и информация за евентуални нежелани събития, свързани с провежданото лечение. Това е важен момент от последващата процедура на регистрация на лекарството.

Дневникът се представя на изследователя по време на всяка следваща визита и след приключване на изпитването е част от документацията.

С напредването на информационните технологии често се изисква участниците в клиничното изпитване да “попълват” дневник за участието си посредством ежедневно телефонно обаждане в система за регистрация на гласови съобщения. Единствената разлика е, че въпросите са предварително записани и участникът отговаря чрез натискане на бутоните на телефонния апарат. Предимствата на подобен “електронен” дневник са безспорни, но масовото му прилагане все още е ограничено поради съществуващи проблеми с осигуряването на безплатни телефонни номера.

Много клинични изпитвания (предимно във фаза 3) включват изследване на качеството на живот като част от голямото сравнително изследване в рамките на проучването. Изследването се осъществява чрез попълването на въпросник, който съдържа следните групи от въпроси:

- свързани с изпълнение на професионалните задължения;
- свързани с изпълнение на домашните задължения;
- свързани с общото физическо състояние (лесна умора, отпадналост, жизнен тонус);

- свързани с психическото състояние (тревожност, потиснатост и др.).

Много от въпросите могат да изглеждат странни, но тази информация е необходима, за да се подпомогне процесът по създаване на новото лечение. Например малко вероятно е едно лекарство да бъде предпочитано от пациентите, ако по време на лечението се налага често да посещават болница, което ги потиска.

Застрахователна полица

Чл. 45 от Закона за аптеките и лекарствата в хуманната медицина гласи: “Клинични изпитвания на лекарствени средства се допускат само върху лица, които: ... ал. 3. са застраховани от кандидата за изпитването за случаи на увреждане на здравето или смърт.”

Това определение е неточно и дава основания за много и различни неправилни тълкувания, които не са в полза на пациентите и изследователите от българска страна. Много от застрахователите в България се опитват да извършват покритие на клинични изпитвания, като издават поименни полици за злополука или рискова застраховка “Живот”. Този подход не защитава участниците, тъй като покритието е ограничено само до остри състояния, проявили се по време на самото клинично изпитване, и не покрива възможните късни неблагоприятни ефекти от приеманите лекарствени средства.

Единственият възможен начин на застраховане на клинични проучвания е чрез полица “Отговорност на изделието /продукта” като самостоятелна полица или като добавка към вече съществуваща полица “Обща отговорност”, покриваща дейността на компанията (public and product liability). Застраховката следва да бъде сключена на база “възникване на събитието”, така че последващите претенции да могат да бъдат отнасяни към периода на провеждане на клиничните изпитвания.

Законът за застраховането в България е категоричен в изискването си, че: “Чл. 5. (1) Имущество, намиращо се на територията на Република България, и лице с местожителство или седалище

на територията на Република България се застраховат само при застраховател, получил разрешение по този закон.” Институциите, издаващи разрешения за провеждане на клинични изпитвания, следва да вземат под внимание приложимите закони при регламентирането на този вид дейност.

Една полица от международен застраховател без представителство в България не следва да се приема като защита на интересите на пациентите по следните причини:

- международните полици са сключени на база друго действащо законодателство и съдебна практика. В тези полици, макар и територията на България да е вписана като покрита, не е изрично упоменато, че застрахователят ще признае съдебно решение, издадено от български съд. Най-често приложимо е законодателството на страната, където е издадена полицата. За българските граждани това най-често би означавало водене на дела под чужда юрисдикция при непосилни разходи за защита и процесуално представителство срещу добре обезпечени финансово корпорации;
- приемането на международна полица на практика означава изземване на функциите на Дирекцията за застрахователен надзор (ДЗН) към Министерството на финансите. Глава 4 от същия закон постановява, че: “Чл. 36. (Изм., ДВ, бр. 58 от 1997 г.) Чуждестранен застраховател може да извършва застраховане и презастраховане на територията на Република България с разрешение на Комисията за финансов надзор” и “Чл. 37. (1) Чуждестранен застраховател може да извършва застраховане и презастраховане в Република България само чрез клон, чието седалище е в страната. (2) (Доп., ДВ, брой 58 от 1997 г.) Клонът по ал. 1 трябва да бъде вписан по реда на Търговския закон и да има в страната средства, равни на границата на платежоспособност, но не по-малко от минималния размер на капитала по чл. 8, ал. 2.”;
- ДЗН има за задача да осигури справедливо отношение на застрахователите в България към общото потребление и да защити българските граждани от злоупотреба с техните парични средства или с правата им да получат обезщетение

ние от застраховател. Като част от дейността на ДЗН влиза и одобряването на вида застраховки и форми на застрахователни “Общи условия”, които могат да се прилагат на територията на Република България;

- основната функция на застрахователната полица при провеждането на клинично изпитване е гаранционна – да осигури защита на участващите пациенти и/или техните наследници. Приемането на международен сертификат на практика не е свързано с проверка дали за него е платена застрахователна премия. Дори впоследствие той да бъде анулиран от издалата го компания, институциите в България, издали разрешение за провеждане на клиничното проучване, няма как да бъдат уведомени.

Използването на българска застрахователна компания е гаранция, че институциите и болничните заведения, където се провежда клиничното изпитване, ще бъдат уведомявани за всички промени в условия, срокове или прекратяване на застрахователното покритие в необходимия срок.

Глава 10

Контрол върху провеждането на клинични изпитвания

Контрол от страна на независими контролни агенции (институции)

Спазването на правилата на добрата клинична практика (ДКП) е споделена отговорност в рамките на фармацевтичната индустрия между възложителите на клинични проучвания, независимите комисии по етика, клиничните изследователи и представителите на контролните агенции. Всъщност, идеята за ДКП се ражда и развива в САЩ. И това не е случайно – в САЩ регулирането (контролът) на употребата на лекарствени средства датира още от 1913 година.

В началото на 60-те години трагедията с препаратата талидомид доведе до повишаване на изискванията към контрола върху употребата и продажбите на лекарствени средства и провеждането на клинични изпитвания както в Европа, така и в САЩ. Едва през 1977 г. обаче Управлението за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration – FDA) на САЩ за първи път въвежда изисквания към изследователите и възложителите на клинични изпитвания и към независимите комисии по етика. Съгласно тези изисквания, само лекарства, биопродукти и медицински изделия, които са доказано безопасни и ефективни, могат да получат търговска регистрация. Аналогична роля изпълнява Европейската медицинска агенция (ЕМЕА), която е създадена през 1995 като децентрализирано тяло в рамките на Европейския съюз.

В България Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) упражнява контрол върху извършваните клинични и други изпитвания на лекарства. ИАЛ е създадена през декември 1999 г. като специализиран държавен орган за надзор върху качеството, ефективността и безопасността на лекарствените средства. Тя е правопреемник на Държавния институт за контрол на лекарствените средства (ДИКЛС), създаден през 1954 г. и преобразуван в Национален институт за лекарствени средства (НИЛС) през 1992 г.

Основополагането на лекарствената регулация в България започва през 1904 г., с което става една от първите в Европа и в света държави, институционализирали лекарствената регулация и контрол.

Агенциите прилагат на практика изискванията на ДКП, като контролират процеса на развитие на нови лекарства, биологични продукти и медицински изделия. Контролът се изразява в преглед на изискваните доклади от клинични изследователи, възложители и независими етични комисии, както и чрез програма за инспекции по местата, където се провеждат клинични изпитвания.

Цел на инспекцията е да се провери дали са били защитени правата на участниците в клиничното изпитване, както и качеството и целостта на данните и на информацията. Непосредственият контрол се упражнява от длъжностни лица – държавни инспектори, определени със заповед на директора на ИАЛ. В рамките на своята компетентност те имат правото при установени нарушения да спрат клиничното изпитване до отстраняването им или да разпоредят неговото прекратяване.

Контролът, провеждан от държавните инспектори, е текущ и последващ, като се провежда в съответствие с писмени стандартно оперативни процедури, утвърдени от изпълнителния директор на ИАЛ. На контрол подлежат възложителят, главният изследовател и изследователите, както и цялата документация по клинично-то изпитване.

Контрол от страна на възложителя на проучването

Освен контрола, осъществяван от държавните регулаторни агенции върху клиничните проучвания, още по-силно изразен и непрекъснат процес на наблюдение е контролът, провеждан от страна на възложителя на проучването. Той бива непрекъснат (мониторинг) и периодичен (одит).

ДКП изисква от възложителя на клиничното проучване да прилага и поддържа система за контрол на качеството съгласно изготвени писмени стандартни оперативни процедури, които следва да удостоверят, че клиничното изследване е проведено и данните са получени, документирани и докладвани в съгласие с изискванията на протокола, ДКП и приложимите регулаторни изисквания.

Тази система за контрол на качеството следва да се прилага по време на всеки стадий от събирането на данните, за да се удостовери тяхната достоверност и коректна обработка.

Когато възложителят на клиничното изпитване планира провеждането на проверка (одит), той трябва да вземе под внимание следните моменти – одитът от страна на възложителя е независим и се извършва отделно от обичайния мониторинг или рутинния контрол на качеството на данните по време на изпитването. Цел на този одит е да се определи дали проучването е провеждано в съгласие с изискванията на протокола, ДКП и съществуващите регулаторни изисквания. Назначават се одитори, които са независими от клиничното изпитване и притежават съответната квалификация за провеждането на одита. Квалификацията и обучението следва да бъдат документирани, а одитът следва да бъде проведен и да осигури документиране на наблюденията и констатациите от него.

Глава 11

Основни моменти при вземане на решение за/против участие в клинични проучвания

В историята на медицината не едно и две погрешни мнения за ефективни лечения са битували с десетилетия и даже със столетия. Тези схеми на лечение са резултат на дългото приложение на т.нар. **“медицина на наблюдението”** и са били считани за ефикасни до момента, в който контролирани клинични проучвания не са доказали противното. Те без съмнение са най-правдоподобният източник на достоверна информация за ефикасността на лечение, особено при сравняване на методи за лечение с умерено изразен ефект. Без тези проучвания има опасност неефективни или даже вредни терапевтични схеми и интервенции да намерят място сред съвременните стандарти за медицинска практика. За съжаление все още голяма част от медицинската практика не се основава на т.нар. **“медицина на доказателствата”** поради факта, че доказателствата или се отминават с лека ръка на фона на съществуващи “стандарти”, или се считат за неприложими към реално съществуващи болни, или изобщо липсват.

Трябва да признаем, че не всички клинични проучвания са с дизайн, който да позволява приложението на резултатите им (в случай че са позитивни) в реалната медицинска практика. Затова освен преките резултати, които обикновено са свързани с ефикасността на лечение на дадено заболяване, за всеки пациент имат значение и други съпътстващи критерии. Те обикновено се изразяват в други две основни категории – на подобреното качество на живот и на намалението на неприятните, а понякога и на живото-застрашаващи нежелани странични явления.

От всичко казано дотук става ясно, че няма един-единствен отговор, няма универсален ключ за разрешаване на трудния въпрос, възникващ пред всеки пациент с предложение за участие в клинично проучване – **ДА БЪДА** или **ДА НЕ БЪДА УЧАСТНИК**? Отговорът му е винаги изключително индивидуален, но все пак ще си позволим да обобщим накратко най-важните моменти, които трябва да съобрази пациентът в такива случаи.

На първо място, всеки пациент трябва да разполага с достатъчно данни и време за даване на отговор. Обикновено нужната информация се намира в основния документ, който всеки участник получава – листа с информация за пациента. Там може да се видят дизайнът на проучването и неговите цели, както и дали тези цели са приложими за целите на реалната медицина, при реалните пациенти и съобразен ли е планът на проучването с основната медицинска терапия, приета за стандарт в медицинската практика.

На второ място, търсените за участие пациенти съществуват ли като реална група в ежедневната медицинска практика, или са изкуствено подбирани за постигане на целите на проучването.

И на трето, но не на последно място – каква е предварителната преценка за отношението *“полза /риск”*, стоящо пред участниците в новата терапевтична схема или интервенция? Обикновено в практиката е прието да се дават данни от предходни проучвания, на базата на които се е стигнало до започването на настоящото проучване. В тях вече е натрупан опит както по отношение на ефикасността на предлаганото лечение, така и по отношение на рисковете от възникване на нежелани събития. Много рядко, обикновено при пилотни проучвания във фази 1 и 2, нямаме такива предоставени данни, но в тези случаи обикновено вашето участие е било предшествано от това на здрави доброволци по зададения дизайн на проучването.

Документът на информирано съгласие, който съдържа листа с информацията на клиничното проучване за пациента и подписната страница, обяснява на разбираем за вас език същността на проучването, експерименталния характер на лечението в него, както и разбирането какво може да се случи и какво може да не се случи в него.

От съществуващата литература, занимаваща се с отношението на пациентите към участие в клинично проучване на базата на налична информация, подадена в листа на информирано съгласие, се открояват два основни момента. Те биха могли да се изведат като своеобразни послания към потенциалните участници в дадено проучване, подпомагащи значително пациентите при вземане на решение. Още веднъж искаме да подчертаем, че правилният отговор не е предварително написан. Правилният отговор е

този, който най-пълно съвпада с очакванията и с желанието ви за участие в едно проучване. С настоящата информация се опитваме само да подпомогнем бъдещите участници в техния избор. За целта е необходимо да фокусирате вниманието си върху следните два основни момента.

Момент 1 – когато разсъждавате над въпроса за участие в едно проучване, разберете какви са неговите основни алтернативи – какъв е стандартът на терапия, прилаган в практиката на лекаря–изследовател, който ви предлага участие.

Момент 2 – убедете се, че сте разбрали правилно с какво вашето участие в едно проучване ще се различава от това, което ви се предлага при стандартната терапия. Убедете се, че сте разбрали с какво рисковете са различни, с какво ползите са различни и какви различни процедури са предложени.

Това е от изключително значение, защото по правило лечението в клинични проучвания има много сходства със стандарта на терапия. Затова фокусирането върху тези моменти ще ви помогне да направите информиран избор между предложените възможности.

Приложение 1

Терминология на клиничните изпитвания

Нежелано събитие, сериозно нежелано събитие и сериозна нежелана реакция

Нежелано събитие е всяка неблагоприятна промяна в здравословното състояние на пациент или доброволец, наблюдавана по време на употребата на предписано лекарство и което може да няма задължителна връзка с лечението. По този начин нежелано събитие може да бъде всяка неблагоприятна и неочаквана промяна (вкл. абнормни лабораторни показатели), симптом или болест, съвпадащи по време с употребата на изпитваното лекарство.

Сериозно нежелано събитие е всяко неблагоприятно медицинско събитие, което при каквато и да е доза е предизвикало:

- смърт
- непосредствена опасност за живота
- хоспитализация (или удължаване на срока на предшестваща хоспитализация)
- значително или трайно увреждане или инвалидизация и
- вродена аномалия/дефект при раждане.

В последните години към изброените състояния се прибави и “съществено медицинско събитие”, което представлява състояние, което съгласно уместна медицинска преценка би изисквало медицинска или хирургична намеса, за да се предотвратят посочените състояния.

Сериозна нежелана реакция е нежелана реакция, която при каквато и да е доза е причинила някоя от изброените по-горе последици.

Разликата между сериозно нежелано събитие и сериозна нежелана лекарствена реакция е, че сериозното нежелано събитие не е задължително свързано с приемане на изследваното лекарство (например то може да настъпи в група, приемаща стандартно лечение или плацебо), докато сериозната нежелана лекарствена реакция е проява на (макар и минимална) доза от изследваното ле-

карство. ДКП дефинира стандарт, по който се извършва оценката и докладването на тези събития.

Плацебо

Много от хората се чувстват по-добре, когато са взели лекарство, което смятат, че ще им помогне да се чувстват по-добре. Дори когато това “лекарство” съдържа единствено неактивно, безвредно вещество (нишесте или изкуствен подсладител). Ефектът на лекарството в този случай се дължи на т.нар. плацебо-ефект.

Плацебото може да бъде определено като “фалшиво” лекарство. То има две свойства – не помага на пациента, но и не вреди по никакъв начин. “Фалшивото” лекарство изглежда на външен вид точно както изследваното – същата форма и цвят на таблетките, същия размер на ампулите. Така участниците в клиничното изпитване не могат да бъдат предубедени. Плацебо-терапията, заедно с рандомизацията на участниците в изпитването, са мощни инструменти за премахване на предубеждението и за получаване на достоверни данни за ефикасността и безопасността на изследваното лекарство.

Изследванията с използването на т. нар. “чиста” плацебо-група (самостоятелна група от участници, приемащи единствено плацебо) не са много разпространени. Причината е, че етичната страна на проблема се сблъсква с безспорното предимство и значението на плацебо-метода от гледна точка на науката. Дискусия се води от едната крайна позиция – че не е приемливо даването на плацебо, ако съществува доказано ефективно лечение за съответното заболяване, до другата крайна позиция – че проучванията с използване на плацебо са почти толкова етични, колкото и останалите клинични изпитвания. В момента становището е, че всяко проучване с използване на плацебо-група следва да бъде обект на внимателен етичен и регулаторен контрол.

“Заслепяване” на изпитванията

“Единично-сляпо” е клинично изпитване, при което само участниците не знаят какво вземат – изследваното лекарство,



стандартно лечение или плацебо. Всеки участник е получил абсолютно еднакви инжекции или таблетки, така че да не може да направи разлика между тях. За разлика от тях, по време на изпитването изследователят е наясно какво получава всеки от участниците.

“Двойно-сляпо” или “двойно-замаскирано” е клинично проучване, при които изследователите не знаят какво дават, а участниците – какво получават. Опаковките на медикаментите са с предварително назначени кодови номера и се доставят директно на изследователя. Не съществува начин, по който да се разбере коя от тях какво лекарство съдържа. Същото важи и за участниците в клиничното изпитване.

За да се гарантира безопасността на участниците обаче, винаги съществува процедура, по която може да се разбере какво точно получава отделният участник в изпитването. Тази процедура се нарича “разкриване” или “демаскиране” на кода и е изцяло в сферата на отговорност на изследователския екип. Обикновено рязкото влошаване на здравето на участника в клиничното изпитване е абсолютна индикация за разкриването на кода, особено когато е налице антидот срещу ефектите на приеманата субстанция. На практика това се извършва с отварянето на плик, който съдържа нужната информация.

Рандомизация

Произлиза от английската дума random (= случаен, произволен) и означава разпределяне на участниците в клиничното изпитване на групи по случаен принцип. Една от групите получава изследваното лекарство, а друга – стандартно лечение, плацебо или не получава лечение (вж. по-горе). Възможно е пациентите, попаднали в групата с изследваното лекарство, да бъдат допълнително рандомизирани по отношение на прилаганите дози. Често тази група се нарича “експериментална” група. Пациентите, които получават стандартно лечение (такова, каквото биха получили за заболяването си и ако не биха участвали в изпитването), плацебо или не получават лечение формират т. нар. “контролна” група. В тези случаи изпитването се нарича “рандомизирано контролирано изпитване”.

Случайността при рандомизиране се постига с използва-

нето на мощни компютри, в които предварително са въведени номерата на лекарствените китове, предназначени за използване по време на изпитването. По време на рандомизацията (която се извършва най-често по телефона) изследователят “изтегля” номера на кита от паметта на компютъра и дава кит със същия номер на участника в изпитването. “Изтеглянето” на номера на кита се извършва в директория от номера, специфични за изследователския център. Същата система периодично допълва наличността с нови лекарствени китове при изчерпване на запаса от тях.

Рандомизация се прави, защото възложителите на клиничното проучване искат да бъдат сигурни, че резултатите, които получават, са точни и не са предубедени по никакъв начин, т.е. че изследователите са избягнали субективния момент при включване на пациенти в изпитването.

Малко вероятно е изследователят да бъде съзнателно предубеден. Но е възможно да съществува подсъзнателна предубеденост. Такова е предубеждението, че новото лекарство няма да покаже желания лечебен ефект в сравнение със съществуващото стандартно лечение. Именно поради тази причина лекарите, които включват в изпитването пациенти със съответното заболяване, ще избягват да включват в експерименталната група пациентите с по-тежко протичащо заболяване. Те ще предпочетат възможността да ги лекуват по стандартния начин. Затова в експерименталната група ще попаднат пациенти с по-леко протичащо заболяване, които ще се повлияят по-добре. Ако на това изпитване се направи анализ, ще се установи, че новото лекарство е помогнало на болните хора по-добре от прилаганото стандартно лечение. Но в случая това няма да е така.

Често в рамката на процедурата по рандомизация се извършва т. нар. стратификация (разслояване) на участниците. Стратификацията е по-сложна форма на рандомизация, която се използва, ако се очаква различен ефект при прилагането на препаратите при лица, различаващи се по определен признак (например възрастови интервали, пол и т.н.). По този начин се гарантира включването на равен брой индивиди (например мъже и жени), като се изключва неравномерното разпределение на популациите в отделните групи.

Приложение 2

СВЕТОВНА МЕДИЦИНСКА АСОЦИАЦИЯ (СМА) ДЕКЛАРАЦИЯ ОТ ХЕЛЗИНКИ

Етични принципи за медицински изследвания с участието на хора

Приети от 18-ата Генерална асамблея на СМА, Хелзинки, Финландия, юни 1964 г., и допълнени от 29-ата Генерална асамблея на СМА, Токио, Япония, октомври 1975 г., 35-ата Генерална асамблея на СМА, Венеция, Италия, октомври 1983 г., 41-ата Генерална асамблея на СМА, Хонконг, септември 1989 г., и 48-ата Генерална асамблея на СМА, Самърсет Уест, Южноафриканска Република, октомври 1996 г.
и
52-рата Генерална асамблея на Световната медицинска асоциация, Единбург, Шотландия, Октомври 2000 г.

А. ВЪВЕДЕНИЕ

1. Световната медицинска асоциация разработи Декларацията от Хелзинки като изявление на етичните принципи, които ръководят лекарите и другите участници в медицинските изследвания с участие на хора. Медицинските изследвания с участие на хора включват изследвания върху различим човешки материал или върху различни данни.
2. Мисията на лекаря е да поддържа и пази здравето на хората. Знанията и съвестта на лекаря са посветени на изпълнението на този негов дълг.
3. Декларацията от Женева на Световната медицинска асоциация обвързва лекаря с думите “Здравето на пациента

е моята основна грижа”, а Международният кодекс на медицинската етика декларира, че “Когато прилага лечение, което може да навреди на физическото или психическото здраве на пациента, лекарят трябва да се ръководи само от интересите на пациента”.

4. Прогресът в медицината се основава на изследователска работа, която задължително трябва да се опира в определена част и на изследвания върху хора.
5. В медицинските изследвания с участието на хора значението на благополучието на хората е по-голямо от научните и обществени интереси.
6. Основната цел на медицинските изследвания с участието на хора трябва да бъде подобрене на профилактичните, диагностични и терапевтични процедури, както и разбирането на етиологията и патогенезата на болестта. Дори доказано най-добрите профилактични, диагностични и терапевтични методи трябва постоянно да се проверяват чрез изследване на ефективността, ефикасността, достъпността и качеството им.
7. Повечето диагностични, терапевтични и профилактични процедури в текущата медицинска практика и при медицинските изследвания включват също и рискове, както и тежести.
8. Медицинските изследвания подлежат на етични стандарти, насърчаващи уважението към всички човешки същества, и защитават здравето и правата им. Някои от популациите, подложени на изследвания, са особено уязвими и се нуждаят от специална закрила. Трябва да се признаят специфичните нужди на хората, които са в неравностойно икономическо и медицинско положение. Специално внимание изискват и тези хора, които не могат самостоятелно да дадат или откажат съгласието си, тези, които може да са подложени на натиск да дадат съгласието си, тези, които няма да получат лична изгода от изследването, тези, при които изследването се извършва в комбинация с предоставянето на медицински грижи.
9. Научните работници, участващи в изследванията, следва

да са запознати с етичните, правни и регулаторни изисквания относно изследванията с участие на хора, действащи в собствените им държави, както и с приложимите международни изисквания. Не се допуска отделни национални етични, правни и регулаторни изисквания да намаляват или да елиминират закрилата на хората, определена в настоящата Декларация.

Б. ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ ЗА ВСИЧКИ МЕДИЦИНСКИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

10. При медицинските изследвания лекарят е длъжен да защитава живота, здравето, правото на личен живот и достойнството на хората.
11. Медицинските изследвания с участието на хора следва да се придържат към общоприетите научни принципи, да са основани на отлично познаване на научната литература, на другите релевантни източници на информация, както и на адекватни лабораторни експерименти и експерименти върху животни, ако това е уместно.
12. Изследвания, които могат да се отразят неблагоприятно на околната среда, следва да се извършват със съответно внимание, като се зачита и благополучието на животните, използвани при изследванията.
13. Проектът и начинът на извършване на всяка експериментална процедура с участието на хора трябва да са формулирани ясно в експериментален протокол. Този протокол трябва да се представи за обсъждане, коментар и насоки, а когато това е уместно, и за одобрение от страна на специално назначени комитети за етичен надзор, които следва да са независими от самите изследователи, спонсори, или от други видове неправомерно влияние. Тези независими комитети трябва да бъдат в съответствие със законите и другите нормативни актове в държавата, където се извършва изследователският експеримент. Комитетите имат право да наблюдават текущо извършваните опити. Изследователят е длъжен да предоставя на комитетите информация за наб-

людение, особено относно налични сериозни противоположения. Изследователят трябва също така да предоставя за наблюдение на комитетите информация относно финансирането, спонсорите, институционалната принадлежност, както и друга информация за потенциален конфликт на интереси и за стимули към хората, участващи в експеримента.

14. Протоколите от изследванията винаги трябва да съдържат декларация за етичните съображения, които се отнасят към тях, и да посочват, че съответстват на принципите, провъзгласени в настоящата Декларация.
15. Медицинските изследвания с участие на хора трябва да се провеждат само от квалифицирани в науката лица, както и под надзора на клинично-компетентно медицинско лице. Отговорността за хората, участващи в експеримента, трябва винаги да е на квалифицирано медицинско лице, и никога на лицето - предмет на изследването, дори и това лице да е дало съгласие за това.
16. Всички проекти на медицински изследвания с участието на хора трябва да се прехождаат от внимателна оценка на предполагаемите рискове и трудности, сравнени с подлежащите на прогноза ползи на лицето, подложено на експеримента, или на други частници. Това не ограничава участието в медицинските изследвания на здрави доброволци. Проектите на всички проучвания следва да са публични.
17. Лекарите следва да се въздържат от ангажиране в проекти за изследвания с участие на хора, освен ако не са убедени, че свързаните с тях рискове са оценени адекватно и могат да се управляват по задоволителен начин. Лекарите трябва да преустановяват всяко едно проучване, ако се установи, че рисковете при него надхвърлят потенциалните ползи, или ако съществуват достатъчно свидетелства за положителните и полезни резултати, до които то води.
18. Медицинските изследвания с участие на хора трябва да се провеждат само, ако значимостта на целите им надхвърля присъщите рискове и тежести за участника. Това е от особена важност, когато участниците са здрави доброволци.

19. Медицинските изследвания се оправдани единствено в случай, че съществува разумна вероятност популациите, сред които се извършва изследването, да получат ползи от резултата на изследването.
20. Участниците в изследването следва да са доброволци и информирани участници в проекта на изследването.
21. Във всички случаи следва да се зачитат правата на участниците в изследването, свързани със запазването на личната им неприкосновеност. Трябва да се вземат всички предпазни мерки, за да се зачита правото на участника на личен живот, поверителността на информацията за пациента, както за да се минимизира влиянието на проучването върху физическото и духовно състояние на участниците, както и върху тяхната личност.
22. При всяко едно изследване с участието на хора, всеки потенциален участник следва да бъде адекватно информиран за целите, методите, източниците на финансиране, за всички възможни конфликти на интереси, за институционалната принадлежност на изследователя, за предполагаемите ползи и потенциални рискове на проучването, както и за неудобствата, които то може да предизвика. Участниците трябва да са информирани за правото си да се въздържат от участие в проучването, или да оттеглят съгласието си за участие по всяко време, без санкции. След като се увери, че участниците разбират информацията, лекарят трябва да получи свободното информирано съгласие на участниците за участие, за предпочитане в писмена форма. Ако съгласието не може да се получи в писмена форма, неписменото съгласие следва да се документира в някаква форма, с участието на свидетели.
23. Когато получава информираното съгласие за проекта на изследване, лекарят трябва особено да внимава за това, дали участникът е в свободни отношения с лекаря, или може да даде съгласието си под натиск. В такъв случай информираното съгласие трябва да се получи от страна на добре-информиран лекар, който не участва в изследването, и който в това отношение е напълно независим.

24. Изследователят следва да получи информираното съгласие на такъв участник в изследването, който е недееспособен, който физически или психически не е в състояние да даде съгласието си, или пък е малолетен, от законния му представител и в съответствие с приложимия закон. Такива групи не се включват в изследването, освен ако изследването е необходимо, за да осигури здравна профилактика на представената популация, и ако такова изследване не може да бъде извършено върху дееспособни лица.
25. Когато дадено лице-участник, считащо се да недееспособно, като напр. малолетен, е в състояние да даде съгласието си относно решения за участие в дадено изследване, изследователят следва да получи това съгласие в допълнение към съгласието на законния му представител.
26. Изследване върху индивиди, от които е невъзможно да се получи съгласие, включително чрез законен представител или при дадено предварително съгласие, следва да се извършва само, ако физическото/духовно състояние, възпрепятстващи информираното съгласие, е задължителна характеристика на изследваното население. Конкретните причини за включване на участници в изследването, които не са в състояние да дадат информираното си съгласие, следва да се оповестят в протокола от експеримента, с оглед на обсъждането и одобрението им от страна на Комитета по надзора. Протоколът следва да декларира, че съгласието да се продължи участието в изследването трябва да се получи възможно най-бързо от самото лице или от законния му представител
27. Етични задължения имат както авторите, така и издателите. При оповестяване на резултатите от изследването, изследователите са задължени да спазват точните му резултати. Следва да се публикуват или да се направят обществено достъпни по друг начин както отрицателните, така и положителните резултати. В публикацията следва да се оповестят източниците на финансиране, институционалната принадлежност, както и всички възможни конфликти на интереси. Доклади от експерименти, които не са в съответ-

ствие с посочените принципи на настоящата Декларация, би следвало да не се приемат за публикация.

В. ДОПЪЛНИТЕЛНИ ПРИНЦИПИ за МЕДИЦИНСКИ ИЗСЛЕДВАНИЯ, КОМБИНИРАНИ с МЕДИЦИНСКИ ГРИЖИ

28. Лекарят може да съчетае медицинските изследвания с медицинска грижа единствено в степента, в която изследването се оправдава от възможната му профилактична, диагностична или терапевтична стойност. Когато медицинските изследвания са комбинирани с медицинска грижа, се прилагат допълнителни стандарти в закрила на пациентите, които са обект на изследване.
29. Ползите, рисковете, усложненията и ефикасността на новите методи следва да бъдат анализирани, като се сравняват с тези на най-добрите съществуващи на този етап профилактични, диагностични и терапевтични методи. Това не изключва използването на безвредно лекарство, без лечебен ефект или лечение, при тези изследвания, при които липсват изпитана профилактика, диагностични или терапевтични методи.
30. В заключителния етап на изследването следва на всеки пациент, записан за изследването, да се гарантира достъп до най-добрата изпитана профилактика и до установените от изследването диагностични и терапевтични методи.
31. Лекарят следва изцяло да уведоми пациента кои аспекти на медицинската грижа са свързани с изследването. Отказът на пациента да участва в изследването не бива никога да рефлектира върху отношенията между пациент и лекар.
32. При лечението на даден пациент, когато не съществуват изпитана профилактика, диагностични и терапевтични методи, или когато те са неефективни, лекарят, при дадено информирано съгласие на пациента, трябва да се чувства свободен да използва неизпитана или нов вид профилактика, диагностични и терапевтични измервания, ако по преценка на лекаря, те дават надежда да се запази живота, да се възстанови здравето, или да се облекчи страданието.

Когато това е възможно, тези мерки следва да се превърнат в обект на проучване, с цел да бъдат оценени тяхната безопасност и ефективност. Във всички случаи новата информация следва да се запише, и ако е подходящо, да се публикува. Трябва да се следват и останалите релевантни насоки на настоящата Декларация.

Приложение 3

Законови разпоредби за провеждането на клинични изследвания в България

- Закон за лекарствата и аптеките в хуманната медицина (ЗЛСАХМ), Глава 4, чл. 37 – 50; обнародван, ДВ, бр. 120 от 29.12.2002 г., в сила от 29.12.2002 г.; попр., бр. 2 от 7.01.2003 г.
- Наредба 26 от 03.08.1995 г. на Министерството на здравеопазването “За определяне състава, условията и реда за работа на Централната комисия по етика” (ДВ, бр. 72 от 1995 г.)
- Наредба 14 от 22.07.1996 г. на Министерството на здравеопазването “За условията и реда за провеждане на клинични изпитвания с лекарствени средства върху хора” (ДВ, бр. 70 от 1996 г.)
- Наредба 14 от 31.07.2000 г. на Министерството на здравеопазването “За условията и реда за провеждане на клинични изпитвания на лекарства върху хора” (ДВ, бр. 73, 05.09.2000 г.)
- Наредба 28 от 14.12.2000 г. на Министерството на здравеопазването “За условията и реда за унищожаването, преработката или използването за други цели на лекарствата”
- Наредба 17 на Министерството на здравеопазването “За изискванията към данните, които се съдържат в документацията за разрешаване за употреба на лекарствени продукти”

**Асоциацията
за Добра Клинична Практика
и развитие на клиничните проучвания
в България е основана през април
и регистрирана през юни 2002 г. в София.**

**Асоциацията е първото нетърговско
сдружение, което цели да предизвика
професионален интерес към въпросите,
свързани с изискванията за Добра клинична
практика и клиничните проучвания.**

**Деятелностите на асоциацията включват
подготовка на медицински персонал за
участие в международни научно
изследователски проекти на територията
на Република България по международните
изисквания за Добра Клинична Практика
в областта на медицината, както
и организиране на дискусии
в професионалните среди с цел
да се подобри местното законодателство
и да се хармонизира с това
на Европейския съюз.**

**Асоциацията цели да допринесе
за постигането на добро управление
в медицинската сфера.**

