

УДК 616-07; 614.253.8

МОТИВАЦИЯ И ОПЫТ УЧАСТИЯ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В ИССЛЕДОВАНИЯХ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ В РОССИИ

И.В. Мареев^{1*}, И.А. Самыкина¹, М.Ю. Колокольцова¹, И.Д. Пименов²,
М.С. Тимофеев¹, Е.С. Куликов², И.А. Деев², Е.В. Бородулина¹, О.С. Кобякова²,
В.В. Удут¹

Резюме. Определение безопасности, переносимости и эффективности лекарственных средств во многом связано с результатами клинических исследований (КИ). На сегодняшний день исследования I фазы, фармакокинетики и биоэквивалентности, проводимые с участием здоровых добровольцев, являются одним из основных путей регистрации лекарственных препаратов в нашей стране и мире. Несмотря на это, на данный момент остается открытым вопрос восприятия субъектами данных видов исследований. Целью работы явился анализ формирования и приоритетов мотивационной детерминанты в результате оценки опыта участия здоровых добровольцев в КИ. В ходе выполнения исследования проведена оценка факторов, влияющих на принятие решения об участии в исследованиях биоэквивалентности.

Ключевые слова: клинические исследования, биоэквивалентность, восприятие, мотивация.

MOTIVATION AND PARTICIPATION EXPERIENCE OF HEALTHY VOLUNTEERS IN THE CLINICAL TRIALS OF BIOEQUIVALENCE IN RUSSIA

I.V. Mareev^{1*}, I.A. Samykina¹, M.Y. Kolokoltsova¹, I.D. Pimenov², M.S. Tomofeev¹, E.S. Kulikov², I.A. Deev², E.V. Borodulina¹, O.S. Kobyakova², V.V. Udut¹

Abstract. The definition of safety, tolerability and efficacy of drugs is largely related with the results of clinical trials (CTs). Currently, phase I studies, pharmacokinetics and bioequivalence, conducted with the participation of healthy volunteers, are one of the main ways to registering drugs in our country and in the world. Despite this, the question of perception by the subjects of these types of studies remains open to this day. The purpose of this work was to analyze the formation and priorities of the motivational determinant by evaluating the experience of participation of healthy volunteers in CTs. During the study, the factors influencing the decision to participate in bioequivalence studies were analyzed.

Keywords: clinical trials, bioequivalence, perception, motivation.

1 – Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 634028, Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 3.

2 – ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

1 – Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, 3, Lenina av., Tomsk, 634028, Russia

2 – Siberian State Medical University, 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634055, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: igor.mareev@pharmso.ru

Тел.: +7 (923) 401 53 63

ВВЕДЕНИЕ

Оценка биоэквивалентности является видом клинических исследований и медико-биологического контроля воспроизведенных (генерических) лекарственных средств, которые позволяют сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов, предположить, что они обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии, и, как следствие, успешно пройти процедуру регистрации.

За последние несколько лет количество выданных регуляторными органами разрешений на

проведение исследований биоэквивалентности с каждым годом увеличивается. Так, по данным Ассоциации организаций по клиническим исследованиям (АОКИ), в 2014 году регулятор одобрил 243, в 2015 уже 296 подобного типа исследований, а за последний, 2016, год было разрешено проведение 316 исследований биоэквивалентности в нашей стране [1–3].

Проведение исследований воспроизведенных лекарственных препаратов в Российской Федерации регламентируется рядом законодательных актов и рекомендаций, и, несмотря на ряд общих отличий от регулирующих данную

область документов Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) и European Medicines Agency (Европейское агентство лекарственных средств), общепринятым правилом является привлечение в качестве субъектов здоровых добровольцев [4, 5]. Согласно данным АОКИ, в 2016 году только в России в качестве участников клинических исследований различных фаз, в том числе и биоэквивалентности, было привлечено более 10000 здоровых добровольцев [3].

Формирование когорт добровольцев является одним из ответственных аспектов организации клинических исследований, от которого зачастую зависит результат. С одной стороны, как показали зарубежные и единичные отечественные исследования, задача привлечения добровольцев осложняется низким уровнем информированности, а также настороженным или отрицательным отношением подавляющего большинства населения ко всему, что связано с участием в клинических испытаниях [6, 7]. С другой стороны, в исследованиях биоэквивалентности, как правило, предусмотрено вознаграждение или компенсация затрат для его участников и, на первый взгляд, очевидным является тот факт, что размер выплат зачастую становится определяющим стимулом, а медико-социальные и этические аспекты при этом уходят на второй план, несомненно оставляя важные составляющие процесса проведения клинических исследований [8–11].

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют структурированные данные, позволяющие оценить восприятие здоровыми добровольцами участия в исследованиях биоэквивалентности. Недостаток данной информации, способной помочь пониманию, насколько были оправданы ожидания участников КИ, а также характерных страхов и сдерживающих факторов, влияющих на принятие решения, несомненно отрицательно влияет на развитие данного сектора клинических исследований в нашей стране.

На сегодняшний день в России и в мире проведены и опубликованы результаты небольшого количества исследований, характеризующих различные аспекты мотивации и восприятия участия пациентов с различными нозологиями в КИ [12, 13]. Однако в связи с наличием достаточного числа рисков, таких как включение в группу плацебо, новый исследуемый препарат и социально-экономические факторы, экстраполировать полученные данные на здоровых добровольцев не представляется возможным. Проведение подобного рода исследований заинтересованности, оценки причин участия или отказа от него может иметь существенное значение для планирования и выполнения исследований биоэквивалентности, а в целом позволит оптимизировать и повысить уровень комплаенса.

С целью оценки ожиданий, мотивации и опыта участия здоровых добровольцев в исследованиях биоэквивалентности нами было спланировано и проведено одномоментное наблюдательное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базе отделения терапевтического лекарственного мониторинга клиники НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ (г. Томск), проводилось по единому протоколу в соответствии с принципами надлежащей клинической практики. В качестве респондентов включались здоровые добровольцы, принимающие участие в исследованиях биоэквивалентности.

В рамках протокола опыт участия определялся как факт подписания информированного согласия и проведение всех запланированных процедур как минимум одного визита клинического исследования, разрешённого Министерством здравоохранения России. Гарантом выполнения процедур протокола являлся главный исследователь центра, который проводил оценку критериев включения и предоставлял ссылку на вопросник участникам.

Основным методом являлось анкетирование здоровых добровольцев. В рамках исследования респондентам, имеющим опыт участия в КИ и соответствующим критериям включения, однократно было предложено самостоятельно заполнить вопросник. Главный исследователь, персонал исследовательского центра не влияли и не могли ознакомиться с ответами участников.

Для статистической обработки результатов исследования был использован пакет программ Statistica for Windows (ver. 10.0), Statsoft, США. При сравнении частот качественных признаков использовался критерий χ^2 или 2-сторонний критерий Фишера. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна – Уитни. Для оценки вероятностей использовали программу StatCalc (ver. 6), AcaStat Software, США. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные – в виде $X \pm x$, где X – среднее арифметическое, x – стандартное отклонение. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ

В исследование было включено 137 здоровых добровольцев, средний возраст которых составил $27,49 \pm 5,19$ лет. В исследуемой выборке мужчины и женщины были сопоставимы как по возрасту [$26,77 \pm 4,78$ лет ($n=88$) vs $28,78 \pm 5,70$ лет ($n=49$)], так и по гендерному признаку [ОШ 1,33 (95% ДИ 0,93 до 1,90)].

Таблица 1.

Оценка важности факторов при принятии решения об участии в клиническом исследовании

Факторы	Средний балл			p*
	Общий	Мужчины	Женщины	
Получение денежного вознаграждения	3,96±0,87	4,07±0,88	3,76±0,83	0,044
Регулярное наблюдение за моим состоянием	3,48±0,92	3,53±0,95	3,39±0,86	0,372
Наблюдение профессиональными специалистами	3,42±0,97	3,48±1,04	3,33±0,83	0,384
Внести свой вклад на пользу обществу	3,25±0,99	3,34±1,1	3,08±0,73	0,143
Возможность пройти дополнительные обследования	3,22±1,03	3,28±1,15	3,1±0,74	0,322
Более качественная медицинская помощь	3,18±1,01	3,14±1,08	3,24±0,88	0,550
Получение новых данных об исследуемом препарате	2,95±1,01	2,94±1,12	2,96±0,79	0,930
Знание о том, что я могу прекратить участие в любой момент	2,94±1,06	2,89±1,17	3,04±0,82	0,414

Примечание: * – женщины в сравнении с мужчинами.

Относительно семейного положения респонденты разделились примерно в равных количествах: «состояли в браке» (n=68; 49,6%), «никогда не были женаты/замужем» (n=62; 45,3%). Больше половины всех участников имели высшее образование (n=72; 52,6%), у каждого третьего было неоконченное высшее (n=37; 27,0%), и лишь у каждого пятого – полное среднее образование (n=26; 19,0%).

В качестве своего социального положения большинство анкетированных указали «рабочий» (n=66; 48,2%), второй по популярности категорией были «учащиеся/студенты» (n=33; 24,1%), и в одинаковых количествах в выборке были представлены «служащие» (n=11; 8,0%) и «домохозяйки/безработные» (n=11, 8,0%).

Большая часть респондентов оценили свой месячный уровень дохода на одного члена семьи в пределах от 15 до 20 тысяч рублей (n=47; 34,3%), затем по частоте ответов был доход на уровне 25–30 тысяч рублей (n=32; 23,4%), приблизительно в равных количествах в качестве ответа указали доход более 30 тысяч рублей в месяц (n=24; 17,5%) и от 10 до 15 тысяч рублей в месяц (n=21; 15,3%), и самым редким был ответ менее 10 тысяч рублей в месяц (n=13; 9,5%).

На момент опроса все добровольцы принимали участие в исследовании биоэквивалентности, при этом более 80% (n=113) анкетированных «участвовали ранее» и лишь каждый пятый из опрошенных «участвовал впервые» (n=24; 17,5%).

В среднем каждый доброволец принял участие в четырех исследованиях биоэквивалентности (n=113, 4,0±3,76), в 5 и более исследованиях приняли участие 32 респондента (23,4%), более чем в 10 – 14 анкетированных (10,2%).

Таким образом, по данным нашего опроса, портрет участника исследования биоэквивалентности выглядит следующим образом: это холостой или женатый мужчина около 30 лет, рабочий, с высшим образованием и уровнем дохода от 15 до 20 тысяч рублей на одного члена семьи, который принял участие как минимум в четырех клинических исследованиях и полностью их закончил.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Принятие решения и мотивация участия

Для того чтобы проанализировать мотивирующие причины участвующих в исследовании биоэквивалентности добровольцев, им задавали вопрос: «Какие факторы для Вас были наиболее важными при принятии решения об участии в клиническом исследовании?», предлагая оценить их по пятибалльной шкале, где 1 – «совсем неважно», 2 – «недостаточно важно», 3 – «достаточно важно», 4 – «очень важно» и 5 – «чрезвычайно важно» (таблица 1)

Ответы добровольцев расположились в диапазоне от «совсем неважно» до «чрезвычайно важно». Наиболее важным мотиватором для опрошенных являлось получение денежного вознаграждения, причем при проведении сравнительного анализа было выявлено достоверное различие в том, что для участников мужского пола данный фактор являлся более приоритетным, чем для женского. В качестве менее важных факторов респонденты отмечали наблюдение профессиональными специалистами, регулярное наблюдение за состоянием, более качественную медицинскую помощь и возможность внести свой вклад на пользу обществу. Из опроса было выяснено, что наименее значимыми являлись такие факторы, как получение новых данных об исследуемом препарате и знание о том, что добровольцы могут прекратить участие в любой момент.

Далее с целью оценки моментов, негативно влияющих на принятие решения, респондентов спросили о том, «какие факторы отрицательно влияли на интерес/желание участвовать в исследовании», и также оценили их по пятибалльной шкале (таблица 2).

Ответы добровольцев распределились в диапазоне от «совсем не важно» до «очень важно», при этом самым важным фактором являлся риск побочных явлений. Остальные факторы оказывали значительно меньшее влияние на отрицательный интерес

к участию, а наименее существенной была необходимость прохождения обследований и процедур.

Таблица 2.

Оценка важности факторов, отрицательно повлиявших на интерес к участию в клиническом исследовании

Факторы	Средний балл			p*
	Общий	Мужчины	Женщины	
Риск побочных явлений	3,04±1,09	3,03±1,18	3,06±0,92	0,890
Соблюдение ограничений исследования	2,47±1,1	2,47±1,18	2,49±0,94	0,903
Новый исследуемый препарат	2,45±1	2,41±1,04	2,51±0,94	0,572
Необходимость нахождения в клинике более суток и ее последующего регулярного посещения	2,42±1,16	2,43±1,22	2,41±1,06	0,910
Необходимость проходить обследования и процедуры	2,16±1,07	2,2±1,16	2,08±0,91	0,522

Примечание: * – женщины в сравнении с мужчинами.

При ответе на вопрос: «Кто Вам помогал принять решение об участии в исследовании?» – были получены следующие результаты: более половины опрошенных (n=71, 51,8%) принимали решение самостоятельно, 51 человек (37,2%) прибегал к совету друзей и знакомых и лишь 14 опрошенных (10,2%) обсуждали возможность своего участия с членами семьи.

Информированное согласие

Ознакомление с информированным согласием является одним из важнейших элементов системы, гарантирующей этичность процедур клинических исследований. По данным проведенного опроса, более 80% добровольцев знакомились с информированным согласием самостоятельно (n=113; 82,5%), 17 человек (12,4%) читали данный документ вместе с врачом и 7 опрошенным (5,1%) документ читал врач.

Процесс ознакомления с информированным согласием у добровольцев в среднем занимал около 40 мин (0,61±0,7 ч). При этом большинство респондентов (n=102; 74,5%) знакомились с информированным согласием в клинике, а каждый четвертый (n=35; 25,5%) брал домой.

С целью описания картины восприятия представленной информации добровольцам было предложено оценить сложность текста информированного согласия, ответив на вопрос: «Насколько сложно для Вас было понять текст информированного согласия?», по пятибалльной шкале от 1 («совсем несложно») до 5 («чрезвычайно сложно»).

В среднем сложность была оценена в диапазоне от «совсем несложно» до «несколько сложно», средний балл составил 1,22±0,64. Доступность понимания участниками исследования текста информированного согласия также подтверждалась тем фактом, что практически у 75% (n=102) опрошенных не возникало вопросов при ознакомлении с ним. У 35 человек возникли вопросы, 29 из которых задали их врачу-исследователю, далее оценив полноту и понятность ответов в диапазоне от «достаточно понятно» до «очень понятно» – средний балл 4,03±0,76 (мужчины – 4,2±0,73, женщины – 3,71±0,71, p=0,0002).

После прочтения информированного согласия респонденты отмечали отсутствие изменения интереса и его увеличение к участию в клиническом исследовании (3 – «интерес не изменился», 4 – «интерес увеличился», 5 – «интерес значительно увеличился»), средний балл ответа составил 3,18±0,56.

Опыт участия в клиническом исследовании

В ходе анкетирования добровольцам также было предложено ответить на вопрос о том, насколько обременительным для них было посещение клиники во время участия в клиническом исследовании, и оценить свой ответ по пятибалльной шкале. Средний результат составил 1,65±0,79, где 1 – «совсем нет», 2 – «несколько обременительно», что говорит о достаточном комфорте во время визитов в клинику. Для оценки сложности процедур исследования участвующих спрашивали: «Насколько обременительными было для Вас соблюдение ограничений исследования?».

Таблица 3.

Оценка сложности выполнения процедур в ходе проведения клинического исследования

	Средний балл			p*
	Общий	Мужчины	Женщины	
Дополнительные визиты в клинику	1,86±0,9	1,9±0,94	1,8±0,84	0,528
Ограничения в приеме пищи и воды	1,81±0,96	1,89±1,03	1,67±0,8	0,214
Ограничения физической активности	1,78±0,99	1,82±0,97	1,71±1,04	0,558
Ограничения позы и сна	1,74±1,02	1,82±1,09	1,59±0,86	0,213
Ограничения в диете	1,69±0,85	1,75±0,87	1,57±0,79	0,238
Установка в/в катетера и частые заборы крови	1,47±0,75	1,48±0,77	1,47±0,71	0,953
Ограничения приема алкоголя и табакокурения	1,27±0,83	1,41±1	1,02±0,14	0,008

Примечание: * – женщины в сравнении с мужчинами.

Все респонденты оценили ограничения в диапазоне от 1 («совсем не обременительно») до 2 («несколько обременительно»). В качестве наиболее обременительных факторов добровольцы указали дополнительные визиты в клинику, ограничения в приеме пищи и воды, ограничение физической активности, ограничения позы и сна и ограничение в диете. Менее стесняющими их привычный образ жизни опрошенные назвали установку внутривенного катетера и частые заборы крови, а также ограничения приема алкоголя и табакокурения. Однако при проведении статистического анализа нами было выявлено гендерное различие по данному ограничению, отказ от вредных привычек мужчинами переносился достоверно тяжелее. В ходе опроса нами также было выяснено, что абсолютное большинство респондентов (n=132; 96,4%) не испытывали сомнений по поводу продолжения своего участия в исследовании.

С целью понимания специфики и важности мотивирующих факторов добровольцев спрашивали: «Какие важные факторы мотивировали Вас продолжать участие в исследовании?»; все мотиваторы оценивались по пятибалльной шкале, где 1 – «совсем неважно», 2 – «недостаточно важно», 3 – «достаточно важно», 4 – «очень важно» и 5 – «чрезвычайно важно» (таблица 4).

Таблица 4.

Оценка важности факторов, мотивировавших добровольцев продолжать участие в исследовании

	Средний балл			p*
	Общий	Мужчины	Женщины	
Получение денежного вознаграждения	3,86±0,82	3,92±0,85	3,76±0,78	0,262
Постоянное наблюдение за моим состоянием	3,14±0,93	3,16±0,99	3,1±0,82	0,733
Бесплатное обследование и медицинская помощь	3,07±0,96	3,16±0,96	2,92±0,95	0,160
Мои отношения с врачами-исследователями	3±1,05	3±1,09	3±0,98	1,000
Негласное обещание, договоренность (чувство ответственности)	2,98±1,11	2,83±1,17	3,24±0,95	0,035

Примечание: * – женщины в сравнении с мужчинами.

Исходя из полученных результатов, можно судить о том, что наиболее сильным мотиватором для опрошенных являлось финансовое вознаграждение за участие в исследовании, средний балл ответов составил 3,86±0,82. Остальные причины, такие как постоянное наблюдение за состоянием, бесплатное об-

следование и медицинская помощь и отношения с врачами-исследователями, расценивались участниками как менее важные. Исходя из полученных нами данных, чувство ответственности было самым слабым мотиватором продолжения участия в исследовании, при оценке которого также были выявлены гендерные различия.

В ходе опроса большая часть участников указывала в качестве основных мотиваторов себя (n=126, 92,0%), 9 добровольцев (6,6%) отнесли к этой категории семью и знакомых и по 1 опрошенному (0,7%) отметили, что их стимулировали к участию другие участники исследования и врачи-исследователи.

Для оценки удовлетворенности ожиданий респондентам было предложено ответить на вопрос: «Насколько участие в исследовании оправдало ожидания?», оценив ответ по пятибалльной шкале от 1 («совсем не оправдало») до 5 («чрезвычайно оправдало»). В среднем ожидания от участия были оправданы и оценены в диапазоне от «достаточно оправдало» до «очень оправдало», средний балл составил 3,45±0,80. При этом у мужчин ожидания оправдались в большей степени, чем у женщин (3,57±0,85 vs 3,22±0,65, p=0,016).

При ответе на вопрос: «Согласитесь ли вы в будущем принять участие в исследовании?» – 97,1% респондентов (n=133) были готовы принять участие в клиническом исследовании в будущем, 3 человека (n=2,2) выразили сомнение по поводу своего повторного участия и только 1 (0,7%) ответил отрицательно.

В ходе проведения клинического исследования более половины добровольцев (n=86, 62,8%) редко обсуждали свое участие и впечатления с окружающими, 28 (20,4%) участников довольно часто разговаривали на эту тему и 23 (16,8%) никогда не делились своим опытом. При этом 125 (91,2%) опрошенных порекомендуют участие в исследовании своим знакомым и родственникам. Из опроса было выяснено, что менее половины (n=63, 46,0%) участников поддерживают контакт с врачами клинического центра, чтобы быть в курсе предстоящих исследований.

В качестве источника информации о возможности участия в исследовании большинство добровольцев указали своих друзей и знакомых (n=106; 77,4%), из Интернета информацию получили 16 человек (11,7%), от врачей узнали 12 (8,8%). Среди других источников информации СМИ указал только 1 респондент (0,7%) и 2 участникам (1,5%) позвонили из исследовательского центра.

Таким образом, согласно полученным данным, основным мотивационным фактором при принятии решения об участии в КИ был финансовый интерес респондентов. По результатам зарубежных исследо-

вателей, денежное вознаграждение чаще всего является основным фактором мотивации для здоровых добровольцев [6, 14–17]. Так, по данным L. Almeida и др. (2007), финансовое вознаграждение было наиболее важным по сравнению с остальными факторами и при этом оценивалось выше субъектами с более низкими ежемесячным доходом и уровнем образования ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) [14]. Следует отметить, что среди наших респондентов у каждого второго было высшее образование и каждый четвертый имел неоконченное высшее образование. Что касается доходов, то половина респондентов указала доход в диапазоне от 15 до 30 тыс. рублей в месяц, в то время как только каждый пятый участник КИ имел доход более 30 тыс. руб. В то же время, по данным официальной статистики по Томской области, среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников организаций составляет более 34 тысяч рублей (данные за 2015 год), таким образом, большинство респондентов, принявших участие в опросе, имеют доход ниже среднего для Томской области. Лишь некоторые исследования отмечают неальтруистические факторы как основные при принятии решения об участии. Так, в исследовании, проведенном в Малави (2008), главным фактором мотивации оказалась возможность проверить состояние здоровья [18], а по данным, полученным во Франции (2015), основной причиной при принятии решения было собственно желание поддержать исследование [19]. Таким образом, материальная компенсация за участие в исследовании является главным мотивационным фактором не только по нашим данным, но и по результатам зарубежных ученых.

В мировом сообществе до сих пор не решен вопрос о том, как влияет денежная компенсация на оценку рисков и выгоды участия, так как рекрутинг материально неблагополучных добровольцев путем финансовой компенсации является неэтичным. Кроме определения мотивирующих причин, нами были оценены факторы, которые отрицательно повлияли на участие в исследовании: с помощью данной части анкеты мы можем косвенно судить об оценке рисков добровольцами. Для участников нашего исследования самыми важными оказались риск побочных явлений, соблюдение ограничений исследования и исследование нового препарата. Таким образом, исходя из полученных нами результатов, можно сделать вывод, что, хотя денежные выплаты и повлияли положительным образом на привлечение добровольцев в исследование, участники адекватно оценивают риски участия в КИ. По сообщению L. Almeida и др. (2007), большинство респондентов (опрос здоровых добровольцев-участников КИ I фазы, $n=111$, 81,6%) на вопрос о появлении возможных серьезных осложнений ответили, что они никогда не чувствовали, что подвергаются какому-либо риску, 16% респондентов сообщили, что у них периодически возникали опасения

по поводу возможных рисков, и только 2% участников заявили, что они подвергались риску за время исследования, при этом ученые не нашли корреляций между оценкой риска и какими-либо социально-демографическими характеристиками [14].

По нашим данным, гораздо менее значимыми для респондентов оказались требования по соблюдению ограничений и необходимость следовать протоколу исследования. Кроме того, респонденты не считают обременительными сами процедуры исследования, участники опроса оценили ограничения, которым они подвергались за время КИ, в диапазоне от «совсем не обременительно» до «несколько обременительно», при этом самый обременительный фактор (дополнительные визиты в клинику) набрал всего $1,86 \pm 0,9$ балла. Низкий балл по указанным выше факторам может свидетельствовать о том, что добровольцы готовы к более высокой организационной и клинической нагрузке, данный тезис подтверждается и другими исследованиями [11, 14, 20], в том числе проведенным нами ранее исследованием [12].

Кроме того, нами были оценены факторы мотивации продолжения участия в КИ. Как и в случае с факторами, влиявшими на принятие решения, самой главной причиной оказалась денежная компенсация. Несколько ниже были оценены другие мотивы (неальтруистические): постоянное наблюдение за состоянием добровольцев и оказание бесплатной медицинской помощи. При этом два предложенных варианта, оценивающих отношения с врачами, – «мои отношения с врачами-исследователями» и «негласное обещание, договоренность» – были оценены ниже всего.

При проведении нашего опроса мы также попытались оценить аспекты ознакомления с информированным согласием среди участников КИ и влияние на участие в исследовании. Согласно нашим результатам, среднее время ознакомления с формой ИС составило 40 мин, четверть анкетированных брали форму ИС домой для ознакомления и только у каждого четвертого возникали вопросы к исследователю, а сложность текста ИС по результатам опроса оказалась невысокой. С одной стороны, данные результаты можно объяснить тем фактом, что более 80% респондентов уже участвовали в КИ и только 17,5% принимали участие впервые. С другой стороны, полученных данных недостаточно для объективной оценки степени понимания добровольцами формы ИС, достаточности указанного времени для принятия решения об участии, и поэтому нельзя сделать выводы о том, насколько действительно сложной является форма согласия для участников. По данным исследования, опубликованного в 2008 году, в котором оценивалось понимание ИС здоровыми добровольцами, только 17% смогли назвать три или более потенциальных рисков, которым они могут подвергаться во время КИ, в то время как 20% не могли

идентифицировать ни одного [21]. Таким образом, вопрос понимания ИС участниками исследования требует дополнительного изучения.

Отметим, что в целом участие в КИ оправдало ожидания добровольцев, большинство респондентов порекомендуют в дальнейшем участие в КИ своим знакомым и родственникам, а также готовы снова участвовать в исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты в целом согласуются с результатами исследований, проведенными в других странах. Основным фактором мотивации для участия в КИ и стимулом для продолжения исследования у здоровых добровольцев является материальная компенсация, при этом, по нашим данным, большинство респондентов имели доходы ниже среднего по сравнению со средней заработной платой в Томской области, а также неоднократно участвовали в исследованиях биоэквивалентности, что косвенно свидетельствует о вынужденном участии со стороны некоторых добровольцев и вероятном этическом конфликте при проведении исследований биоэквивалентности. Тем не менее респонденты адекватно оценивают риски участия в КИ, и, вероятно, материальное вознаграждение не имеет решающего значения при принятии решения об участии в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям. Информационно-аналитический бюллетень №14 (2016). URL: http://acto-russia.org/files/bulletin_14.pdf (дата обращения 06.10.2017 г.)
2. CRO Synergy Research Group. Clinical Trials in Russia Orange Paper. Year 2016. URL: http://synergycro.ru/orange_paper/SynRG_Orange_Paper_Y2016.pdf (дата обращения 06.10.2017)
3. Реестр разрешенных клинических исследований / Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx> (дата обращения 06.10.2017)
4. EMA versus US-FDA regulatory requirements regarding bioequivalence of orally administered generics (2014). URL: http://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_heiss_k.pdf (дата обращения 06.10.2017)
5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии №85 от 03.11.2016 г. «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».
6. О.Г. Мелихов. Что думает население России о клинических исследованиях? // Ремедиум. 2007. № 10. С. 10–13.
7. J.G. Ford, M.W. Howerton, G.Y. Lai, T.L. Gary, S. Bolen, M.C. Gibbons, J. Tilburt, C. Baffi, T.P. Tanpitukpongse, R.F. Wilson, N.R. Powe, E.B. Bass. Barriers to recruiting underrepresented populations to cancer clinical trials: a systematic review // *Cancer*. 2008. V. 112(2). P. 228–242.
8. J. Bigorra, J.E. Baños. Weight of financial reward in the decision by medical students and experienced healthy volunteers to participate in clinical trials // *European journal of clinical pharmacology*. 1990. V. 38(5). P. 443–446.
9. M. Stones, J. McMillan. Payment for Participation in Research: A Pursuit for the Poor? // *Journal of Medical Ethics*. 2010. V. 36(1). P. 34–36.
10. E.A. Largent, C. Grady, F.G. Miller, A. Wertheimer. Money, Coercion, and Undue Inducement: Attitudes about Payments to Research Participants // *IRB: Ethics & Human Research*. 2012. V. 34(1). P. 1–8.
11. L. Stunkel, C. Grady. More than the money: a review of the literature examining healthy volunteer motivations // *Contemporary Clinical Trials*. 2011. V. 32(3). P. 342–352.
12. Е.С. Куликов, И.А. Деев, О.С. Кобякова, О.И. Звонарева, О.С. Федорова, Н.А. Кириллова, Е.А. Старовойтова, Н.Г. Жукова, И.А. Жукова, В.В. Есип, Е.Д. Счастливый, Н.В. Хурхурова, Л.Ю. Никитина, Т.Г. Голосова, Пименов И.Д., М.А. Нетаева, С.В. Федосенко. Клиническое исследование глазами пациента: мотивация, ожидания, восприятие // *Клиническая медицина*. 2017. № 95(8). С. 751–757.
13. J.A. Fisher. Expanding the Frame of Voluntariness in Informed Consent: Structural Coercion and the Power of Social and Economic Context // *Kennedy Institute of Ethics Journal*. 2013. V. 23(4). P. 355–379.
14. L. Almeida, B. Azevedo, T. Nunes, M. Vaz-da-Silva, P. Soares-da-Silva. Why healthy subjects volunteer for phase I studies and how they perceive their participation? // *European journal of clinical pharmacology*. 2007. V. 63(11). P. 1085–1094.
15. R. Hermann, D. Heger-Mahn, M. Mahler, M. Seibert-Grafe, C. Klipping, K. Breithaupt-Grögler, C. de Mey. Adverse events and discomfort in studies on healthy subjects: the volunteer's perspective. A survey conducted by the German Association for Applied Human Pharmacology // *European journal of clinical pharmacology*. 1997. V. 53(3–4). P. 207–214.
16. S.A. Nappo, G.B. Iafrate, Z.M. Sanchez. Motives for participating in a clinical research trial: a pilot study in Brazil // *BMC Public Health*. 2013. V. 13. P. 1–9.
17. C.L. Tishler, S. Bartholomae. The Recruitment of Normal Healthy Volunteers: A Review of The Literature on the Use of Financial Incentives // *Journal of Clinical Pharmacology*. 2002. V. 42. P. 365–375.
18. N. Mtunthama, R. Malamba, N. French, M.E. Molyneux, E.E. Zijlstra, S.B. Gordon. Malawians permit research bronchoscopy due to perceived need for healthcare // *Journal of medical ethics*. 2008. V. 34(4). P. 303–307.
19. Q. Luzurier, C. Damm, F. Lion, C. Daniel, L. Pellerin, M.P. Tavolacci. Strategy for recruitment and factors associated with motivation and satisfaction in a randomized trial with 210 healthy volunteers without financial compensation // *BMC medical research methodology*. 2015. V. 15. P. 1–9.
20. C.E.M. van Gelderen, T.J.E. Savelkoul, W. van Dokkum, J. Meulenbelt. Motives and perception of healthy volunteers who participate in experiments // *European journal of clinical pharmacology*. 1993. № 45. P. 15–21.
21. P. Fortun, J. West, L. Chalkley, A. Shonde, C. Hawkey. Recall of informed consent information by healthy volunteers in clinical trials // *The Quarterly Journal of Medicine*. 2008. № 101. P. 625–629.