

Асоцијација за добра клиничка пракса  
и развој на клиничките испитувања



● КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА  
**ШТО ТРЕБА ДА  
ЗНАЕМЕ ЗА НИВ**

б р о ш у р а з а п а ц и е н т и б р о ш у р а з а п а ц и е н т и

Претседател на авторскиот колектив:

Д-р Милен Брабевски

*Претседател на Асоцијацијата за добра клиничка пракса и развој на клиничките испитувања*

Автори:

Д-р Ивајло Цанев

М-р Фарм. Моника Атанасова

Д-р Васко Динев

Автор и консултант по Македонското Законодавство и Осигурување:

Дипл. Фарм. Спец. Весна Настеска-Недановска

*Биро за лекови – Министерството за Здравство  
на Република Македонија*

Рецензенти:

Проф. Д-р Карпош Бошковски

*Претседател на Етичката Комисија за Медицински Инвестиции  
при Медицински Факултет – Скопје*

Дипл. правник Ангелина Бачановиќ

*Министерство за Здравство на РМ*

Прим. М-р Фарм. Илчо Захариев

*Сегашен Директор на Биро за лекови на РМ*

Доц. Д-р Никола Лабачевски

*Претседател на Комисијата за Лекови, Биро за лекови на РМ*

Дипл. Фарм. Спец. Весна Настеска-Недановска

*Биро за лекови – Министерството за Здравство на РМ*

Прим. М-р Фарм. Ромил Санџаковски

*Директор на Биро за Лекови на РМ*

Науч. Сор. Д-р Гоце Спасовски

*Клиника за Нефрологија*

*Универзитетски Клинички Центар – Скопје*

Превод и адаптација:

Д-р Ѓоко Тодоровски

Д-р Васко Динев

PR: Д-р Ѓоко Тодоровски

Спонзор: Комак Медикал

*Клиничко Испитувачка Организација*

[www.comac-medical.com](http://www.comac-medical.com)

[www.agcp-crd.org](http://www.agcp-crd.org)

# Клиничко истражувачки проекти и учество во нив - информација за поединецот/пациентот

(Што може да очекуваме при нашето вклучување во клиничко испитување?)

*Почитувани чииаџели,*

Со оваа брошура ќе се обидеме да ви дадеме кратка информација за една малку позната сфера од дејноста на лекарите во областа на клиничката медицина и фармакологија – спроведување на клиничка, научно-истражувачка дејност при испитување како на нови методи на лекување, така и на нови лекови. Таа дејност е регулирана и со закон под поимот “клинички испитувања”. Како област од современата медицина, таа граничи со медицината на иднината и е тесно поврзана со истражувачките оддели на фармацевтската индустрија. Клиничките испитувања се сосема малку позната материја за широката јавност и поради тоа повремено стануваат посакуван објект на шпекулации и “сензации” во јавната сфера. Базирани на современата заштита на пациентите, овие испитувања се вршат повеќе од 30 години во земјите на Западна Европа и Северна Америка. Поради тоа повикувајќи се како на нашето искуство, така и на најактуелните податоци од светската пракса во медицинско-социјалната сфера, ние сметаме дека е неопходно да дадеме повеќе светлина врз темата, неосновано сметана за табу од многу наши колеги.

Неоспорен е фактот, дека таа страна од развојот на граѓанското општество покажува стабилно темпо на пораст во последниве години во земјите од Централна и Источна Европа, а исклучок од тоа не прави ни Македонија. Поради тоа како и поради фактот што ја сметаме информираноста на граѓаните за првостепена задача, ние би сакале да ве запознаеме накратко со основните етапи од патот на еден лек од лабораторијата до неговата појава на пазарот (односно – во аптека), како и да се обидеме да ви објасниме што е тоа “клиничко испитување” и што треба вие да знаете во случај да решите да земете учество во истото.

*Од авиоритие*

## СОДРЖИНА

Глава 1. Создавање на нови лекови . . . . .	5
Глава 2. Спроведување на клиничките испитувања – Правила и стандарди на Добра клиничка пракса (ДКП) . . . . .	8
Глава 3. Главни учесници во спроведувањето на клиничките испитувања: улога на спонзорот, на лекарот-истражувач и на набљудувачот-монитор во спроведувањето на клиничките испитувања . . . . .	13
Глава 4. Вклучување на пациентот во клиничките испитувања – определување на критериуми за вклучување и исклучување, план на клиничките испитувања . . . . .	18
Глава 5. Проценка на ризиците и користта . . . . .	26
Глава 6. Документи што се доставуваат на учесниците во клиничките испитувања – Формулар за Информирана Согласност, Карта на безбедност, Дневник на пациентот . . . . .	31
Глава 7. Основни составни делови и барања во формуларот за Информирана Согласност. Основни делови на формуларот за Информирана Согласност и основни заблуди во процесот на нејзино добивање . . . . .	34
Глава 8. Други гаранции за безбедноста на учесниците во клиничките испитувања – Етичка комисија. Улога на Етичката комисија во текот на клиничките испитувања . . . . .	41
Глава 9. Други документи што се доставуваат на учесниците во клиничките испитувања (информативна согласност, дневник на пациентот, карта за безбедност, осигурителна полиса и др.) . . . . .	44
Глава 10. Контрола врз спроведувањето на клиничките испитувања . . . . .	48
Глава 11. Основни моменти при носење одлука за/против учество во клиничките испитувања . . . . .	51
<i>Прилоџ:</i>	
Терминологија на клиничките испитувања . . . . .	54
Декларација од Хелсинки (верзија на Светската медицинска асоцијација, 2000, 2002, 2004 година) . . . . .	59
Законски одредби за спроведување на клинички испитувања во Република Македонија . . . . .	68

## Глава 1

### Вовед: Создавање на нови лекови

Секоја година фармацевтската индустрија развива и воведува многу нови лекови во медицинска пракса. Секој од нив поминува серија испитувања, кои ги чинат фармацевтските компании огромни инвестиции во време, луѓе и пари. Од приближно 50 000 новосинтетизирани соединенија само 5 доаѓаат до етапа на примена врз луѓе, а само едно од нив ја докажува својата ефикасност и сигурност и добива одобрение за производство и употреба. За да стане тоа вашиот лек, лекарот е должен при својот избор да постави и обедини низа фактори, така да неговото решение не е резултат на компромис, туку на длабока анализа.

Развојот на еден лек е процес на тесна соработка помеѓу фармацевтската индустрија и водечките научни лаборатории и клиници, регулаторни органи, етички тела и други. Во тој процес можат да бидат издвоени две етапи – предклиничка и клиничка.

Ако се констатира, дека некое хемиско соединение би можело да има лековит ефект, тоа може да биде применето и на луѓе дури по серија од испитувања, спроведени во согласност со определени правила во научно-истражувачките лаборатории. Во текот на тие испитувања се утврдуваат краткотрајните и долготрајните токсични и фармаколошки ефекти на соединението, се определува дозволената доза за примена, се испитуваат можностите за штетно дејство врз генетските карактеристики на клетката и др. Таа етапа од развојот на лекот се нарекува предклиничка и трае околу 4 години.

Клиничката етапа од развојот на новиот лек вклучува негова примена врз луѓе. Во рамките на таа етапа може да се разграничат 4 последователни подетапи (фази). Првите три го опфаќаат периодот до воведувањето на препаратот во редовна медицинска пракса, а четвртата – после неговото воведување. Траењето на клиничката етапа е околу 6 години.



Првата фаза или првата примена на биолошки активната супстанција го оценува ефектот во зависност од дозата кај мал број здрави доброволци. Задачата на оваа фаза е да се утврди подносливоста на лекот: како се ресорбира во човекиот организам, како се распределува по органи и системи, како хемиски се изменува и како се исфрла од човековиот организам.

Во втората фаза на клиничките испитувања, лекот за прв пат се испитува кај болни со определено заболување, при што целта е докажување на неговата ефикасност. Многу внимателно се следат определен број пациенти (10-200 луѓе), при што овие испитувања вообичаено се спроведуваат во универзитетски клинички центри под раководство на врвни специјалисти. Во оваа фаза, основна цел е определување на соодветна терапевтска доза и оптимален режим на примена на испитуваниот лек.

Третата фаза се спроведува во услови, максимално блиски до оние во кои ќе се применува лекот. Бројот на пациенти е над 1000. Целта е повторно да се даде оценка за ефикасноста и безбедноста на лекот, а исто така и да се докажат предностите пред веќе утврдените средства за лекување на тоа заболување. Важен составен дел на фаза 3 од испитувањата представува утврдување на бројот и честотата на несаканите дејства на лекот.

Вообичаено, новиот лек треба да помине успешно низ неколку испитувања од “фаза 3”, пред експертите да бидат недвосмислено убедени во неговите делувања и да го прифатат како нова стандардна терапија.

Четвртата фаза се спроведува, откако лекот го добил одобрието за употреба и се наоѓа слободно на пазарот (т.е. во аптека). За време на таа фаза продолжува следењето на несаканите појави и реакции на лекот, кои што, иако ретко можат да појават при неговата употреба. Освен тоа можат да бидат испитувани нови податоци за режимот на дозирање на лекот (последниве додатоци вообичаено го враќаат испитуваниот лек во една од претходните фази).

До тука опишаната поделба на клиничките испитувања

во фази е само една можност за откривање на патот, по кој минува појавата на еден нов лек. Покрај ваквиот период постои и една друга класификација, како поделба на клиничките испитувања. Важно е да се разбере дека поимот “фаза” е објаснување на целта на едно испитување и често еден тип на испитување може да ги содржи елементите од неколку фази. Важно е збирот од собраните податоци за лекот да биде насочен во правилна насока, т.е. како доказ за безбедноста и ефикасноста на лекот.

Не секогаш, клиничките испитувања откриваат ново и подобро лекување. Некои од нив покажуваат, дека испитуваниот лек нема корисно дејство или дека несаканите реакции од лекот, во споредба со неговата корисност, се почести или поопасни од тие на постоечкото стандардно лекување. Но сето тоа – како позитивните, така и негативните податоци – представува многу важна информација за развојот на нови методи на лекување и на медицинската наука сама по себе.



## Глава 2

# Спроведување на клиничките испитувања – Правила и стандарди на “Добра клиничка пракса” (ДКП)

Како и сите научно-истражувачки дејности, особено тие кои имаат важно значење во медицинско-социјалната сфера на човечкото општество, така и дејноста испитување на нови лекови има свои правила и закони. Правилата за испитувањата на нови лекови се нарекуваат стандарди на Добрата клиничка пракса (ДКП). Тие ги определуваат правилата за организирање, спроведување, набљудување, инспектирање и финализирање на клиничките испитувања, како и изготвување на извештаи од добиените резултати.

Поимот “Добра клиничка пракса” во својата суштина не ги маскира или надминува постоечките клинички стандарди во медицинската пракса, туку разбирливо, ги прифаќа за своја основа. Сето останато, сместено во стандардите на ДКП, се однесува само и единствено за спроведувањето на клиничките испитувања и обврските и правата на учесниците во нив. Така, ДКП се смета за еден повисок степен на клиничката медицинска дејност, една синтеза на медицинско-истражувачката работа при најстрогото спроведување на правилата на испитување и грижа за здравјето на пациентите.

Како тоа се случува во пракса? Да видиме што се случува со нас, кога ќе го посетиме кабинетот на матичниот лекар или специјалистот. Ние, пациентите, сме прегледувани според задолжителните правила на лекарската пракса и примаме лекови според субјективната проценка и знаења на лекарот специјалист. Лековите кои ги примаме во тие класични шеми се повеќе или помалку познати. Секако, ризиците за пациентите се можни и тие не произлегуваат само од проценката и степенот на медицинските познавања на лекарот. На пример, колкумина од нас го читале текстот во упатството на некој од најчесто препишуваните лекови – на пример Аспирин®? Ако некој одговори позитивно, тој нека се потсети



на напишаното во делот за “Можни несакани дејства” и со тоа илузијата, наречена безопасен лек завршува.

Во пракса овие докази зборуваат за тоа дека во современата медицина нема семожни и безопасни лекови, туку има недоволно испитани, а најмногу неточно препишувани лекови. Со цел да се минимизираат потенцијалните ризици за секој од нас, од почетокот на 80-те години на минатиот век се спроведуваат контролирани клинички испитувања, за кои ќе стане збор понатаму.

Кога стануваме учесници во такви клинички испитувања, односот лекар – пациент се менува значително. Еден суштински момент е, следејќи го планот на клиничкото испитување, што нашиот лекар не ги определува субјективно лековите и терапевтската шема. Во понатамошните поглавја на оваа брошура ќе зборуваме во поединости за тоа, што претставува планот на клиничкото испитување. Тука само ќе споменеме дека, изготвувањето на секој еден протокол е исклучително прецизна работа која ги дава последните достигнувања на медицинската мисла и фармацевтската технологија. Тој минува под строгата контрола на научните консултанти – вообичаено тоа се водечки имиња во дадената област на медицината и најчесто раководители на клиници во светски познати универзитетски центри.

Втората основна предност, е што лековите кои подлежат на испитување, се со гарантиран квалитет и произведени според водечки светски технологии (стандарди на т.н. Добра производна пракса, кои и нашата земја ги прифати).

Третата предност е особено субјективна, но и покрај тоа, сосема реално и логично произлегува од суштината на истражувачкиот процес. Станува збор за тоа дека, доброто познавање на медицинските производи и терапевтските шеми, не е доволно само по себе да го гарантира здравјето и сигурноста на пациентот во клиничкото испитување.

Еден лекар-истражувач треба задолжително да биде докажан специјалист и клиничар, истакнат како во познавањето на медицината и својата компетентност, така и со способноста и одговорноста за превземање сложени решенија во насока

на клиничкото испитување. Истражувачот е лекар, кој ги познава и се придржува кон правилата на специфичната и тешка научно-истражувачка дејност. Имено тие правила го гарантираат здравјето и благосостојбата на пациентите во испитувањата и тие се нарекуваат правила на Добра клиничка пракса. Придржувањето кон тие правила ги обезбедува двата исклучително важни крајни резултати – прво го штити здравјето и правата на учесниците во клиничките испитувања и второ, ја гарантира точноста на добиените резултати.

Спроведувањето на едно клиничко испитување е врзано и со распределба на одговорностите во еден клинички центар. Важно е да се знае, дека секое испитување е сложен взаемнодејствувачки процес и подлежи на постојана контрола врз учесниците во него. Тие одговорности се распределени меѓу спонзорот на испитувањето, лекарот-истражувач, набљудувачите (мониторите) на испитувањето и независната Етичка Комисија. Периодична контрола се врши и од независни ревизори (одитори), како и од страна на Министерството за здравство преку инспекциските служби на Бирото за лекови. Улогата и функцијата на секоја од нив ќе биде разгледана понатаму во брошурата.

Во продолжение е дадено кратко резиме на основните правила на ДКП:

- 2.1 Клиничките испитувања треба да се спроведуваат во согласност со правилата кои произлегуваат од Хелсиншката Декларација од 1964 година (види прилог 1) и кои се во согласност со ДКП и позитивните регулаторни барања.
- 2.2 Пред да се започне со клиничкото испитување, предвидените ризици и непријатности од лекот треба да бидат споредени со очекуваната корист за индивидуалниот учесник во испитувањето и за општеството. Испитувањето може да биде започнато и да тече само доколку очекуваната корист ги оправдува можните ризици.
- 2.3 Правата, безбедноста и благосостојбата на учесниците во испитувањето се најважните мотиви и треба да ги

- надминат интересите на науката и општеството.
- 2.4 Достапноста на предклиничките и клиничките информации за испитуваниот производ треба да биде адекватна како подкрепа на предложеното клиничко испитување.
  - 2.5 Клиничките испитувања треба да се научно основани и опишани во јасен и детален протокол.
  - 2.6 Испитувањето треба да биде спроведено во согласност со протоколот, кој најпрвин добил одобрение од независна етичка комисија.
  - 2.7 Медицинските постапки врз учесникот и преземањето решенија во негово име секогаш треба да се одговорност на компетентен лекар или ако е потребно, на компетентен стоматолог.
  - 2.8 Секој учесник при спроведувањето на клиничкото испитување треба да биде стручно квалификуван преку обука, тренинг и искуство, за да ги исполни своите задачи.
  - 2.9 Пред учеството во клиничкото испитување, од секој субјект треба да се добие доброволно дадена информирана согласност.
  - 2.10 Целокупната информација за клиничкото испитување треба да биде запишана, обработена и складирана на начин, кој дозволува нејзино прецизно соопштување, интерпретација и верификација.
  - 2.11 Доверливоста на документите, кои би можеле да ги идентификуваат учесниците во клиничкото испитување, треба да бидат заштитени во согласност со правилата за доверливост, како и во согласност со позитивните регулаторни барања.
  - 2.12 Испитуваниот производ треба да биде произведен, распределен и заштитен во согласност со барањата на добрата производна пракса (ДПП) и добрата дистрибутерска пракса (ДДП). Тој треба да биде користен согласно одобрениот протокол.
  - 2.13 Треба да бидат приложени системи, кои го осигуруваат квалитетот од секој аспект на клиничкото испитување.

Воведувањето на ДКП неминовно води до зголемување на трошоците за спроведување на клиничките испитувања. При тоа добиените резултати се со многу повисок квалитет, бидејќи пациентите и здравите доброволци се заштитени во значително поголем степен. Последново е од исклучителна важност за секој потенцијален учесник во клиничкото испитување, бидејќи гарантира зачувување на неговото здравје и сигурност.

Како што беше споменато претходно, спроведувањето на секое клиничко испитување е сложен процес, кој бара взаемна одговорност и соработка помеѓу учесниците во него: спонзорот, лекарите-истражувачи, набљудувачите и пациентите. Постепено ќе разгледаме некои од основните карактеристики на секој учесник во тој недоволно јасен за широкиот аудиториум, комплексен приод при воведувањето на еден нов лек.

## Глава 3

# Главни учесници во спроведувањето на клиничките испитувања

## Улогата на спонзорот во клиничкото испитување

Местото и улогата на спонзорот (било да е фармацевтска компанија, академска организација или физичко лице) се од исклучително значење за правилна подготовка, развој и тек на едно клиничко испитување. Тие се строго определени во системот на ДКП, како што беше објаснето претходно. Кажано поедноставно, без спонзор нема клиничко испитување. Тоа е така не само од финансиска гледна точка, туку и поради фактот дека улогата на спонзорот ѝ дава живот на идејата за нов лек и е движечка сила на научно-истражувачкиот процес. Имено, спонзорот (компанијата или научно-истражувачката организација) е таа која што достигнала стадиум на изработка на новиот фармацевтски производ и сака со методите на клиничкото испитување аргументирано да докаже или да ја отфрли својата теза пред научната јавност. Тоа, се разбира, може да се случи само со учество на останатите учесници во истражувачкиот процес: лекарите истражувачи, набљудувачите и се разбира, вие, учесниците во испитувањето. Запазувањето на регулаторните барања и нивното спроведување, како и основната одговорност ја има спонзорот. Создавањето на најважниот дел од испитувањето, планот (протоколот) на испитувањето, е дело на спонзорот, кој ја определува и потребната бројка пациенти, кои со самото вклучување во испитувањето ќе ги дадат неопходните податоци за статистичка обработка, врз основа на кои ќе се реши судбината на лекот или новата медицинска процедура. Ќе бидат дадени одговори на прашањата: да биде или не, дали е подобра, поефикасна и побезбедна од постоечкиот стандард, или тоа не е така. Не помалку важен момент е и обезбедувањето на осигурување за учесниците во испитувањето, која е задача на спонзорот. Тоа



е важна гаранција за сигурноста на пациентите во клиничките испитувања. Разбирливо, останатите учесници во процесот, лекарите-истражувачи и набљудувачите (мониторите) на клиничкото испитување, играат огромна улога, за да не се случи реализација на таа последна гаранција за безбедноста на пациентот.

### **Улога на лекарот-истражувач во спроведувањето на клиничките испитувања**

Гледано низ очите на учесникот во едно клиничко испитување, неспорно истражувачот е фигурата со основно значење и решавачка улога. Не може да се одрече дека во голема мера тоа е така, имено, личноста на испитувачот е таа пресечна точка која ги собира во едно барањата на спонзорот и набљудувачот во однос на стриктното придржување кон протоколот на испитувањето, како и квалитетите на човек кој што контактира со пациентите учесници и е одговорен да се грижи за нивната безбедност. По што всушност се разликува еден лекар-истражувач од обичен терапевт? Одговорот на ова прашање е непознат, но јасно е едно, задолжително истражувачот треба да биде квалификуван терапевт со големо искуство и сериозни познавања од специфичната област, како и личност со здрави морални принципи и разум.

Во изминатите години на стекнато искуство во сферата на истражувачката дејност, барањата поврзани со личноста на лекарот-истражувач се зголемија многукратно. Ви ги претставуваме основните моменти, кои што се битни при избор на лекар за спроведување на клиничко испитување во согласност со прифатените клинички стандарди и етички норми.

За да отпочне едно клиничко испитување, неопходно е да се определи главен истражувач во клиничкиот центар – во кој ќе се спроведува испитувањето. Тој е одговорен за организацијата и спроведувањето на клиничкото испитување, за грижата кон учесниците во него (пациенти или

здрави доброволци), како и за административните активности за време и по завршување на испитувањето. Главниот истражувач го гарантира придржувањето кон сите барања, кои произлегуваат од начелата на ДКП. Негови обврски се претставување на клиничкото испитување пред етичката комисија, соопштување на несаканите дејства и реакции од лекот во тек на испитувањето и архивирање на документацијата по завршување на испитувањето.

Главниот истражувач треба да ги исполнува следните барања:

- Да има соодветно образование и квалификации (по медицина или стоматологија) и лиценца за работа во државата, каде се спроведува клиничкото испитување;
- Да има искуство во клиничката област поврзана со испитувањето (најмалку две години стаж по завршување на специјализацијата)
- Да е запознат со теоретските основи и барањата за спроведување на клиничките испитувања;
- Да поседува квалитети, како висока етика и професионализам;
- Да има претходно искуство во спроведување на клинички испитувања;
- Да ги познава постапките за препознавање, известување и третман на несаканите дејства и реакции од лекот во текот на испитувањето;
- Да е запознаен со правилата на ДКП.

Административните аспекти на клиничкото испитување се должност на главниот истражувач како дополнување на неговото учество во научниот и клиничкиот дел на испитувањето. Тие произлегуваат од основните односи помеѓу институциите и постоечките регулаторни барања:

- Почитување на основната законска регулатива;
- Решавање на можните конфликти на интереси;
- Набљудување на работата и обука на соработниците кои учествуваат во клиничкото испитување;

- Да не се дозволи разоткривање на доверливи информации, кои што се сопственост на спонзорот на испитувањето;
- Подготовка и навремено прикажување на сите неопходни извештаи поврзани со текот на испитувањето.

Како доказ за својата компетентност, главниот истражувач може да достави и дополнителни документи: дипломи за спроведена обука по ДКП, документи за успешно спроведени и завршени претходни клинички испитувања, сертификати за спроведени ревизии од страна на спонзорите или инспекциите од претставници на локални или странски регулаторни агенции и друго.

Вообичаено за помош на главниот истражувач се определува најчесто уште еден соработник – наречен ко- или соистражувач. Бројот на соистражувачи зависи од можностите на истражувачкиот центар и од барањата на самото клиничко испитување. Нивното учество и обврските кои им се доверени треба да бидат документирани. Соистражувачот треба исто така да достави актуелна автобиографија која што ќе е доказ на неговата професионална квалификација и искуство. Најчесто соистражувачот е одговорен за собирање на пациентите, за секојдневните активности кон нив, за точната оценка на нивната состојба и за водење на документацијата.

Во зависност од кадровскиот потенцијал на истражувачкиот центар, може да се наложи назначување и на координатор на клиничкото испитување – компетентен лекар, медицинска сестра или работник во болничката администрација. Координаторот не учествува во собирањето на пациентите или здравите доброволци, како и во грижата за нив. Неговите задолженија се создавање на досие на клиничкото испитување и гарантирање на коректното водење на документацијата. Тој треба секогаш да биде информиран за бројот на вклучените пациенти, за текот на клиничкото испитување и за претстојните административни задачи.



## **Улога на набљудувачот (мониторот) во клиничкото испитување**

За разлика од добро познатата улога на лекарот-истражувач и спонзорот на проектот (најчесто добро позната, водечка во светски рамки фармацевтска компанија), улогата на мониторот (набљудувачот) останува во сенка за повеќето пациенти-учесници во даденото испитување. Тоа е оправдано од гледна точка на специфичноста на активноста на мониторот и од фактот, дека неговото основно задолжение е да контактира со истражувачкиот центар, да ја контролира неговата работа и да служи за директна врска помеѓу спонзорот на проектот и лекарите.

Должни сме да ве запознаеме накратко со дејноста на таа трета, скриена страна во текот на испитувањето, поради исклучителната важност која ја има мониторот, како за правилниот тек на испитувањето, така и за безбедноста на учесниците во него. Во начелата на ДКП има глава, во која јасно и точно се наброени обврските и правата на мониторот, но тоа не е целта на оваа брошура. Важно за учесниците во клиничките испитувања е да знаат дека за нивното здравје и сигурност се грижат и одговараат и други специјалисти, главно со медицинско образование, кои внимателно ја следат работата на лекарите-истражувачи и служат за откривање на можни неточности или грешки во текот на испитувањето. Јасно се гледа дека пациентите во научните програми се изложени на значително построга контрола на здравјето и здравствените параметри, отколку кога тие би го посетувале само матичниот лекар.



## Глава 4

# Вклучување на пациенти во клиничките испитувања – определување на критериуми за вклучување и исклучување

Во 1979 година Националната комисија за заштита на учесниците во биомедицинските испитувања и однесувањето во САД издаде извештај „Белмонт“. Тој извештај ги утврдува водечките етички принципи при спроведување на клинички испитувања со учество на луѓе: почит кон личноста, благосостојба, корисност и праведност. Освен тоа извештајот упатува и на морални принципи кон процедурите при избор на учесници во клиничките испитувања.

Принципот на праведност наметнува корисноста и ризикот на клиничкото испитување да бидат непристрасно распределени помеѓу учесниците. Тој се спроведува на две нивоа – социјална и индивидуална праведност.

Социјалната праведност води кон разграничување меѓу популациите, кои треба или не треба да учествуваат во клиничките испитувања. Суштинско е сфаќањето според кое во определена фаза од развојот на испитуваниот лек, една група треба да ги прифати ризиците врзани со учеството во клиничките испитувања, пред тоа да биде предложено на други групи. Така на пример, здравите доброволци треба да бидат избрани пред пациентите, возрасните – пред децата. Социјалната праведност може да биде постигната со посредство на соодветно структурирање на критериумите за вклучување/исклучување.

Индивидуалната праведност наметнува истражувачите да не пројават пристрасност кон учесниците во клиничките испитувања. Тие не можат да предлагаат учество во испитувањето за потенцијална корист на пациентите предложени од нив самите. Последните анализи на случаи со нарушување на тоа правило бараат префрлање на акцентот од непристрасното распределување на ризикот од учеството кон непристрасното распределување на користта. Исклучувањето

на општествени групи или одделни индивидуи од учеството во клинички испитувања треба да се случува по внимателна проценка на сите околности.

Собирањето на учесници (пациенти или здрави доброволци) е еден од најважните и најтешки моменти при спроведувањето на клиничките испитувања. За да биде загарантирана безбедноста на учесниците и доверливоста на податоците од испитувањето, апсолутно е задолжително да се почитуваат следниве основни правила.

### **Одредување на критериуми за вклучување и исклучување**

За да се постигнат целите на испитувањето и да се намалат можните несакани дејства врз учесниците во него, треба да се припреми список со критериуми за вклучување, кои ја определуваат групата на соодветни индивидуи, врз кои ќе се изврши испитувањето. Одредувањето на критериумите за вклучување бара опсежни познавања за заболувањето, за лекот кој е во процес на испитување, како и претходно искуство во планирање и спроведување на клинички испитувања. Овие критериуми се основа на грижата за безбедноста на учесниците и се обид за ограничување на бројот на неточни и двосмислени резултати, кои можат да се добијат како резултат на испитувањето. Тие се исто така и слика на етичките аспекти во смисол на тоа, кои групи би имале корист од учеството во испитувањето, а кои би учествувале неоправдано при неговото спроведување.

Целта на критериумите за исклучување, е да се постигне хомогеност на избраната група за учество во испитувањето. Тоа е особено важно за испитувањата во фаза 2 заради малиот број на учесници и соодветно помалата можност за искористување на статистичките методи за докажување на ефикасноста на испитуваниот лек. Тие се важни и за т.н. репрезентативни (пилот) испитувања во фаза 3 (испитувања за ефикасноста), затоа што е неопходен сигурен и доверлив резултат, кој единствено може да биде подкрепа на претензиите за ефикасност. Ако критериумите



за исклучување не се добро определени, ќе бидат добиени многу неточни резултати кои ќе биде мошне тешко да се интерпретираат.

Кога се подготвуваат критериумите за вклучување/исклучување во клиничкото испитување, во предвид се земаат барањата во однос на возраста, полот, етничката припадност и тежината на заболувањето кај учесниците.

- Возраст - зависи од фазата на развој на испитуваниот лек, од резултатите и од целите на испитувањето. На пример, за раните испитувања од фаза 1 вообичаено се бираат здрави доброволци на возраст помеѓу 18 и 45 години. По правило при испитувањата од фаза 2, децата и постарите пациенти вообичаено се исклучуваат од учество. Во спротивно, ако испитуваниот лек се користи за лечење на заболување карактеристично за луѓе во напредна возраст (на пр. Алцхајмерова болест), тогаш тие ќе бидат целна популација за конкретното испитување од фаза 2. Современиот став кон барањето за возраста на учесниците е дека тие не треба да бидат ограничувани по одредено правило за учество во клиничките испитувања, туку само доколку постои научна или медицинска оправдана причина за тоа.
- Пол – важно е во клиничките испитувања да бидат вклучени претставници и на двата пола, за соодветно да се исполни барањето за еднаква поделба на користта и ризикот, за одбегнување на диспропорциите во таа област. Се разбира, тоа е возможно, ако не е спротивно на научните и медицински карактеристики на испитувањето. Како пример за соодветна диспропорција можат да се посочат 80-тите години, кога жените во репродуктивниот период по правило се исклучувани од учество во клиничките испитувања поради страв од оштетување на плодот при евентуална бременост. Како резултат на тој рестриктивен однос, неколку години покасно фармацевтските компании едногласно ја изразуваа својата загриженост поради недостаток на информации за испитуваните лекови кај

жени во тој возрасен дијапазон. Денеска правилата за спроведување на клиничките испитувања го решаваат вклучувањето на жените во репродуктивниот период во сите фази на клинички испитувања со примена на соодветни методи на контрацепција. Во сила е всушност апсолутната забрана за бремени жени и доилки.

- Етничка припадност – никоја етничка група не може да биде по правило предмет на клинички испитувања при можен ризик за учесниците. Во спротивно, никоја етничка група не може да биде рутински исклучена од учество во испитувања поврзано со очекувана корист за нив. Во светски рамки се бележат големи напори за вклучување на претставници на малцинските групи во клинички испитувања.
- Дијагноза – не е неопходна за повеќето испитувања од фаза 1, кои се вршат врз здрави доброволци. Уште повеќе што од етичка гледна точка испитувањата од фаза 1 вообичаено немаат терапевтски ефект (со исклучок на некои рани испитувања при витално загрозувачки заболувања). Бидејќи болните луѓе се сметаат за осетлива (вулнерабилна) група во општеството, треба да бидат заштитени од потенцијалниот ризик. Друг услов кон дијагнозата е таа да биде точна. Не е етички да се вклучи во клиничко испитување пациент со неутврдена дијагноза. Во таков случај многу е веројатно тој да не ја добие очекуваната корист, додека во исто време ќе биде изложен на неоправдан ризик.
- Тежина на заболувањето – зависи од состојбата и целите на испитувањето. Најчесто, за учество во клиничките испитувања не се избираат тешко болни пациенти, особено во раните стадиуми од развојот на лекот, заради етичките причини и од гледна точка на нивната безбедност. Не се смета за прифатливо, луѓето кои се веќе болни во терминален стадиум, да преземаат ризици, врзани со учество во клиничко испитување. Од друга страна, изборот на пациенти со лесен тек на заболувањето остава мала можност за подобрување

како резултат на приложеното лечење, па така определената популација за испитување може да не биде соодветна за неговите цели. Како резултат на тоа можат да се добијат неточни резултати од испитувањето и неправилни резултати за реалната употреба на лекот во текот на неговото појавување на пазарот.

За да се гарантира коректно собирање на пациенти за клиничко испитување, треба да биде направена внимателна проценка на условите при кои тоа ќе биде извршено. Тука важна улога игра контактот меѓу лекарот-истражувач и потенцијалниот учесник во испитувањето. Основни (клучни) моменти се следниве:

- Начините за информирање на потенцијалните учесници. Етичкиот аспект на односот лекар-пациент бара информацијата за заболувањето на пациентот да не се предочува на лица, кои при нормални услови не би имале приод до неа. Тоа во пракса значи пациентите, заболени од определено заболување, да ја добијат информацијата за можното учество во клинички испитувања од лекарот-терапевт.
- Најточна информација за тековните испитувања во нашата земја може да се добие од водечките специјалисти во дадената област на медицината, вообичаено лоцирани во големите универзитетски или регионални болници.
- Друга можност за добивање на информација е преку промовирање на спроведените клинички испитувања, кое е распространето во многу земји од Западна Европа и Северна Америка (таму има национални центри за специјализирано лекување на онколошки и други заболувања, кои одвреме-навреме приложуваат на своите интернет страници список со тековните клинички испитувања за да можат заинтересираните да земат учество во нив).

## План (протокол) на клиничкото испитување

Планот (уште наречен протокол) на клиничкото испитување е уникатен документ, кој опишува детално како треба да биде спроведено клиничкото испитување. Се подготвува од тим на спонзорот на клиничкото испитување, во кој се вклучени различни специјалисти: лекари, научни работници, статистичари, специјалисти по информатика, одговорни за квалитетот на податоците и др. Вообичаено протоколот минува низ неколку верзии пред да ја добие завршната форма.

При приготвување на протоколот се почитуваат барањата на ДКП за неговото структурирање како документ. Најчесто тој треба да содржи информации по следните поглавја:

- специфични научни задачи (цели на испитувањето);
- информации за персоналот и местата каде ќе биде извршено испитувањето;
- методите на испитување и сите применети постапки за време на испитувањето;
- користените статистички и аналитички методи, вклучувајќи основа за очекуваниот број на учесници;
- ако е вклучена комисија за надгледување на податоците, се опишува и нејзината работа (на пр. членство, критериуми за прекин на испитувањето и бројот на состаноците);
- мерки за безбедност и заштита на податоците од испитувањето.

Во однос на учесниците во клиничкото испитување (пациенти или здрави доброволци) протоколот треба да содржи информации за:

- критериуми за вклучување;
- критериуми за исклучување;
- ако се бара вклучување на претставници на осетлива популација треба да ја содржи причината за нивното учество (особено за претставниците на групи со

- ограничена автономија и тие што се во подредена положба);
- намера за вклучување во испитувањето на претставници и на двата пола (како што е кажано претходно, жените во репродуктивен период рутински не се исклучуваат од учеството во клиничките испитувања);
  - возраст на учесниците;
  - етничка и расна припадност на испитаниците од соодветната популација;
  - потенцијални ризици, поврзани со учество во испитувањето;
  - потенцијална корист од учеството;
  - потенцијални терапевтски алтернативи (особено при терапевтските испитувања), во случај кандидатот кој е вклучен во испитувањето да го откаже учеството;
  - методи за собирање на пациенти;
  - кој ќе го спроведува информирањето и потпишувањето согласност и како ќе биде структуриран процесот на негово спроведување;
  - опис на дополнителните мерки на претпазливост за луѓето, кои не се способни да дадат информирана согласност по стандардната постапка;
  - информации за евентуалните дополнителни трошоци како резултат на учество во испитувањата и нивното исплаќање.

Строгото придржување кон протоколот е основно обврска на секој член на истражувачкиот тим, кој го спроведува клиничкото испитување. Важноста на тоа се декларира во писмена форма од главниот истражувач.

Важно е да се знае, дека еднаш прифатен, протоколот може да биде променет (дополнет) само со посредство на процедура, подготвена од спонзорот на клиничкото испитување. Вообичаено иницијативата за промена на протоколот доаѓа од спонзорот на испитувањето, но пред да започне нејзиното применување, таа задолжително треба да биде одобрена од независна етичка комисија. Ако промената се



однесува на составот на испитуваниот лек, дозата, начинот на апликација, формата на лекот или терапевтската група пациенти, тогаш се бара и нова согласност за продолжување на клиничкото испитување од регулаторните власти. Единствен исклучок од тоа правило е кога се бара од истражувачот да делува моментално, за да спречи непосредната опасност за здравјето, животот и правата на испитуваните лица. Во тој случај отстапувањето од протоколот детално се документира и се доставува на спонзорот на клиничкото испитување, на независна етичка комисија и на надлежните регулаторни органи (органи на управата).



## Глава 5

### Проценка на ризиците и користта

Најважна цел при учеството на поединците во клиничките испитувања, е гаранцијата на нивната безбедност и обезбедување на најдоброто можно лекување за нив. Веднаш сакаме да подвлечеме, дека таа принципиелна одлука е најважниот постулат на современите клинички испитувања. Независно од типот на дизајнот на испитувањето, не постои алтернатива при спроведување на тој постулат, чии основи се поставени уште со Хелсиншката Декларација од 1964 година. Тие услови се спроведуваат строго дури и при контролираните, рандомизирани испитувања со употреба на плацебо наспроти испитуваниот лек. Во последниов случај, употребата на плацебо е оправдана во случаи на недостаток на постоечко лекување на состојбата, при кое се користи дадениот лек (на пр. онколошки заболувања, шизофренија и др.) како и при услови дизајнот на испитувањето да не предвидува прекин на стандардното лекување на учесникот, туку тоа се надградува врз него.

Според тоа, принципиелниот момент при завземање став за/против учество во едно испитување е проценка на можната корист и ризици. Тие поими се многу слични со други две соодветни категории – таа на добронамерност (или ”правењето добро”), и втората – минимизирање на ризиците според древната лекарска пракса ”Primum non nocere”, или ”не му наштетувај на пациентот”. Разликата меѓу нив доаѓа од следната точка на гледање – првата група ги засега директно пациентите, а втората група поими, покажува како дадено испитување е прифатено низ очите на лекарот-истражувач.

Потенцијалните ризици и користа за луѓето се предмет на процена уште пред започнувањето на самото клиничко испитување. Во пракса тие стануваат основа за оценување од независните специјализирани комисии, дали едно испитување кое ќе се спроведува на поединци е етичко и медицински добро оправдано. Тие основни принципи на етичка проценка се дадени

во одделен извештај од 1979 година и послужиле како основа на американската агенција FDA (Food and Drug Administration – Управа за контрола на храна и лекови) во градењето на системот за контрола над клиничките испитувања. Во тој клучен извештај, познат уште како ”Извештајот Белмонт” по името на претседателот на сенатската комисија која се занимавала со проблемот, се изведени три основни етички принципи:

- Независност на поединците или уважување на одлуката на одделниот поединец;
- Извршување на дејствија, кои имаат добронамерна цел за поединецот;
- Праведност или еднаков пристап кон сите учесници во едно испитување.

Четвртиот принцип, принципот на ”неповредливост” е содржан во текстот, иако не е одделен во посебна графа.

Така разгледувањето и проценката на овие принципи помага при оценувањето како од страна на независните етички комисии, така и од самите пациенти. Создавањето на такви етички комисии е клучен момент во спроведувањето на клинички испитувања. Тоа е независно тело, создадено во болничките институции и во својот состав вклучува експерти од различни медицински специјалности, како и надворешни членови и немедицински лица. Во нашата земја со Законот за лекови, помошни лековити средства и медицински помагала од 1998 година е предвидено формирање на болнички етички комисии и Национална етичка комисија од страна на Министерството за здравство, но во пракса, клиничките испитувања кои се спроведуваат на соодветните клиници при Медицинскиот факултет се разгледуваат и одобруваат од етичката комисија формирана од страна на Медицинскиот факултет.

Не може да започне клиничко испитување и да бидат вклучени пациенти во него пред да има внимателно и детално разгледување на документацијата за испитувањето, придружено со официјално издаден документ за преодна

оценка од страна на етичката комисија на Медицинскиот факултет и Комисијата за лекови при Министерството за здравство на Република Македонија. Функциите и одговорностите на етичките комисиии најкратко и најточно се определени од Меѓународната конференција по хармонизација како „независни тела чија што задача е да ја осигурат заштитата на правата, сигурноста и благосостојбата на поединците, учесници во клиничките испитувања”.

## **Проценка на потенцијалните ризици**

Постојат различни видови ризици на кои може да е изложен еден учесник во клиничко испитување, дури и при состојби кога принципот ”неповредливост” се применува исклучително добронамерно. Штетата не секогаш е резултат на насочени злонамерни дејствија, таа може да се случи несакано или дури да е резултат на добронамерните дејствија. Ќе се обидеме да претставиме неколку групи ризици, кои ќе бидат разгледани во наредниот текст, а кои во основа не се единствени само во сферата на клиничките испитувања, но би било добро да бидат препознаени и одбегнати доколку е возможно.

Од можните ризици внимание заслужуваат следните основни видови: физички, психолошки (емоционални), социјални (најчесто среќаван ризик тука е евентуално нарушување на доверливоста на информацијата за учесникот во испитувањето, тој да биде стигматизиран, т.е. односот на другите кон него да се промени), економски и правни ризици - тука се вклучени сите можни аспекти околу едно клиничко испитување, кои можат да влијаат на поединецот.

## **Потенцијална корист**

Зборот ”корист” може да означува ”благопријатен фактор или состојба, предност, добивка”. Вообичаено директно прилагодување на таа дефиниција кон очекувањата на учесниците во клиничките испитувања, се постигнува тешко.

Претставата на пациентот кој учествува во испитувањето со мисла за корист или личен профит, веројатно е многу изопачена. Одговор можеме да најдеме во самата дефиниција на научно-истражувачката дејност, која вообичаено се презентира како ”дејност насочена кон развој или придонес кон науката”, оттука иницијалната цел на кое и да е проучување е да истражува или да создава научни сознанија, кои можат да бидат од полза за општеството во иднина. Никогаш не треба да се заборава фактот дека сите лекови, докажани и широко користени во медицинската пракса во моментот, ни оддалеку не биле толку добри и детално испитувани како денешните. Пациентот никогаш нема 100% гаранција при своето учество во одделно испитување, но пропратната корист, заедно со евентуалната директна корист во крајна линија допринесуваат за позитивниот ефект од едно доброволно учество.

Реална корист за секој пациент може да биде:

- добивање на најдоброто возможно лекување во моментот;
- можност за преглед од врвни специјалисти (”имиња”) во дадената медицинска област;
- рана и комплетна дијагностика која резултира со откривање на патологија непозната за пациентот до тој момент;
- шанса за успешно лекување на заболувањето;
- редовно и исцрпно набљудување од страна на медицински специјалисти.

Праксата покажала дека примената на алтернативно лекување или најдоброто во моментот води до подобрување на комплетната здравствена состојба на пациентот. Од друга страна, лекарите-истражувачи имаат можност да бидат дел од развојот на светската медицинска наука, да имаат пристап до последните тенденции во лекувањето, да добијат можност за промовирање и самопотврда како специјалисти. Клиничките испитувања реално придонесуваат за развојот на општеството како целина преку инвестициите, направени во сферата на здравството и отварање на нови работни места за

високо стручниот кадар.

Постои и друга добивка за општеството од процесот на клиничките испитувања, како највоочлива од нив е, се разбира, откривање и развој на нови лекови и создавање на нови видови лекување засновани врз резултатите од истражувачката дејност. Во земјите на Западна Европа и Северна Америка пациентите имаат практично неограничен пристап до различни извори на информации и современи технологии, што им овозможува да го добијат најдоброто за нивното лекување. За нашата земја учеството на македонски пациенти во клиничките испитувања е можност лично да се доближат до последните новости во медицинската наука и грижата за здравјето.

Постои уште една индиректна корист од спроведувањето на клиничките испитувања, кои опфаќаат групи пациенти со хронични или специфични заболувања. Во современото општество, пракса е да се создава поврзаност помеѓу таквите пациенти со цел лесна и соодветна размена на информации. Имено вклучувањето на македонските пациенти во клинички испитувања ќе придонесе при создавањето и подобрувањето на нивното функционирање.

Објаснувањето за карактерот на истражувачкиот процес и очекуваната корист целосно се опишани во формуларите за информативна согласност, со кои секој учесник се запознава пред да пристапи кон испитувањето, бидејќи повеќето учесници во клиничките испитувања не ја разбираат добро суштината на истражувачкиот процес. Тоа го зајакнува значењето на лекарот-истражувач, кој треба добро да им објасни на пациентите за сите фази и подробности на клиничкото испитување, како и да оддели доволно време да го запознае потенцијалниот учесник со подробностите на истражувачкиот процес, за да донесе соодветно и рационално решение.

## Глава 6

### Документи, што се доставуваат на учесниците во клиничките испитувања

**Формулар за информирана согласност** (или што се очекува од вас доколку имате желба да учествувате во клиничко испитување, како и што можете да очекувате вие од учеството во него)

Тоа е документ со најголемо значење за вас како учесници, во кое и да е клиничко испитување. Претставува договор за учество во клиничкото испитување помеѓу истражувачот и учесникот. Во него е детално опишана процедурата за учество, правата и должностите на секоја страна, очекуваната корист и постоечките ризици, осигурувањето при евентуална штета по здравјето за време на учеството, како и дополнителна информација за учесниците (компензација за направени патни трошоци, на кого да се јави учесникот во ургентни состојби или при појава на сомнеж за нарушување на неговите права и др.). Информативната согласност има правна основа само кога е датирана и потпишана своерачно од секоја од страните (истражувач и учесник во клиничкото испитување). Оригиналот на потпишаниот документ вообичаено останува во папката на истражувачот, а учесникот добива копија (можно е и потпишување на два оригинални формулари – по еден за секој од страните).

Самата ”Информирана согласност” вообичаено претставува збир на два дела во еден документ:

1. Информативен лист (брошура) за пациентот;
2. Потписна страница.

Во првиот дел детално се опишани како планот на клиничкото испитување (тоа, што ќе ви се случи за време на испитувањето), така и сите аспекти на испитувањето, вклучително и можната корист и ризици по здравјето на учесниците во него. Освен името и потписот на лекарот-истражувач, секогаш фигурираат и податоци како гаранција

за сигурноста на учесниците (вообичаено претседателот на етичката комисија во соодветниот истражувачки центар), како и името на спонзорот на испитувањето и бројот на полисата за осигурување, која го гарантира вашето обештетување во случај на докажана повреда, поврзана со учеството во испитувањето. Професионалниот приод при приготвување на македонските верзии на информативната согласност, како и тоа што произлегува од нашите барања за осигурување за уште поголема безбедност на пациентите во македонските центри, условуваат и добивање на податоци за контакт со Центарот за следење на несакани дејства на лекови на Република Македонија (Национален центар за следење на несакани дејства на лекови кој е лоциран на Институтот за претклиничка и клиничка фармакологија со токсикологија при Медицинскиот факултет во Скопје и е овластен од Министерството за здравство на Република Македонија за следење на безбедноста на употребата на лековите).

Неопходно е да имате можност да се запознаете подетално со информираната согласност. Како што споменавме, ”Информираната согласност” претставува документ од околу 10 страници (понекогаш и повеќе!). Нормално и тешко, а понекогаш практично и невозможно е тие да бидат прочитани и разбрани од прв пат. Ваше право е да ви биде обезбедено време за детално запознавање со документот, како и да ви биде одговорено на исцрпен и задоволителен начин на сите ваши прашања кои се резултат на прочитаната информирана согласност.

Потпишувајќи го тој документ, вие гарантирате, дека ќе се придржувате кон дадениот план-протокол од спонзорот и ќе ги следите укажувањата на вашиот лекар-истражувач, кој пак од своја страна го гарантира придржувањето кон протоколот и одтука, ги сведува на минимум потенцијалните ризици по вашето здравје.

Тука е вистинско место да се одбележи, дека тој документ (”Информирана согласност”) не е произволно составен текст кој ќе ви биде доставен за потпис од вашиот лекар по даденото испитување. Тој основен документ за секое



испитување се создава според строгите правила на ДКП. Само ќе споменеме дека, при припремањето на листот со информации за пациентот, се минува низ долга и сложена процедура за вклучување на 18 до 21 задолжителни елементи (составни делови). Без нивното постоење, невозможно е да се добие позитивен став како од страна на независната етичка комисија, така и од регулаторните власти, т.е. ниту едно клиничко испитување нема да започне и ниту еден пациент нема да биде вклучен, ако информацијата која му се изнесува е нецелосна и нејасна. Да ја споменеме Македонија, во која има такви регулаторни барања и етички норми каде веќе е насобрано реално практично искуство за периодот од 1992 година до денес.



## Глава 7

# Основни составни делови и барања во формуларот за информирана согласност. Зачувување на достоинството на поединецот и давање можност за слободен избор за одлучување

Како што веќе објаснивме, претставувањето на листот со информациите за пациентот и потписната страница на учесникот во испитувањето, не се само документи за потпис, туку пред сè представуваат процес на размена на информации, кој вклучува дискусија, објаснувања, писмени материјали, поставување прашања и давање одговори и на крајот резултира со актот на согласност, документиран со потпис на учесниците. Основни принципи на тој процес се информираност, разбирливост и доброволност.

## Информираност

Шематски процесот на добивање на информирана согласност може да биде претставен како процес на информирање од документот, кој го опишува текот на клиничкото испитување (план-протокол на клиничко испитување) и води кон документ, прилагоден на сознанијата на учесникот. Тој сложен процес вклучува серија од постапки, неопходни да се "преведе" писмениот текстуален материјал во осмислен распоред на настани.

За да изгради целосна претстава, пациентот обединува моменти од предложениот текст во комбинација со неговите суштински убедувања и познавања. Создадената претстава варира од минимална до обемна, при што условно можат да се разграничат три последователни нивоа при нејзиното градење. На најниското ниво, учесникот просто ја "дешифрира" претставената информација и "зачувува" во свеста само дел од неа, вообичаено поврзана со неговите

очекувања. На следното ниво претставата се доближува до текстуалната структура на документот, и покрај тоа што е во премногу општа смисла и не се запаметени одделни зборови. На највисокото ниво учесникот ја усовршува претставата и во извесна мерка ја разубавува и дополнува во зависност од своите можности.

Повеќето кодекси за научна етика и постојната регулатива во оваа област поставиле услови за информацијата која ќе им се претстави на учесниците во клиничките испитувања. Тоа е со цел да се обезбеди комплетност на информациите кои тие ќе ги примат. Најопштиот минимум ги вклучува: процедурите во испитувањето, нивната цел, ризиците и очекуваната корист, можните терапевтски алтернативи (особено ако се однесува за терапевтско клиничко испитување) и декларација, можност да се поставуваат прашања и да се прекине учеството во истражувањето во секое време.

Обемот и суштината на претставената информација треба да бидат доволни, за да се донесе решение за учество или да се откаже учеството во клиничкото испитување. Дури кога учеството во испитувањето се поврзува со непосредна корист, учесникот треба јасно да разбере за суштината на доброволноста на своето учество. Информацијата за постоечките ризици не може да биде прикриена, за да обезбеди соработка од страна на учесниците, така да на директните прашања за суштината на испитувањето и можните ризици, треба да се дадат директни одговори.

## **Разбирливост**

Начинот на кој е претставена информацијата е важен за нејзиното разбирање. Брзото претставување на неподредена информација, ограниченото време за нејзино разбирање или скратеното време за размислување и поставување прашања, може сериозно да ги наруши способностите на учесникот во клиничкото испитување да направи вистински избор. Заради тоа што можноста за расудување кај човекот е во функција



на неговата интелигенција, зрелоста на личноста и јазикот на кој се изразува, неопходно е информацијата да се претстави во адаптирана форма според конкретните можности на учесникот.

Истражувачот треба да биде убеден, дека учесникот во клиничкото испитување ја разбрал претставената информација. Тоа може да се разбере преку поставување на прашања, или доколку се замоли учесникот во клиничкото испитување да опише некои негови аспекти со свои зборови. Важно е да се објасни на учесникот, дека тој има право да поставува прашања пред, во тек и по завршување на испитувањето.

Посебно внимание треба да се посвети на оние случаи, кај кои способноста за расудување е ограничена – на пр. кај состојби на незрелост или ментални оштетувања. Дури и кај тие луѓе принципот на почит кон личноста бара да им биде дадена можност за избор до степен и обем на нивната способност, да одлучат дали ќе учествуваат или не во клиничкото испитување. Независно од нивната ”одлука”, почитта кон личноста бара во тие случаи да се применат правилата на ДКП, за да бидат заштитени и нивните права како учесници во клиничко испитување.

Постојат и чисто технички препораки за формирање на ”Информирана согласност” како документ:

- зборовите треба да се познати за читателот;
- сите научни, медицински и правни термини треба да бидат објаснети;
- информацијата треба да се претстави на учесникот во форма на кратки и јасни реченици, насочени директно кон учесникот (максимум 15-17 зборови во реченица); користењето на мали и големи букви, израмнета лева и нерамна десна граница на текстот и др.

Представен на тој начин, документот е поразбирлив за учесникот и дозволува негово активно учество во процесот на добивање на информирана согласност.

## Доброволност

Согласноста за учество во клиничкото испитување има важност само доколку е дадена доброволно. Тој услов бара информирана согласност, добиена без принуда или недозволено влијание врз учесникот. Принуда се среќава во случаи кога е приложена намерна закана од страна на една личност кон друга, за да се обезбеди соработка. Од друга страна, недозволено влијание се среќава при предлози (јасно формулирани или не) или во создавањето на очекувања со позитивен исход (корист) и давањето на други нечесни уверувања, за да се добие согласност. Истражувачот треба да биде сигурен дека условите во кои е добиена информативната согласност не вклучувале принуда или недозволено влијание врз нив. Од друга страна, учесниците треба да се на јасно дека имаат право да го откажат учеството или да го напуштат испитувањето во секое време по неговиот почеток.

Бидејќи се уште постои дискусија во однос на видот и обемот на информацијата, која треба да биде претставена на учесниците, за да се исполнат условите за информирана согласност, постои согласност во однос на т.н. задолжителни елементи во тој документ. И покрај тоа што секое клиничко испитување е единствено во својата замисла, во информацијата за учесниците во клиничкото испитување треба да се присутни следните т.н. информативни елементи:

- Воведно обраќање кон учесникот (со објаснување, дека тоа е клиничко испитување);
- цели на испитувањето;
- опис на процедурите во испитувањето (со објаснување кои од нив се експериментални);
- времетраење на учеството во испитувањето;
- потенцијални ризици или непријатности, врзани со учеството;
- потенцијалната корист од учеството;
- можностите за алтернативно лекување;
- изјава за доверливост на податоците;
- изјава за компензација во случај на повреда, поврзана

- со учеството во клиничко испитување;
- информација за луѓето со кои учесникот треба да се поврзе, ако се случи некаков проблем;
- изјава за доброволност на учеството.

Важно е да се вклучат и некои други елементи како информација, доколку тие се однесуваат за конкретно испитување и учесниците треба да знаат за нив:

- информација за можни неочекувани ризици;
- причини за прекин на учеството, без да се бара согласност од учесникот;
- дополнителни трошоци за учество во испитувањето;
- последици од повлекување од испитувањето (доколку постои можност од последици по здравјето и благосостојбата на учесникот);
- изјава, дека на учесникот ќе му биде претставена секоја нова информација, која ќе се усвои во текот на испитувањето;
- очекуваниот број на учесници во испитувањето (доколку може да влијае врз желбата за учество);
- предвидениот хонорар (ако тој постои).

Иако се јасни основните принципи на информираната согласност како процес и принципелната согласност по однос на обемот и видот на информацијата со кои што таа се претставува на учесникот, сеуште постои несоодветно разбирање за значењето на информираната согласност.

**Заблуда 1:** Информираната согласност во основа е определена да ги заштити правните интереси на истражувачкиот тим.

**Реалност:** Целта на процесот на информирана согласност е да ги заштити учесниците во клиничкото испитување, така што ќе им овозможи достапност кон информациите, кои ќе им помогнат да направат доброволен избор. Тој процес покрај останатите моменти, ги разоткрива и правата на учесниците во клиничкото испитување.

**Заблуда 2:** Истражувачот очекува учесникот во клиничкото испитување веднаш да ја потпише "Информираната согласност".

**Реалност:** Всушност, најважниот дел од процесот на информираниот согласност е дискусијата со истражувачкиот тим – пред, за време и по завршувањето на испитувањето. Документот ”Информираниот согласност” има за цел да ги постави темелите на таа дискусија. Тешко е да се предвиди колку време ќе биде потрошено, но опсежната анализа и разбирање е од корист за двете страни.

**Заблуда 3:** Лекарите знаат подобро од пациентите од што точно се заболени и тие треба да решат место нив дали е можно да учествуваат во клиничкото испитување или не.

**Реалност:** Лекарите реално се извор за совет и информација, но одлуката за учество ја носи единствено учесникот во испитувањето. Некогаш дури и најкомпетентниот лекар не може да предвиди дали клиничкото испитување ќе има позитивен исход за учесникот во него. Процесот на информативна согласност е предодреден да помогне на учесникот да ги процени користта и ризикот од учеството и да направи самостоен избор.

**Заблуда 4:** Откако учесникот во клиничкото испитување го потпишал документот за учество, тој е должен да учествува во испитувањето до неговиот крај.

**Реалност:** Тоа не е точно. Дури и да го потпишал документот за согласност, учесникот има право да го промени мислењето во секое време и да реши да не учествува во испитувањето. Уште повеќе, учесникот има право да го напушти клиничкото испитување во секое време, без обврска да даде конкретна причина. И на крај: откако ќе го напушти испитувањето, учесникот има право да продолжи со лекување за своето заболување согласно утврдената медицинска пракса.

**Заблуда 5:** Лекарите се луѓе со многу обврски и затоа не може да се смета дека тие ќе одделат време да ги ислушаат прашањата на учесниците, како и дека ќе ги информираат за текот на испитувањето.

**Реалност:** Истражувачкиот тим е задолжен да ги информира учесниците во испитувањето, да е убеден дека тие ги разбрале информациите и да одговара на нивните прашања поврзани со испитувањето. На секој учесник во клиничко испитување



му се дава телефонски број и име на (најчесто) лекар, на кој што може да се јави и да се пожали. Не смее да се заборави, дека спроведувањето на клиничкото испитување е возможно благодарение на ангажираноста и соработката на учесниците во него.



## Глава 8

### **Други гаранции за безбедноста на учесниците во клиничките испитувања – етичка комисија**

#### **Улога на етичката комисија во текот на клиничките испитувања. Преглед на документацијата за испитувањето од независна етичка комисија**

Секогаш пред започнување на спроведување на едно клиничко испитување во даден клинички центар, целата документација минува на разгледување и добива или не добива одобрение од независно експертско тело - т.н. етичка комисија. Одобрението од независната етичка комисија (во Македонија моментално – Етичка комисија за медицински истражувања при Медицинскиот факултет) е потребно пред започнување на клиничкото испитување. Сите болници, кои спроведуваат научни истражувања, треба да имаат болнички етички комитети. Во составот на овие комитети треба да бидат вклучени различни профили на кадри:

- лекари;
- медицински сестри;
- научни работници;
- претставници на професионални организации;
- претставници на болничката администрација;
- правници, новинари, општествени личности, свештени лица.

Етичката Комисија се состои од најмалку седум члена од кои најмалку еден не е со медицинско образование и најмалку еден е административно и финансиски независен од болничката институција.

Основна задача на етичката комисија е да ги разгледа и оцени научните, медицинските и етичките аспекти на предложеното клиничко испитување и да донесе одлука во однос на тоа. По правило, кога го одобрува клиничкото испитување, комисијата треба да определи дали е исполнето следново:

- 1) Ризиците за учесниците да се минимизираат преку:

- користење на методи кои се во согласност со идејата на испитувањето и не ги изложуваат учесниците на ризици, кои ги надминуваат неопходните, и
  - користење на методи кои веќе биле користени на луѓе за дијагностички и терапевтски цели (кога тоа е можно).
- 2) Ризиците да се прифатливи во однос на очекуваната корист за учесниците, ако постои таква, како и во однос на очекуваното сознание. При проценка на ризиците и користта, етичката комисија внимава само на тие кои можат да произлезат директно од клиничкото испитување (разграничувајќи ги од ризиците и користта кои учесниците може да ги имаат и кога не учествуваат во клиничкото испитување).
  - 3) Изборот на учесниците да е непристрасен. Давајќи оценка за тоа, етичката комисија внимава на целите на испитувањето и установата каде ќе биде спроведено испитувањето.
  - 4) Од секој учесник во клиничкото испитување (или од неговите законски претставници) да биде добиена информативна согласност, пред да биде превземена каква и да е постапка, поврзана со неговото учество во испитувањето. Согласноста за учеството да биде соодветно документирана со потпишување на формуларот за информирана согласност.
  - 5) Планот на клиничкото испитување да ги предвиди можностите за набљудување (мониторирање) на собраните податоци, за да се гарантира безбедноста на учесниците.
  - 6) Да се предвидени можностите за заштита на личните податоци на учесниците и зачувувањето на доверливиот карактер на информацијата.
  - 7) Ако протоколот на испитувањето предвидува учество на т.н. осетливи групи на учесници, треба да се превземат дополнителни мерки за заштита на нивните права и достоинство и да биде исклучена

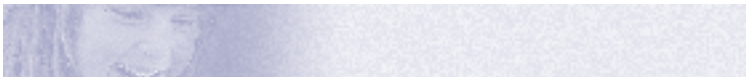
секоја можност за неправилно постапување врз нив. За осетливи групи на учесници се сметаат следните претставници: затвореници, деца, бремени жени, луѓе со физички или ментални недостатоци, претставници на етнички групи со нееднаква економска и социјална состојба.

Дополнително, етичката комисија треба да биде сигурна дека:

- главниот истражувач (и предложениот истражувачки тим) се доволно стручни и поседуваат соодветно искуство за спроведување на клиничкото испитување;
- информацијата за учесниците е целосна и е напишана на јазик разбирлив за нив;
- спонзорот на испитувањето обезбедил парична компензација во случај на појава на нарушување на здравјето, поврзано со учеството во клиничкото испитување.

После првичното решение за спроведување на клиничкото испитување етичката комисија продолжува да врши надзор врз него, за да биде сигурна дека: 1) односот ризик/корист е прифатлив за учесниците; 2) процесот на добивање на информативна согласност се спроведува во согласност на барањата и 3) вклучувањето на учесниците во испитувањето било правично и непристрасно.

Како дел од тој континуиран надзор етичката комисија продолжува да добива информации за бројот на вклучените пациенти и нивната демографска карактеристика, појавените несакани дејства и други неочекувани проблеми, бројот на учесниците кои што се откажале од испитувањето и причините за тоа, предвремените резултати и публикации. Таа информација се доставува до етичката комисија периодично од вашиот лекар во испитувањето, како и по завршување на клиничката програма кога истражувачот задолжително доставува извештај со конечните податоци за дадениот клинички центар.



### Други документи, што се доставуваат на учесниците во испитувањата

Често истражувачот бара од учесниците во клиничкото испитување да пополнуваат дневник. Тој е напишан на разбирлив јазик и претставува секојдневно запишување на симптомите на заболувањето, така што тежината на симптомите се определува од пациентот по бодовна скала (на пример главоболка: лесна – 1; умерена – 2; јака – 3). Така се добива информација за симптомите и за текот на заболувањето за време на испитувањето, без да се има потреба од секојдневен контакт со учесникот. Покрај тие податоци, дневникот му обезбедува на истражувачот и информација за несаканите последици поврзани со спроведеното лекување. Тоа е важен момент во следната постапка на регистрација на лекот.

Дневникот му се покажува на истражувачот за време на секоја следна посета, а по завршување на испитувањето е дел од документацијата.

Со напредокот на информатичките технологии, често се бара учесниците во клиничките испитувања да ”пополнуваат” дневник за учество со посредство на секојдневно телефонско јавување во систем за регистрација на гласовни соопштенија. Единствена разлика е, што прашањата се претходно снимени и учесникот одговара преку притискање на копчињата на телефонскиот апарат. Предностите на ”електронскиот” дневник се неспорни, но неговата масовна употреба е сеуште ограничена заради основни проблеми во обезбедување на бесплатни телефонски броеви.

Многу клинички испитувања (претежно од фаза 3) вклучуваат истражување на квалитетот на животот како дел од големото споредбено истражување во рамките на испитувањето. Истражувањето се состои во пополнување на прашалник, кој ги содржи следниве групи прашања:

- поврзани со исполнување на професионалните задачи;
- поврзани со исполнување на домашните задачи;
- поврзани со општата физичка состојба (лесен замор, слабост, виталност);
- поврзани со менталната состојба (вознемиреност, поштешност и др.)

Многу од прашањата можат да изгледаат необични, но таа информација е неопходна, за да се потпомогне процесот на создавање на новиот лек. На пример, малку е веројатно дека еден лек ќе биде користен од пациентите, ако за време на лечењето е потребна честа посета на болници што претставува тешкотија за пациентот.

## Осигурителна полиса

Законот за лековите, помошните лековити средства и медицинските помагала од 1998 година во Република Македонија не го регулира осигурувањето на пациентите кои се учесници во клиничките испитувања на територијата на Република Македонија.

Во согласност со Законот за супервизија на осигурувањето од 2002 година, многу од осигурителните компании во Македонија се обидуваат да ги покријат клиничките испитувања со издавање на полиси за несреќа при работа или осигурување од ризик “Живот”. Тој пристап не ги заштитува учесниците, бидејќи полисата е ограничена само за определени нешта кои би се случиле за време на клиничкото испитување, а не ги покрива можните доцни несакани ефекти од употребата на лекот.

Единствен можен начин на осигурување е преку полисата “Одговорност од производот” како самостојна полиса или како дополнување на веќе постоечката полиса “Општа одговорност” која ја покрива дејноста на компанијата (Public and Product Liability). Осигурувањето треба да биде склучено

врз основа на “постоење на факти”, така да насоките бидат кон периодот на спроведување на клиничкото испитување.

Законот за супервизија на осигурувањето во Македонија е јасен во барањето: “Имот, кој се наоѓа на територијата на Р. Македонија, и лице со живеалиште и престој на територијата на Р. Македонија може да се осигураат само во осигурителна компанија која има решение за вршење на дејноста по овој закон.” Осигурителните друштва треба да ги имаат во вид постоечките закони при вршење на таа дејност.

Осигурителна полиса од меѓународна осигурителна компанија која нема претставништво во Македонија не треба да се прифати како заштита на интересите на пациентите од следниве причини:

- меѓународните полиси се склучени врз основа на друго законодавство и судска пракса. Во тие полиси во колку и територијата на Македонија да е впишана како покриена не е децидно наведено, дека осигурителот ќе го признае судското решение издадено од Македонскиот суд. Најчесто прифатено е законодавството на земјата каде е издадена полисата. Тоа би значело водење на спор под странска јурисдикција со високи трошоци за одбрана и представување на процесот против финансиски богати корпорации.
- Прифаќањето на меѓународна полиса практично значи изземање на надлежностите на Одделението за супервизија на осигурувањето при Министерството за Финансии.
- Одделението за супервизија на осигурувањето има за задача да обезбеди праведен однос на осигурителните компании во Македонија кон општите потреби и да ги заштити македонските граѓани од злоупотреба на нивните парични средства или правата да добијат обештетување од осигурителната компанија. Како дел од активностите на Одделението за супервизија на осигурувањето влегува и одобрување на класите на осигурување и формата на осигурителните “Општи Услови” кои можат да се применуваат на територијата

на РМ.

- Основна функција на осигурителната полиса при спроведување на клиничките испитувања е гаранцијата – да обезбеди заштита на пациентите кои учествуваат или нивните наследници. Прифаќањето на меѓународен сертификат практично не е врзан со проверката дали е платена осигурителната премија. Дури и последователно тој да биде анулиран од компанијата која го издава, институциите во Македонија кои го одобриле спроведувањето на клиничкото испитување, нема да бидат известени.

Користење на Македонска осигурителна компанија е гаранција дека здравствените установи во кои се спроведува клиничкото испитување ќе бидат известени за сите промени на условите, роковите или прекин на осигурувањето во предвидениот рок.



## Глава 10

# Контрола врз спроведувањето на клиничките испитувања

### Контрола од страна на независни државни регулаторни агенции (органи на управа)

Придржување кон правилата на Добрата клиничка пракса (ДКП) значи поделена одговорност во рамките на фармацевтската индустрија помеѓу спонзорите на клиничките испитувања, независните етички комисии, клиничките истражувачи и претставниците на контролните агенции. Всушност, идејата за ДКП се раѓа и развива во САД. Тоа не е случајно, т.е. во САД регулирањето (контролата) на употребата на лекови датира уште од 1913 година.

Во почетокот на 60-те години трагедијата со препаратот Талидомид доведе до зголемување на барањата за контрола врз употребата и продажбата на лекови и спроведувањето на клинички испитувања како во Европа, така и во САД. Дури во 1977 година, администрацијата за контрола на храни и лекови (Food and Drug Administration – FDA) на САД за прв пат воведува услови за истражувачите и спонзорите на клиничките испитувања и за независните етички комисии. Во согласност со тие услови, само лекови, биолошки производи и медицински производи, кои се докажани како сигурни и ефикасни, можат да добијат одобрение за употреба и промет. Аналогна улога извршува Европската медицинска агенција (ЕМЕА), која е создадена во 1995 г. како децентрализирано тело во рамките на Европската Унија.

Во Македонија, Бирото за лекови врши контрола врз извршените клинички и други испитувања на лекови. Тоа е формално основано со Законот за лекови, помошни лековити средства и медицински помагала на Република Македонија од 1998 година, а фактички почна да функционира од 2001 година како орган во состав на Министерството за здравство одговорен за надзор врз квалитетот, ефикасноста и безбедноста на лековите, помошните лековити средства и медицинските помагала.



Агенциите ги спроведуваат во пракса барањата за ДКП, контролирајќи го процесот на развој на нови лекови, биолошки производи и медицински производи. Контролата се изразува преку преглед на бараните извештаи од клиничките истражувачи, спонзори и независните етички комисији, како и преку програмата за инспекциски увиди во местата каде се спроведуваат клиничките испитувања.

Цел на инспекцијата е да се провери дали биле заштитени правата на учесниците во клиничките испитувања, како и квалитетот и точноста на податоците и информациите. Непосредната контрола се врши од овластени лица – државни инспектори за лекови определени со решение на директорот на Бирото за лекови. Во рамките на своите овластувања тие имаат право при утврдени неправилности времено да го прекинат клиничкото испитување до моментот на отстранување на неправилностите или трајно да го прекинат клиничкото испитување во колку неправилностите не можат да се отстранат.

Контролата спроведена од овластените инспектори за лекови е тековен и последователен процес, кој се спроведува во согласност со пишаните стандардни оперативни процедури, утврдени од извршниот директор на Бирото за лекови. На контрола подлежат спонзорот, главниот истражувач и истражувачите, како и целата документација за клиничкото испитување.

### **Контрола од страна на спонзорот на испитувањето**

Освен контрола извршена од државните регулаторни агенции врз клиничките испитувања, уште поизразен и непрекинат процес на набљудување е контролата спроведена од страна на спонзорот на испитувањето. Таа е непрекинатата (мониторинг) и периодична ревизија.

ДКП бара од спонзорот на клиничкото испитување да го применува и подржува системот за контрола на квалитетот согласно приготвените пишани стандардни оперативни процедури, кои што треба да докажат дека клиничкото испитување

е спроведено, а податоците се добиени, документирани и соопштени, во согласност со барањата на протоколот, ДКП и постоечките регулаторни барања. Тој систем за контрола на квалитетот треба да се применува за време на секој стадиум од собирањето на податоците, за да се потврди нивната точност и валидна обработка.

Кога спонзорот на клиничкото испитување планира спроведување на проверка (ревизија) тој треба да земе во предвид дека ревизијата од страна на спонзорот е независна и се извршува одделно од вообичаениот мониторинг или рутинска контрола на квалитетот на податоците за време на испитувањето. Цел на таа ревизија е да се утврди дали испитувањето е спроведено во согласност со барањата на протоколот, ДКП и постоечките регулаторни барања. Се назначуваат ревизори, кои се независни од клиничкото испитување и поседуваат соодветна квалификација за спроведување на ревизијата. Квалификацијата и обуката треба да бидат документирани, а ревизијата треба да биде спроведена и да гарантира документирање на тоа што е видено и констатациите во врска со тоа.

### Основни моменти при носење одлука за/против учество во клиничките испитувања

Во историјата на медицината нема само едно или две погрешни разбирања за ефикасно лекување, кои постоеле со децении, па и векови. Тие ставови на лекување се резултат на долгата примена на т.н. *”медицина на набљудувањето”* и се сметале за ефикасни сè до оној момент додека контролираните клинички испитувања не го докажале спротивното. Тие несомнено се најсоодветниот извор на доверлива информација за ефикасноста на лекувањето, особено при споредба на методи за лекување со умерено изразен ефект. Без тие испитувања, постои опасност неефикасни или дури штетни терапевтски ставови и интервенции да најдат место пред современите стандарди за медицинска пракса. За жал, се уште голем дел од медицинската пракса не е заснована на т.н. *”медицина базирана на докази”* поради фактот, дека доказите или се одбегнуваат со леснотија по основа на постоечките *”стандарди”* или се сметаат за неприменливи кон реално постоечките болни, или пак воопшто ги нема.

Треба да признаеме дека не сите клинички испитувања се со дизајн кој ќе дозволи употреба на резултатите (во случај да се позитивни) во реалната медицинска пракса. Затоа освен многуте резултати кои вообичаено се поврзани со ефикасноста на лекувањето на одредено заболување, за пациентот имаат значење и други пропратни критериуми. Тие вообичаено се изразуваат во две други основни категории: подобрување на квалитетот на живот и намалување на непријатните, а понекогаш и животозагрозувачки несакани, странични ефекти.

Од сето досега кажано, станува јасно дека нема еден единствен одговор, нема универзален клуч за решавање на тешкото прашање, кое постои пред секој пациент на кого му е предложено да учествува во клиничко испитување:

**ДА БИДАМ** или **ДА НЕ БИДАМ УЧЕСНИК?** Одговорот е секогаш исклучиво индивидуален, но сепак ќе си дозволиме да ги разјасниме накратко најважните моменти со кои треба да се соочи пациентот во такви моменти.

На прво место, секој пациент треба да располага со доволно податоци и време за давање одговор. Вообичаено, потребната информација се наоѓа во основниот документ кој секој учесник го добива, листот со информација за пациентот. Таму може да се видат дизајнот на испитувањето и неговите цели, како и тоа, дали тие цели се применливи за потребите на реалната медицина за соодветните пациенти и дали е адекватен планот на испитувањето со основната медицинска терапија, земена како стандард во медицинската пракса.

На второ место, постојат ли како реална група во секојдневната медицинска пракса бараните пациенти за учество, или се вештачки избирани за постигнување на целите на испитувањето.

И на трето, но не и последно место – каква е предвремената проценка на односот *”корист/ризик”*, која се наметнува пред учесниците во новата терапевтска шема или интервенција? Вообичаено, во пракса е прифатено да се даваат податоци од претходните испитувања, на база на кои се стигнало до започнување на идното испитување. Во нив веќе е насобрано искуство, како во однос на ефикасноста на предложеното лекување, така и во однос на ризиците од појава на несакани последици. Многу ретко при пилот испитувањата од фаза 1 и 2, немаме такви постоечки податоци, но во тој случај на вашето учество му претходело учество на здрави доброволци по дадениот дизајн на испитувањето.

Документот на информативна согласност, кој содржи лист со информација за клиничкото испитување за пациентот и потписната страница, ја објаснува на разбирлив за вас јазик суштината на испитувањето, експерименталниот карактер на лекувањето во него, како и што може и што не може да се случи во него.

Од постоечката литература, која го обработува односот на пациентите кон учеството во клиничкото

испитување врз база на лична информација, содржана во листот на информативната согласност, се откриваат два основни моменти. Тие би можеле да се изведат како лични совети кон потенцијалните учесници во дадено испитување, значително потпомагајќи ги пациентите при донесување одлука. Уште веднаш сакаме да подвлечеме, дека правилниот одговор не е предвремено напишан. Правилниот одговор е тој кој најмногу се совпаѓа со очекувањата и вашата желба за учество во едно испитување. Со дадената информација се обидуваме само да им помогнеме на идните учесници во нивниот избор. За таа цел неопходно е да го фокусираме вниманието врз следниве два основни моменти.

**Момент 1** – Кога размислувате на прашањето за учество во едно испитување, разберете какви се неговите основни алтернативи – каков е стандардот на терапијата применуван во праксата на лекарот-истражувач, кој ви го предлага учеството.

**Момент 2** – Бидете сигурни дека правилно сте разбрале со што вашето учество во едно испитување ќе се разликува од тоа, кое ви се предлага при стандардната терапија. Бидете сигурни дека сте разбрале која е разликата во ризиците и користта и какви различни методи се предложени.

Тоа е од исклучително значење, зошто по правило лекувањето во клиничките испитувања има многу сличности со стандардната терапија. Затоа фокусирањето на тие моменти ќе ви помогне да направите правилен избор помеѓу предложените можности.



## Прилог 1

### Терминологија на клиничките испитувања

#### Несакана појава, сериозна несакана појава и сериозна несакана реакција

Несакана појава е секоја непријатна промена на здравствената состојба на пациентот или доброволецот, набљудувана за време на употребата на препишаниот лек и кој може да нема задолжителна врска со лекувањето. По таа основа, несаканата појава може да биде секоја непријатна и неочекувана промена (вклучувајќи абнормални лабораториски вредности), симптоми или болест, кои што се совпаѓаат со времето на употреба на испитуваниот лек.

Сериозна несакана појава е секоја непријатна медицинска појава која во било каква доза предизвикала:

- смрт;
- непосредна опасност по животот;
- хоспитализација (или продолжување на времето на претходната хоспитализација);
- значајно или трајно оштетување или инвалидитет и
- вродена аномалија/дефект при раѓање.

Во последните години кон набројаните состојби се приклучи и терминот ”суштинска медицинска појава”, што претставува состојба, која во согласност со адекватна медицинска проценка би барала медицинска или хируршка интервенција, за да се спречат наведените состојби.

Сериозна несакана реакција од лекот е несакана реакција, која при каква и да е доза, предизвикала некои од горе наведените последици.

Разликата помеѓу сериозна несакана појава и сериозна несакана реакција од лекот, е во тоа што сериозна несакана појава не е задолжително поврзана со примена на испитуваниот лек (на пр. тоа може да се случи и во група која прима стандардно лекување или плацебо), додека сериозно несаканата реакција од лекот е последица на (дури

и минимална) доза од испитуваниот лек. ДКП го дефинира стандардот, по кој се врши проценка и известување на овие соодноси.

## Плацебо

Многу од луѓето се чувствуваат подобро кога ќе го земат лекот, за кој сметаат, дека ќе им помогне да се чувствуваат подобро. Дури и кога тој ”лек” содржи единствено неактивна, безвредна супстанција (скроб или вештачки засладувач). Ефектот на лекот во тој случај се должи на т.н. плацебо ефект.

Плацебото може да биде дефинирано како ”лажен” лек. Тоа има две својства – не помага на пациентот, но и не штети на никаков начин. ”Лажниот” лек надворешно изгледа исто како испитуваниот. Има иста форма и боја на таблетите, иста големина на ампулите, така што учесниците во клиничкото испитување нема да знаат кој лек го примаат. Плацеботерапијата, заедно со рандомизацијата на учесниците во испитувањето се моќни инструменти во добивање на точни податоци за ефикасноста и безбедноста на испитуваниот лек.

Истражувањата со користење на т.н. ”чиста” плацебо група (самостојна група од учесници кои примаат единствено плацебо) не се многу распространети. Причината е во тоа што етичката страна на проблемот е во судир со неспорната предност и значењето на плацебо методата, од гледна точка на науката. Дискусија се води од една крајност – да не е прифатливо давањето на плацебо, доколку постои докажано ефикасно лекување за соодветното заболување, до друга крајност – испитувањата со користење на плацебо се речиси толку етички, колку и останатите клинички испитувања. Во моментот, ставот е дека секое испитување со користење на плацебо група треба да биде објект на внимателна етичка и регулаторна контрола.

## ”Слепост” на испитувањата

”Единечно слепо” е клиничкото испитување, кај кое само учесниците не знаат што точно земаат – испитуваниот лек, стандардно лекување или плацебо. Секој учесник добива апсолутно еднакви инјекции или таблети, така да не може да направи разлика помеѓу нив. За разлика од нив, за време на испитувањето, истражувачот точно знае што добива секој од учесниците.

”Двојно-слепо” е клиничко испитување, во кое истражувачите не знаат што даваат, а учесниците што добиваат (испитуван или стандарден лек). Пакувањата на лековите се со однапред назначени кодирани броеви и се доставуваат директно на истражувачот. Не постои начин да се разбере кој од нив каков лек содржи. Истото важи и за учесниците во клиничкото испитување.

За да се гарантира безбедноста на учесниците секогаш постои процедура, по која може да се открие што точно добива секој учесник во испитувањето. Таа процедура се нарекува ”откривање” или ”дешифрирање” на кодот и е во целост одговорност на истражувачката екипа. Најчеста апсолутна индикација за откривање на кодот е сериозно влошување на здравјето на учесникот во клиничкото испитување, особено кога е расположлив антидот против ефектите на применетата супстанција. Во праксата тоа се изведува со отварање на плик кој ја содржи нужната информација.

## Рандомизација

Потекнува од англискиот збор *random* (= случаен, произволен) и значи распределување на учесниците во клиничкото испитување на групи по принципот на случајност. Една од групите го добива испитуваниот лек, а друга – стандардното лекување, плацебо или не е под терапија (види погоре). Можно е пациентите, кои се во групата со испитуваниот лек да бидат дополнително рандомизирани во зависност од дадените дози. Често таа група се нарекува



”експериментална” група. Пациентите, кои добиваат стандардно лекување (такво какво што би добивале за своето заболување и доколку не би учествувале во испитувањето), плацебо или не се под терапија, ја формираат т.н. ”контролна” група. Во тој случај испитувањето се нарекува ”рандомизирано контролирано испитување”.

Случајноста при рандомизирањето се постигнува со користење на моќни компјутери, во кои однапред се воведени броевите на сетовите со лекови, одредени за користење за време на испитувањето. За време на рандомизацијата (која најчесто се изведува по телефон) истражувачот ”ги влече” броевите на сетот од меморијата на компјутерот и дава сет со истиот број на учесникот во испитувањето. ”Влечењето” на броеви на сетот се врши во директориум од броеви, специфични за истражувачкиот центар. Истиот систем периодично ја дополнува расположивоста со нови сетови на лекот при исцрпување на постоечките.

Рандомизацијата се прави поради тоа што, спонзорите во клиничкото испитување сакаат да бидат сигурни, дека резултатите кои ги добиваат се точни и не се наместени по никаков начин, т.е. испитувачите го избегнале субјективниот момент при вклучување на пациентите во испитувањето.

Малку е веројатно истражувачот да биде свесно предубеден. Но е можно да постои подсвесна предубеденост. Тоа е предубедувањето дека новиот лек нема да го покаже саканиот тераписки ефект во споредба со постоечкото стандардно лекување. Имено, поради таа причина лекарите кои вклучуваат во испитувањето пациенти со соодветно заболување, ќе избегнуваат да ги вклучуваат во експерименталната група пациентите со потешка форма на заболување. За таквите, ќе ја претпочитаат можноста да ги лекуваат по стандарден начин. Затоа во експерименталната група ќе влезат пациенти со полесна форма на заболувањето, кои подобро ќе реагираат. Ако на тоа испитување се направи анализа, ќе се утврди дека новиот лек им помогнал на болните луѓе подобро од постоечкото стандардно лекување. Но во случајот тоа нема да е така.

Често во рамките на процедурата за рандомизација се врши т.н. стратификација (раслојување) на учесниците. Стратификацијата е посложена форма на рандомизација, која се користи, доколку се очекува различен ефект при користење на препаратот кај лица кои се разликуваат по одреден показател (на пр. возрасни интервали, пол, итн.). На тој начин се гарантира вклучување на еднаков број поединци (на пр. мажи и жени), при што се исклучува нерамномерното распределување на популациите во одделните групи.

## **СВЕТСКА МЕДИЦИНСКА АСОЦИЈАЦИЈА (СМА) ХЕЛСИНШКА ДЕКЛАРАЦИЈА**

### **Етички принципи во медицинските истражувања со учество на луѓе**

Земено од 18-то Генерално собрание на СМА, Хелсинки,  
Финска,  
јуни 1964 г., и дополнувања од  
29-то Генерално собрание на СМА, Токио, Јапонија,  
октомври 1975 г.,  
35-то Генерално собрание на СМА, Венеција, Италија,  
октомври 1983 г.,  
41-то Генерално собрание на СМА, Хонг Конг,  
септември 1989 г., и  
48-то Генерално собрание на СМА, Самрсет Вест,  
ЈАР, октомври 1996 г.  
52-то Генерално собрание на СМА, Единбург, Шкотска,  
октомври 2000 г.,  
54-то Генерално собрание на СМА, Вашингтон, САД,  
октомври 2002 г.,  
56-то Генерално собрание на СМА, Токио, Јапонија,  
2004 г.

#### **А. ВОВЕД**

1. Светската Медицинска Асоцијација разработи Хелсиншка декларација како изјава на етичките принципи, по кои се раководат лекарите и другите учесници во медицинските истражувања со учество на луѓе. Медицинските истражувања со учество на луѓе вклучуваат истражувања врз различни човечки материјали или врз различни податоци.

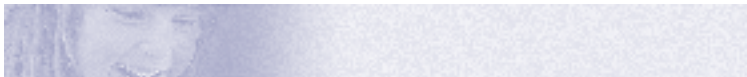
2. Мисијата на лекарот е да го поддржува и чува здравјето на луѓето. Неговото знаење и свеста се посветени кон исполнување на тој негов долг.
3. Женевската декларација на Светската Медицинска Асоцијација ги обврзува лекарите со зборовите „Здравјето на пациентот е мојата основна грижа“ а Меѓународниот кодекс на медицинската етика го декларира следново: ”Кога применува лекување, кое може да го повреди физичкото или психичкото здравје на пациентот, лекарот треба да се раководи само кон интересите на пациентот”.
4. Прогресот во медицината е заснован на истражувачката работа, која задолжително треба да се базира во определен дел и на истражувања врз луѓе.
5. Во медицинските истражувања со учество на луѓе, значењето на благосостојбата на луѓето е поголемо од научните и општествените интереси.
6. Основна цел на медицинските истражувања со учество на луѓе треба да биде подобрување на профилактичките, дијагностичките и терапевтските процедури, како и откривање на етиологијата и патогенезата на болеста. Дури и докажано најдобрите профилактички, дијагностички и терапевтски методи треба постојано да се проверуваат преку истражување на ефикасноста, безбедноста, достапноста и нивниот квалитет.
7. Повеќето дијагностички, терапевтски и профилактички процедури во постоечката медицинска пракса и при медицинските истражувања исто така вклучуваат ризици и потешкотии.
8. Медицинските истражувања подлежат на етички стандарди, кои ја поттикнуваат важноста кон сите човечки суштества и ги штитат нивното здравје и права. Некои од популациите подложени на истражување се особено чувствителни и имаат потреба од посебна заштита. Треба да се признаат специфичните потреби на луѓето кои се во нееднаква економска и медицинска положба. Посебно внимание бараат и оние луѓе

кои не можат самостојно да ја дадат или ја откажат согласноста, кои може да се подложени на притисок за да ја дадат согласноста, кои нема да добијат лична корист од истражувањето, како и тие, кај кои истражувањето се врши во комбинација со медицинска грижа.

9. Научните работници, кои учествуваат во истражувањата, треба да се запознати со етичките, правните и регулаторните барања, кои се однесуваат на истражувањата со учество на луѓе, кои се на сила во нивните држави како и со постоечките меѓународни барања. Не е допустливо поедини национални, етички, правни и регулаторни барања да ја намалуваат или елиминираат заштитата на луѓето, определена во постоечката Декларација.

## **Б. ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ ЗА СИТЕ МЕДИЦИНСКИ ИСПИТУВАЊА**

10. При медицински испитувања лекарот е должен да го штити животот, здравјето, приватноста и достоинството на луѓето.
11. Медицинските истражувања со учество на луѓе, треба да се придржуваат кон општо прифатените научни принципи, да се засновани на одлично познавање на научната литература, на други релевантни извори на информации, како и на адекватни лабораториски експерименти и експерименти врз животни.
12. Истражувања кои можат да се одразат непријатно на околната средина, треба да се изведуваат со посебно внимание, како и да се почитуваат животните користени при истражувањата.
13. Проектот и начинот на извршување на секоја експериментална процедура со учество на луѓе треба да е јасно формулирана во експериментален протокол. Тој протокол треба да се достави на разгледување, коментари и негови насоки, а кога е тоа потребно и за



одобрување од страна на посебно назначени комисии за етички надзор, кои што не треба да се во врска со самите истражувачи, спонзори или други несоодветни влијанија. Тие независни комисии треба да бидат во согласност со законот и другите нормативни акти на државата, каде се врши истражувањето. Комисиите имаат право да ги набљудуваат тековно извршуваниите опити. Истражувачот е должен да им доставува на комисиите информации за набљудувањето, особено на сериозните несакани појави. Истражувачот треба исто така да доставува до комисиите, информации во однос на финансирањето, спонзорите, институционалната припадност како и други информации за конфликт на интереси и за стимул на луѓето учесници во експериментот.

14. Протоколите од истражувањата треба секогаш да содржат декларација за етичките содејствија, кои се однесуваат кон нив, и да укажуваат на нивната соодветност со принципите објавени во постоечката Декларација.
15. Медицински истражувања со учество на луѓе треба да се спроведуваат само од научно квалификувани лица, како и под надзор на клинички-компетентно медицинско лице. Одговорноста за луѓето кои учествуваат во испитувањата треба секогаш да е на квалификувано медицинско лице и никогаш на лицето – предмет на испитувањето, дури и лицето да дало таква согласност.
16. Сите медицинско истражувачки проекти со учество на луѓе треба да се спроведуваат со внимателна проценка на потенцијалните ризици и тешкотии, споредени со прогнозираната корист на лицето. Тоа не го ограничува учеството на здрави доброволци во медицинските истражувања. Проектите за сите испитувања треба да се јавни.
17. Лекарите треба да се воздржат од нивно ангажирање во истражувачки проекти со учество на луѓе, освен

ако не се убедени дека можните ризици се адекватно оценети и можат да се решат на позитивен начин. Лекарите треба да го сопрат секое испитување, доколку се востанови дека ризиците ја надминуваат потенцијалната корист или доколку постојат доволно докази за несомнени резултати до кои тоа води.

18. Медицинските истражувања со учество на луѓе треба да се спроведуваат само доколку важноста на целите ги надминува можните ризици и опасности за учесникот. Тоа е од особено значење кога учесниците се здрави доброволци.
19. Медицинските истражувања се оправдани единствено во случај да постои реална веројатност популацијата врз која се спроведува истражувањето, да има корист од резултатот на истражувањето.
20. Учесници во истражувањата треба да се доброволци и информирани учесници во истражувачкиот проект.
21. Во сите случаи треба да се заштитат правата на учесниците во истражувањето, поврзани со обезбедување на личната неприкосновеност. Треба да се превземат сите мерки на претпазливост, да се заштитат правата на учесникот на приватност, доверливоста на информацијата за пациентот како и минимизирање на влијанието на испитувањето врз физичката и психичката состојба на учесниците, како и врз нивната личност.
22. При секое истражување со учество на луѓе, секој потенцијален учесник треба да биде адекватно информиран за целите, методите, изворот на финансирање, за секој можен конфликт на интереси, за институционалната надлежност на истражувачот, за претпоставената корист и потенцијалните ризици на испитувањето, како и за непријатностите кое тоа може да ги причини. Учесниците треба да се информирани за правото да се воздржат од учество во испитувањето или да ја откажат согласноста за учество во секое време, без санкции. Откако лекарот ќе се увери дека

- учесниците ја разбираат информацијата, лекарот треба да ја земе слободната информирана согласност за учество, во писмена форма. Доколку согласноста не може да се добие во писмена форма, неписмената согласност треба да се документира во некаква форма, со учество на сведоци.
23. Кога ја зема информираната согласност за проектот на истражување, лекарот треба особено да внимава дали учесникот е во слободни односи со него или ја дава согласноста под притисок. Во тој случај информираната согласност треба да ја земе добро информиран лекар, кој не учествува во истражувањето и кој е потполно независен.
24. Истражувачот треба да земе информирана согласност на учесник кој е неспособен како физички, така и психички да даде согласност, или пак е малолетен, од неговиот законски претставник и во согласност со законот. Такви групи не се вклучуваат во истражувањето, освен доколку истражувањето е неопходно за осигурување на здравствена профилакса на соодветната популација и доколку такво испитување не може да биде извршено на работоспособни лица.
25. Кога дадено лице-учесник, се смета како работо-неспособен, на пример малолетници, а е во состојба да даде согласност односно да реши да учествува во дадено испитување, истражувачот мора да ја земе таа согласност како дополнение кон согласноста на неговиот законски претставник.
26. Истражување врз поединци од кои е невозможно да се добие согласност, вклучително преку законски претставник или предвремено дадена согласност, треба да се врши само доколку физичко/психичката состојба ја попречува информираната согласност, а е задолжителна карактеристика на истражуваното население. Конкретните причини за вклучување на учесници во истражувањето, кои не се во состојба



да дадат информираната согласност, мора да се напоменат во протоколот на испитувањето и да бидат разгледани и одобрени од надзорната Комисија. Во протоколот треба да се декларира дека согласноста да се продолжи учеството во испитувањето треба да се добие што е можно побрзо од лицето или од неговиот законски претставник.

27. Етички обврски имаат како авторите така и издавачите. При објавување на резултатите од испитувањето, истражувачите се задолжени да ја проверат точноста на резултатите. Треба да се публикуваат или да се направат јавно достапни на друг начин, како негативните, така и позитивните резултати. Во публикацијата треба да се напоменат и изворот на финансирање, институционалната надлежност, како и сите можни конфликти на интереси. Резултатите од испитувањата кои не се во согласност со принципите на постојната Декларација, не би требало да се земаат за публикација.

## **В. ДОПОЛНИТЕЛНИ ПРИНЦИПИ ЗА МЕДИЦИНСКИ ИСТРАЖУВАЊА, КОМБИНИРАНИ СО МЕДИЦИНСКА ГРИЖА**

28. Лекарот може да ги спои медицинските испитувања со медицинска грижа единствено кога испитувањето е оправдано од профилактички, дијагностички и терапевтски аспект. Кога медицинските испитувања се во комбинација со медицинска грижа, се налагаат дополнителни стандарди за заштита на пациентите кои се објект на истражувањето.
29. Користта, ризиците, компликациите и ефикасноста на новите методи треба да бидат анализирани и да бидат споредени со тие кои се најдобри во моментот како постоечки профилактички, дијагностички и терапевтски методи. Тоа не исклучува користење на безкорисни лекови, без терапевтски ефект или ле-

- чење кај тие испитувања, кај кои недостига испитаната профилакса, дијагностички или терапевтски методи.
30. Во завршната фаза на испитувањето на секој пациент, запишан за иследување, да се гарантира достап до најдобрата испитана профилактичка и до утврдените од истражувањето дијагностички и терапевтски методи.
  31. Лекарот треба во целост да го запознае пациентот кои аспекти на медицинска грижа се врзани со испитувањето. Одбивањето на пациентот да учествува во испитувањето не треба никогаш да се рефлектира на односот пациент – лекар.
  32. При лечење на даден пациент, кога не постои дадена профилакса, дијагностички и терапевтски методи или кога тие се неефективни, лекарот при дадена информирана согласност од пациентот, треба да се чувствува слободен да користи неиспитани или нов вид профилактички, дијагностички и терапевтски методи доколку по проценка на лекарот, тие даваат надеж да се сочува животот, да се подобри здравјето или да се намали страдањето. Кога е тоа можно тие мерки треба да се претворат во објект на проучување, со цел оценка на нивната безбедност и ефикасност. Во сите случаи новата информација треба да се запише и доколку е соодветна да се публикува. Треба да се следат и останатите релевантни насоки на важечката Декларација.

**Толкување на член 29 од Хелсиншката Декларација на СМА на Генералното собрание на СМА одржано во Вашингтон 2002.**

СМА, со ова потврдува дека особена грижа треба да се превземе во плацебо-контролираните студии и во основа оваа методологија треба да се користи само во случај на недостаток на постоечка докажана терапија. Во секој случај плацебо-контролираните испитувања се етички прифатливи и при постоечка докажана терапија, само при следниве

услови:

- Во услови на несовладливи и научно утврдени методолошки причини, каде неговата примена е неопходна да ја определи ефикасноста или сигурноста на профилактичкиот, дијагностичкиот или терапевтскиот метод; или
- Во услови каде профилактичкиот, дијагностичкиот и терапевтскиот метод ќе се испитува за полесни форми на болести и пациентот кој прима плацебо нема да е изложен на дополнителен ризик од тешко или иреверзибилно нарушување.

Сите останати мерки на Хелсиншката Декларација треба да се во согласност со горе приложеното, особено потребата од нивна соодветна етичка и научна рецензија.

### **Толкување на член 30 од Хелсиншката Декларација на СМА на Генералното собрание на СМА одржано во Токио 2004.**

СМА со ова ја потврдува својата позиција, дека е неопходно во текот на процесот на планирање на студијата да се утврди начинот на пристап до профилактичките, дијагностичките и терапевтските процедури, утврдени како корисни во студијата или пристап до друга соодветна терапија, од страна на учесниците, по завршетокот на студијата. Начинот на пристап до корисните процедури по завршетокот на студијата или до друга терапија, мора да се опишани во протоколот на студијата, така да Етичката комисија може да ги земе во обзир ваквите начини при неговото одобрување.

## Прилог 3

### **Законски одредби за спроведување на клинички испитувања во Р.Македонија:**

- Закон за лековите, помошните лековити средства и медицинските помагала (“Сл. весник на РМ”, бр.21/98) – клиничко испитување (член 63 - 70);
- Правилник за клиничко испитување на лек (“Сл. лист, бр.2/89);
- Решение на Министерството за здравство со кое е формирана Комисија за лекови;
- Одлука на Медицински факултет со која е формирана Етичка комисија за медицински истражувања.

## Рецензии

Брошурата ”Клинички испитувања и што треба да знаеме за нив”, на достапен начин и со голема стручност ги обработува правилата на клиничкото научно истражување. Во брошурата на современ начин се обработени правилата на Добра клиничка пракса, кои се однесуваат на организирање, спроведување, набљудување, инспекција, завршување на клиничките испитувања и поднесувања на добиените резултати.

Во посебни поглавја, на едноставен начин е потенцирана улогата на учесниците – лекари-истражувачи во клиничкото истражување, учеството на пациенти во клиничкото истражување и критериумите за нивно вклучување и исклучување од истражувањето, како и етичката комисија чија улога е од битно значење во клиничкото истражување.

Вака напишаната брошура овозможува да биде водич во работењето на секој лекар-истражувач и истата заслужува да најде примена во секојдневната пракса за клиничкото истражување на секој лек.

*Проф. Д-р Карџош Бошковски*

Брошурата ”Клиничко истражувачки проекти и учество во нив – информација за поединецот/пациентот” обработува актуелна проблематика од аспект на пациентите во однос на нивното вклучување во клиничкото испитување на лекот. Во брошурата се содржани информации во врска со отпочнувањето и текот на постапката, но истите не се подеднакво разработени по одделни сегменти.

И покрај тоа, на мислење сум, дека се исполнети основните услови за позитивна рецензија на брошурата.

*Д-р. Правник Анѓелина Бачановиќ*

Брошурата ”Клинички испитувања и што треба да знаеме за нив”, изработена од автори од областа на регулативата, клиничката медицина и фармакологијата во нашата земја претставува една инструкција која овозможува добивање на основни сознанија за начинот на кој се генерира еден нов лек, преку сферата на клиничките испитувања со вклучување на основните законски рамки кои ја обработуваат оваа област како прашање кое заслужува посебно внимание од аспект на сигурносна примена на еден лек кај поединецот/ пациентот.

Во обработување на основната тема е користен современ методолошки пристап, националното и европското законодавство, содржината е јасно и прецизно прикажана на едноставен и разбирлив јазик за корисниците, а информаноста е јасно и критички изведена и наполно одговара на поставената задача.

Брошурата е мошне добро збогатена со најновата литература што го проучува ова прашање и е во согласност со регулаторните барања во решавањето на ова прашање.

Брошурата е технички изработена во согласност со неопходните стандарди за една ваква инструкција и ги содржи основните елементи и насоки за проучување на ова прашање. Врз основа на анализата и оценката, на мислење сум дека се исполнети условите за позитивна резензија на брошурата.

*Прим. М-р.Фарм. Илчо Захариев*

Брошурата со наслов ”Клинички испитувања и што треба да знаеме за нив” е прв труд во Република Македонија кој во целост ја обработува оваа проблематика, а е резултат на ангажманот на повеќе автори. Во брошурата е даден опширен и јасен приказ на лековите кои се предмет на клиничките испитувања, целите и методологијата со која тие се изведуваат како и стандардите и начелата на Добрата клиничка пракса кои треба да бидат исполнети при изведување на клинички

испитувања.

Улогата на спонзорот, лекарот-истражувач и набљудувачот (мониторот) во клиничките испитувања е целосно дефинирана. Критериумите за вклучување, невклучување и исклучување на пациентите се јасни и прецизни. Односот ризик/корист за пациентот кој е учесник во клиничкото испитување и начинот на неговото одредување зазема значајно место во брошурата.

Брошурата одлично ги обработува гаранциите за безбедноста на учесниците во испитувањето, како и етичките аспекти кои треба да бидат исполнети во тек на неговата изведба. Во презентирањето на проблематиката во брошурата е користен современ методолошки пристап. Изнесените податоци се во согласност со најновите литературни податоци кои се однесуваат на клиничките испитувања.

Сметам дека брошурата ”Клинички испитувања и што треба да знаеме за нив” ќе биде многу корисна и ќе овозможи брза и јасна информација за сите учесници во клиничките испитувања.

*Доц. Д-р Никола Лабачевски*

Брошурата ”Клинички испитувања и што треба да знаеме за нив” со својата содржина на едноставен начин и разбирлив јазик за крајниот корисник го обработува прашањето на клиничкото испитување на еден лек преку давање на јасни информации за поединецот/пациентот во врска со учеството и елементите што се присутни пред и за време на едно клиничко испитување, како и за условите кои треба да бидат исполнети за да може да се спроведува едно клиничко испитување во нашата земја.

Брошурата во својата едноставност ги содржи и основните законски рамки, стандарди и начела со кои се уредува, обработува и дефинира ова прашање кај нас и во земјите во Европа.



Врз основа на анализата и оценката, на мислење сум дека се исполнети условите за позитивна рецензија на брошурата.

*Д-р. Фарм. Сјец. Весна Насиеска-Недановска*

Особена чест и задоволство е работата на оваа брошура со работен наслов "Клинички испитувања и што треба да знаеме за нив" со која започнуваат да се отвараат прашањата на клиничките испитувања и во нашата земја. Принципите на Добрата клиничка пракса во светот и кај нас во целост опфатени во текстот и целосната информација дадена, се со цел потполна заштита на пациентите кои се дел од клиничките испитувања како и заштита на човековите права и слободи при медицински испитувања со учество на луѓе во согласност со Хелсиншката Декларација.

Едукативни материјали од ваков карактер го издигаат авторитетот на земјата учесник во Мултицентрични Клинички Испитувања, го зголемуваат нивото на компетентност на истражувачите и се сигурна гаранција за квалитет на нивната дејност во научната сфера.

Го оценувам трудот како комплетен, високо професионален и со адекватен пристап кон опфатената тема, како за пациентите, така и за сите кои ќе имаат интерес да ја прочитаат оваа брошура.

*Прим. М-р. Фарм. Ромил Санџаковски*

"Медицината нема граници."

Во последната деценија како лекари, сведоци сме за сè поголемиот интерес на големите фармацевтски компании за изведување на клинички проучувања и во нашата земја. Брошурата претставува своевиден прирачник за оваа малку позната сфера од дејноста на лекарите во областа на клиничката медицина и фармакологија, односно, спроведување на



клиничката, научно-истражувачката дејност при развој на нови методи на лекување, односно нови медикаменти.

Дадени се повеќе препораки и смерници кои треба и мора да се спроведуваат за едно клиничко испитување да биде изведено во склад со стандардите на добрата клиничка пракса и позитивните законски регулативи за заштита на учесниците во испитувањата, т.е. пациентите.

Севкупно, може да се каже дека брошурата претставува сумиран и современ извор на информации со кои лекарот практичар би можел успешно да се вклопи во овој битен дел од научно-истражувачката работа, т.е. клиничките испитувања. Понатаму, со јазикот и стилот, брошурата нуди и достапност на информации и за самите пациенти, учесници во испитувањата, така да нераскинливата врска помеѓу пациентот и лекарот се продлабочува со понатамошна взаемна доверба и респект.

За прв пат на македонски јазик е добиена литература која претставува значаен и неопходен придонес за натамошен развој на оваа област во Р. Македонија.

*Науч. Сор. Д-р. Гоце Сїасовски*









[www.comac-medical.com](http://www.comac-medical.com)

[www.agcp-crd.org](http://www.agcp-crd.org)