

КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ: ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ВЗАЄМОДІЇ ДОСЛІДНИКА І МОНІТОРА

*К.П.Бездітко, А.В.Оніщенко**

Національний фармацевтичний університет
Донецький національний медичний університет*

Ключові слова: клінічні випробування; моніторинг; взаємодія монітора і дослідника

Наведені результати ретроспективного аналізу організації та проведення рандомізованих клінічних досліджень лікарських препаратів в Україні в період 2005-2010 рр. Окреслені фактори, що визначають високі темпи зростання кількості клінічних випробувань, що проводяться в Україні. Показано важливу роль монітора як координатора процесу проведення досліджень. Визначені ключові етапи взаємодії монітора і дослідника в процесі клінічних випробувань: попередній оцінювальний візит (вибір клінічної бази), ініціація клінічної бази, рутинний моніторинг та закриття дослідження. Для кожного з зазначених етапів проаналізовані ключові моменти взаємодії дослідника і монітора. Визначені типові труднощі і недоліки в процесі організації проведення клінічних випробувань на кожному з етапів, показані можливі шляхи їх подолання. На конкретних прикладах продемонстровано, що відносини взаємної поваги між дослідником і монітором, постійне дотримання паритету інтересів дозволяє підвищити якість проведення клінічних випробувань лікарських засобів в Україні.

Клінічне дослідження — це наукове дослідження за участю людей, яке проводиться з метою оцінки ефективності та безпеки нового лікарського препарату або розширення показань до застосування вже відомого лікарського препарату [1, 4]. В усьому світі клінічні дослідження (КД) є невід'ємним етапом розробки препаратів, що передують його реєстрації і широкому медичному застосуванню. Щороку в світі проводять усе більше КД, і за темпами такого приросту Україна посідає одне з перших місць в Європі [2, 6, 10, 14]. Це обумовлено наступними факторами:

- Україна — країна з достатньо великим населенням (45,8 млн осіб), яка розташована в центрі Європи;
- українське законодавство у сфері КД гармонізовано зі стандартами ЄТ;

- населення України має високий рівень загальної захворюваності, що дозволяє в короткі терміни набрати необхідну кількість пацієнтів з різними захворюваннями;
- низький середній рівень доходу на одну людину (більш ніж у 5 разів нижче, ніж у ЄТ) обумовлює зацікавленість пацієнтів в безкоштовному доступі до нових вартісних препаратів, а лікарів — у додатковому заробітку;
- достатньо високий рівень клінічних баз і лікарів для проведення потенційних КД (в Україні є 15 медичних університетів та академій, чотири медичних факультети у класичних університетах, три академії післядипломної медичної освіти і 33 НДІ медичного профілю);
- спеціалізована медична допомога організована в структурі

великих лікарень та регіонах, що охоплюють чималу кількість населення;

- наявна досить велика кількість лабораторій і діагностичних центрів з сучасним обладнанням.
- Проведення КД — складний багаторівневий трудомісткий процес, який вимагає величезних витрат часу і матеріальних ресурсів [1, 9]. У цей процес залучені не тільки пацієнти, які є суб'єктами дослідження, а й активні його учасники — команда спонсора і команда дослідників. Основною сполучною ланкою між дослідником і спонсором є монітор.

Монітор клінічних досліджень (ця посада в багатьох компаніях називається "Спеціаліст з клінічних досліджень" або CRA) — науковий співробітник, який координує КД ліків. Його основна функція — забезпечити належний контроль за дослідженням, захищаючи, в першу чергу, інтереси пацієнта [8, 12, 13]. Від ефективної взаємодії монітора і дослідника, вміння монітора допомогти грамотно організувати і управляти процесом проведення випробування значною мірою залежить успіх КД [5, 7].

К.П.Бездітко — асистент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

А.В.Оніщенко — асистент кафедри внутрішніх хвороб, загальної практики та сімейної медицини Донецького національного медичного університету

Мета роботи — визначення ключових моментів взаємодії дослідника і монітора для підвищення якості проведення КД в Україні.

Матеріали та методи

Виконано ретроспективний аналіз організації і проведення КД в Україні в період 2005-2010 рр.

Результати та їх обговорення

Результати проведеного аналізу дозволили виділити в процесі взаємодії монітора і дослідника при КД наступні ключові етапи: попередній оцінювальний візит (вибір клінічної бази), ініціація клінічної бази, рутинний моніторинг та закриття дослідження.

Правильний вибір клінічної бази — запорука успішного проведення дослідження. Основні аспекти взаємодії монітора і дослідника на етапі вибору клінічної бази представлені на рис. 1.

Монітору необхідно адекватно оцінити можливість лікувальної установи. Для об'єктивної оцінки слід не тільки спиратися на власний досвід, але й використовувати якомога більше джерел інформації: заповнені опитувальники, дані, отримані під час особистої бесіди з керівником і співробітниками потенційної бази КД, відгуки колег. До проведення візиту слід добре підготуватися: глибоко вникнути в клініко-фармакологічні особливості досліджуваного лікарського препарату (ЛП) і клінічні аспекти захворювання, при якому даний ЛП буде застосовуватися. Необхідно розробити список конкретних питань і обов'язково заздалегідь ознайомити з ними керівника і співдослідників. У цьому випадку для них не буде несподіваним бажання монітора оглянути відділення, маніпуляційну, локальну лабораторію, архів, місце роботи монітора та ін. Слід також реально оцінити бажання і можливість працювати (з урахуванням вже наявного робочого навантаження) як головного дослідника, так і лікарів (а також медичних сестер, лаборантів), яких передбачається залучи-



Рис. 1. Схема взаємовідносин монітора та дослідника на етапі вибору клінічної бази

ти до КД. Монітор повинен бути готовий не тільки ставити, але й відповідати на будь-які питання дослідника, навіть на “слизькі” (наприклад, про заплановану фінансову винагороду).

Якою б привабливою не здалася монітору на першому візиті майбутня база КД (досвідчений РІ і співдослідники, велика кількість пацієнтів з досліджуваною патологією, потужні можливості для лабораторно-інструментального обстеження) при негативній реакції потенційних дослідників не варто “нав'язуватися”.

Перед початком КД завжди розглядається і порівнюється декілька клінічних центрів. На цьому етапі ніхто не може гарантувати, що для дослідження буде обрано саме цей конкретний центр. Тому і монітору, і потенційним дослідникам слід бути терплячими та поблажливими до численних телефонних дзвінків (контактам електронною поштою) з багаторазовими проханнями уточнити ті чи інші моменти щодо можливості проведення дослідження Х. Досліднику на цьому етапі необхідно об'єктивно оцінити свої можливості для проведення КД. Одного бажання працювати (а тим більше працювати виключно заради додаткового заробітку) для цього виду медичної діяльності замало. Слід підкреслити, що чес-

ність, відкритість і конкретика у взаєминах монітора і дослідника на даному етапі є фундаментом майбутньої успішної роботи [11, 15].

Ініціація клінічного центру проводиться після підписання всіх необхідних для проведення КД документів. Щоб уникнути затримки з оформленням монітор повинен чітко дати зрозуміти досліднику, до якого саме терміну повинні бути готові і підписані всі документи. Бажано повідомити про цей термін у письмовій формі (наприклад, при відправленні документів кур'єром в конверт з документами вкласти супровідний лист з чіткою інструкцією і терміном їх заповнення або аналогічний лист надіслати електронною поштою одночасно з кур'єрською). Затримка строків оформлення документів одна з найбільш частих проблем моніторингового візиту ініціації [3, 5, 15].

Ще одним важливим моментом є підписання контрактів. Бувають випадки, коли в силу якихось причин до часу ініціації центру контракти не готові, а провідний дослідник, користуючись своїм авторитетом, переконує монітора ініціювати центр, а контракти підписати “заднім числом”. Така ситуація є категорично неприйнятною.

Основним моментом візиту ініціації є обговорення і уточнення

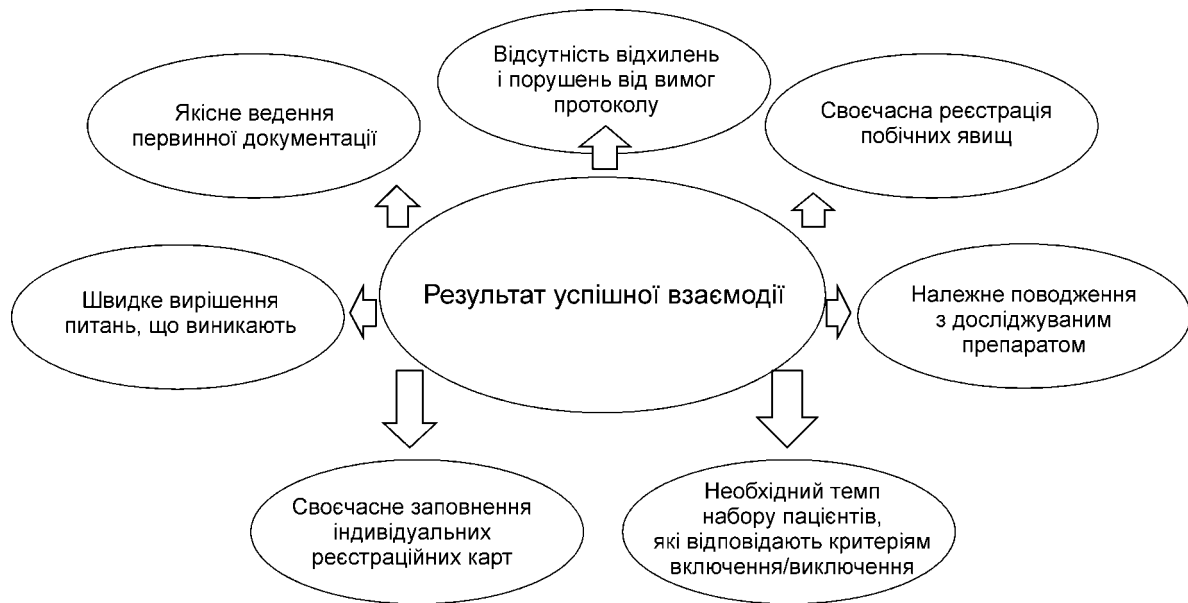


Рис. 2. Кінцевий результат успішної взаємодії монітора з дослідником

всіх неясних моментів Протоколу КД. У вітчизняній практиці досить поширеною є ситуація, коли співдослідникам “все абсолютно ясно”, а потім, вже безпосередньо під час КД виникає безліч питань і як наслідок велика кількість упущень і відхилень від протоколу КД. Особливу увагу на візиті ініціації слід приділяти умовам зберігання, процедурі приготування і призначення препарату, режиму його дозування. Монітор повинен забезпечити наявність досліджуваного препарату в достатній кількості і перевірити термін його придатності. В ході даного візиту доцільно ще раз обговорити і уточнити критерії ефективності досліджуваного ЛП.

Однією з найбільш поширених проблем на ініціувальному візиті є відсутність одного або декількох членів дослідницької команди, незважаючи на попереднє погодження термінів візиту. У цій ситуації слід з'ясувати значущість члена команди (його роль у дослідженні), сповістити керівника КД, а в подальшому внести відомості про дату фактичної ініціації цього члена дослідницької команди. Можлива ініціація відсутнього в телефонному режимі, але з обов'язковою фіксацією цього факту. Даний учасник КД повинен підписати журнал розподілу обов'язків (signature sheet and dele-

gation of duties log), як тільки з'явиться на робочому місці.

Етап рутинного моніторингу найтриваліший. У деяких КД він може тривати кілька років. Як правило, активність дослідників у ході КД суттєво знижується (за винятком періодів “очікування виплати”, проміжного моніторингу, аудиту), а основне завдання монітора — постійно підтримувати її на високому рівні. Успіхом взаємодії на даному етапі слід вважати високу якість ведення первинної документації. Нерідко зустрічається ситуація, коли на черговому візиті монітор з'ясує, що CRF і IPAL не заповнені. Дослідник при цьому стверджує, що був дуже зайнятий і починає заповнювати необхідні документи безпосередньо в присутності монітора. Найрозумніше в такій ситуації — перервати моніторинговий візит. Монітору не слід боятися зіпсувати так звані “хороші відносини” з дослідником. Чим більш суворим та непохитним він буде на перших візитах, тим ліпше надалі буде йти робота, тим простіше буде процедура закриття КД, а головне — краще будуть захищені інтереси пацієнта.

Закриття дослідження. На стадії закриття центру КД часто наріжним каменем між дослідником і спонсором стають фінансові виплати. У стислі терміни спон-

сор хоче отримати від дослідницького центру всі належні документи відповідно до стандартних операційних процедур (СОПів) спонсора, а дослідник від спонсора — фінальну оплату. Монітор не має прямого впливу на працівників бухгалтерії, але його активна позиція та чітка взаємодія з проектним менеджером і фінансовим відділом компанії-спонсора (або контрактної дослідницької організації) дозволяє мінімізувати термін затримки на всіх етапах процесу виплати.

Етап активності після завершення КД (Post close-out) — це досить-таки делікатний етап взаємодії дослідника і монітора, тому що на даному етапі найчастіше всі виплати вже завершені, але при цьому ще залишилися деякі зобов'язання дослідника перед спонсором. На цьому етапі монітору необхідно пояснити досліднику, що його готовність співпрацювати зі спонсором зараз і виконати всі свої зобов'язання буде впливати на бажання спонсора співпрацювати з ним при проведенні майбутніх досліджень.

Кінцевий результат успішної взаємодії монітора з дослідником можна представити таким чином (рис. 2).

Таким чином, на кожному етапі дослідження є певні ключові моменти, які потребують особливої уваги, проте на всіх етапах необхідне чітке і неухильне вико-

нання своїх обов'язків як дослідником, так і монітором. Побудова відносин взаємної поваги між дослідником і монітором, а також чіткого розуміння і неухильного виконання кожним своїх обов'язків — запорука успішного проведення клінічного дослідження в центрі.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.К.Ефимцевой, Ю.Б.Белоусова, В.Н.Коваленко. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: МОРИОН, 2006. — 456 с.*
2. *Мальцев В.И. //Еженедельник Аптека. — 2002. — №342 (21). — С. 23-27.*
3. *Мелихов О.Г. //Качественная клиническая практика. — 2004. — №2. — С. 19-21.*
4. *Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. — К.: Авіценна, 2001. — 724 с.*
5. *Фирсов И.С., Мохов О.И. //Качественная клиническая практика. — 2002. — №2. — С. 12-17.*
6. *Babic D., Kucerova I. //Applied Clinical Trials. — 2002. — №3. — P. 56-58.*
7. *Chow S.C., Liu J.P. Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies. — Wiley-IEEE, 2004. — 729 p.*
8. *Farrell B., Kenyon S., Shakur H. //Trials. — 2010. — №11. — P. 78.*
9. *Petrou S., Gray A. //BMJ. — 2011. — №3. — P. 342-344.*
10. *Platonov P. //Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 41, №7. — P. 277-280.*
11. *Pocock S.J. //Clin. Trials. — 2006. — №3. — P. 513-521.*
12. *Psaty B.M., Rennie D. //JAMA. — 2006. — Vol. 295 (23). — P. 2787-2790.*
13. *Rendell J.M., Merritt R.D., Geddes J.R. //Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — Vol. 18, №2. — MR000021.*
14. *Varshavsky S. //Applied Clinical Trials. — 2002. — №3. — P. 74-80.*
15. *Williams G. //Clin. Trials. — 2006. — №3. — P. 530-537.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 752-03-47.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 27.09.2011 р.