

## АСПЕКТЫ ИНФОРМИРОВАНИЯ И ПОЛУЧЕНИЯ СОГЛАСИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

И. И. Синицина ✉, Н. М. Ненашева, М. Ю. Передельская, Д. Н. Сосин

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

В клинических исследованиях, проводимых в группах пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой, а также у пациентов психиатрического профиля при получении добровольного информированного согласия необходимо помнить не только о правах и этических нормах, но и о том, что в данной процедуре принимают участие люди, находящиеся в крайне уязвимом состоянии в связи со спецификой каждого из заболеваний. В процессе получения информированного согласия у таких пациентов необходимо учитывать характерные для них изменения психологического статуса и принимать во внимание приоритетные проблемы каждого пациента. В этой статье рассмотрены аспекты получения информированного согласия у пациентов с заболеваниями респираторного тракта на примере бронхиальной астмы и ХОБЛ и у пациентов, находящихся под наблюдением врача психиатра. Каждая из категорий пациентов помимо общих рекомендаций имеет свои особенности, знания которых помогут в улучшении коммуникации между врачом-исследователем и пациентом.

**Ключевые слова:** клиническое исследование, информированное согласие, уязвимые группы, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, шизофрения, депрессия

**Вклад авторов:** Синицина И. И. — подготовка рукописи для публикации, анализ литературы, редактирование, написание вступления, аннотации и раздела «Уязвимые категории»; Ненашева Н. М. — подготовка рукописи для публикации, анализ литературы по разделу «Специфика получения информированного согласия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких»; Передельская М. Ю. — подготовка рукописи для публикации, анализ литературы по разделу «Специфика получения информированного согласия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких»; Сосин Д. Н. — подготовка рукописи для публикации, анализ литературы по разделу «Специфика получения информированного согласия у пациентов психиатрического профиля».

✉ **Для корреспонденции:** Ирина Ивановна Синицина  
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия; sinitsina-irina@mail.ru

**Статья поступила:** 22.01.2022 **Статья принята к печати:** 25.02.2022 **Опубликована онлайн:** 30.03.2022

**DOI:** 10.24075/medet.2022.042

## ASPECTS OF INFORMING AND OBTAINING CONSENT WHILE CONDUCTING TRIALS IN PULMONOLOGY AND PSYCHIATRY

Sinitsina I I ✉, Nenasheva NM, Peredelskaya MYu, Sosin DN

Russian Medical Academy of Continuous Professional Training, Moscow, Russia

While obtaining voluntary informed consent from patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma and patients presenting with psychiatric symptomatology who participate in clinical trials, it is necessary to remember not only about the rights and ethical standards, but also about an extremely vulnerable position of the participants due to their disease specificity. Changes in the mental status of the patients and principal problems of every patient need to be considered. In this article, the aspects of obtaining informed consent from patients with respiratory diseases such as bronchial asthma and COPD and those under psychiatric supervision are reviewed. Apart from general recommendations, every category of patients has its own specific features. Being aware of them will improve doctor-patient communication.

**Key words:** clinical trial, informed consent, vulnerable groups, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, schizophrenia, depression

**Author contribution:** Sinitsina I I — preparing a manuscript for publication, literature analysis, editing, writing an introduction, abstract and 'Vulnerable participants or patients' section; Nenasheva NM — preparing a manuscript for publication, analysis of literature for 'Specific nature of obtaining informed consent from patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease' section; Peredelskaya MYu — preparing a manuscript for publication, analysis of literature for 'Specific nature of obtaining informed consent from patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease' section; Sosin DN — preparing a manuscript for publication, analysis of literature for 'Specific nature of obtaining informed consent from psychiatric patients' section.

✉ **Correspondence should be addressed:** Irina I. Sinitsina  
ul. Barrikadnaya, 2/1, str. 1, Moscow, 125993, Russia; sinitsina-irina@mail.ru

**Received:** 22.01.2022 **Accepted:** 25.02.2022 **Published online:** 30.03.2022

**DOI:** 10.24075/medet.2022.042

Одним из важных элементов системы, гарантирующей этичность медицинских экспериментов и соблюдение прав участников, является добровольное информированное согласие (ДИС) [1,2], которое должен свободно и без принуждения дать каждый участник клинического исследования (КИ). Это может быть пациент или здоровый доброволец, который в ходе исследования получает препарат или находится в контрольной группе [2–4].

В соответствии с международными гармонизированными правилами клинических исследований (ICHGCP) ДИС —

это процесс, позволяющий пациенту подтвердить свое согласие на участие в клиническом исследовании после получения полной информации обо всех его аспектах. Фактом согласия является подписанная пациентом форма ДИС, с которой он ознакомился [5].

Процедура получения ДИС пациента при проведении клинического исследования обязательна. Получение такого согласия является ключевым компонентом любого биомедицинского исследования с целью соблюдения прав участников и этических норм. При получении и оформлении

ДИС исследователь должен соблюдать нормативные требования, придерживаться правил и этических принципов, указанных в Хельсинкской декларации ВМА.

Процесс получения согласия является довольно обременительным и трудоемким как для исследователей, так и для участников исследования [3]. Врачи-исследователи должны включать пациентов в исследование только после того, как донесли до них права участника исследования, изучаемый научный вопрос, методологию исследования, информацию о лекарственном средстве, курсе лечения, потенциальный риск и пользу, а также информацию о возможном альтернативном лечении и потенциальных неудобствах, связанных с процедурами исследования [4]. Исследователи должны всегда прилагать значительные усилия для документирования этого процесса и получения ДИС в письменной форме.

При работе с пациентом необходимо помнить, что человек находится в уязвимом состоянии в связи с наличием у него болезни, представление о которой в свою очередь отражается на внутренней картине болезни, субъективной для каждого пациента и диагноза.

#### УЯЗВИМЫЕ КАТЕГОРИИ УЧАСТНИКОВ ИЛИ ПАЦИЕНТОВ

К уязвимой категории участников относятся лица или группы лиц, которые самостоятельно не могут дать свое согласие или отказаться от участия в исследовании, а также лица, которые желают принять участие в исследовании в ожидании тех или иных преимуществ [1, 2]. К данной категории участников относятся лица, страдающие тяжелыми, неизлечимыми заболеваниями, а также субъекты, находящиеся в домах престарелых, пациенты с неотложными состояниями, несовершеннолетние и лица, находящиеся под опекой или попечительством, неспособные осознанно дать согласие на участие в клинических испытаниях. К уязвимой категории относятся пациенты с психическими расстройствами либо те лица, на которых может быть оказано давление при получении согласия на участие в исследовании. Также к уязвимым субъектам относятся нищие и безработные, представители национальных меньшинств, бездомные, кочевники и беженцы. К ним также относятся лица, которые, возможно, хотя бы добровольно присоединиться к клиническим испытаниям под влиянием чрезмерных ожиданий от такого участия [1, 2, 6].

#### СПЕЦИФИКА ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

В отдельную уязвимую категорию попадают пациенты с заболеваниями органов дыхания.

Акт дыхания является основополагающим в жизнедеятельности человеческого организма, без него смерть наступает в течение нескольких минут. Пациенты, страдающие бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), значительно отличаются от остальных категорий больных. Их участие в клинических исследованиях и процедура получения информированного согласия имеют некоторые специфические особенности.

Известно, что хроническое респираторное заболевание отражается на психологическом статусе субъекта. В первую очередь речь идет о пациентах с

бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [6–8].

Люди, которые живут с хроническим легочным заболеванием, в разной степени, но постоянно испытывают бремя, связанное с одышкой. И это бремя отражается на их физической и социальной активности, которая чаще всего падает. Появляется плохое восприятие будущего и ощущение безнадежности. По мере прогрессирования респираторного заболевания влияние одышки может быть все более разрушительным, инвалидизирующим и пугающим, что приводит к значительному уровню депрессии и тревоги [4]. В свою очередь страх и тревога могут привести к усилению одышки, появлению симптомов гипервентиляции и панических атак, вызывая возникновение порочного круга и дистресса [7, 12].

В проведении клинических исследований важны совместная работа, как врачей-исследователей, так и пациентов, их вовлеченность и готовность участвовать, давать обратную связь о получаемом лечении, эффекте от терапии, появлении побочных симптомов и нежелательных явлений, а также обо всех изменениях, происходящих у пациентов. Именно на этапе получения информированного согласия можно заложить основу для успешного проведения самого клинического испытания.

Как показывают наблюдения, знание и информированность пациентов о своем заболевании являются крайне скудными [9]. В период обострения заболевания при ХОБЛ пациенты, как правило, занимают пассивную позицию и ждут помощи от медиков для облегчения симптомов [10]. В этой ситуации на врача-исследователя возлагается дополнительная обязанность расширить осведомленность пациента о механизме протекающих в организме патологических процессов и существующих возможностях для контроля заболевания с целью повышения персональной ответственности пациента.

Получение информированного согласия — это первое, с чего начинается клиническое исследование. Важным является установление качественной коммуникации с пациентом. Хорошие отношения с врачом повышают приверженность пациента к лечению [11]. В исследовании MIRROR было продемонстрировано, что пациенты с ХОБЛ зачастую неоткровенны со своим лечащим врачом и медицинским персоналом, а врачи могут об этом не догадываться и недооценивать этот факт. Кроме того, выделение наиболее важных симптомов заболевания у пациентов и врачей разное. Так, врачи больше обращают внимание на одышку, в то время как пациентам важнее чувство усталости или хрипы в груди [7]. При работе с такими пациентами необходимо помнить об их несколько угнетенном состоянии, повышенной тревожности.

Информированное согласие в большинстве клинических исследований представляет собой объемный документ, изобилующий множеством специфических терминов, которые могут стать пугающими для пациентов. При установлении правильного диалога с пациентом процесс разъяснения сути клинического исследования, основных принципов и процесса лечения является важным и необходимым звеном в общении с пациентом.

В обязательном порядке необходимо объяснить пациенту дизайн исследования, частоту визитов и те временные и транспортные неудобства, которые потенциально могут быть с этим связаны. Пациенты должны понимать, что их время, занятость и дела так же важны и приоритетны, как и клиническое исследование.

Особенностью диалога с пациентом с ХОБЛ при получении ДИС является длительность беседы. Пациенты склонны «застревать» иногда несколько раз на причинах своего заболевания, удивляться его появлению. Необходимо терпение, эмпатия со стороны врача-исследователя.

Несмотря на то, что в реальной жизни болезнь пациентов с ХОБЛ и БА называют одним словом «астма» и иногда путают эти два респираторных заболевания, пациенты в значительной степени отличаются друг от друга не только по механизмам развития патологического процесса, но и по психологическим особенностям. Как следствие, врачу-исследователю необходимо помнить об этих особенностях при построении беседы с пациентом.

В ряде исследований были обнаружены сильные и последовательные связи между астмой и тревожными расстройствами, в частности, панические расстройства, панические атаки, генерализованные тревожные расстройства, фобии [13]. Так, по данным Feldman, до 45,0% пациентов с астмой имеют различные психиатрические диагнозы [14], а среди тех пациентов с астмой, кто обращался за неотложной помощью в связи с обострением основного заболевания, 63,0% демонстрировали признаки тревожного расстройства [15]. Это вероятнее всего связано с пугающим характером симптомов астмы и их внезапностью.

При взятии ДИС у пациентов с бронхиальной астмой необходимо в обязательном порядке уточнить, какую терапию, в первую очередь экстренную, они могут использовать, и акцентировать их внимание на отсутствие ограничений при обращении за медицинской помощью на период участия в клиническом исследовании. Пациент должен быть уверен, что при появлении симптомов астмы он может получить любой вид медицинской помощи. При работе врача-исследователя важными являются установление диалога с таким пациентом и в обязательном порядке информирование пациента о возможности обратной связи с врачом.

Особенностью получения информированного согласия в рамках клинических исследований у пациентов с респираторными заболеваниями является то, что зачастую пациенты не хотят читать длинный и многостраничный документ. Задача врача-исследователя сделать это вместе с пациентом и акцентировать его внимание на всех особенностях конкретного исследования, терпеливо разъясняя все специфические термины и сложные для понимания моменты.

В целом нужно помнить о том, что большинство потенциальных добровольцев, из тех, кто пришел в клинику, уже приняли решение об участии в клиническом исследовании до получения информированного согласия [16]. В практическом смысле это значит, что процесс подписания информированного согласия начинается до того, как возможные участники получат сам документ в руки. Именно момент предварительного информирования добровольцев, по сути, и является первым шагом в получении информированного согласия [17].

Большую часть клинических исследований последних лет в лечении респираторных заболеваний занимают исследования новых биологических молекул. Эти препараты являются новыми для пациентов, как и термины «биологическая терапия», «таргетная терапия», а также «моноклональные антитела». Много вопросов при подписании информированного согласия возникает именно в этой части. Пациентам необходим «перевод»

на простой немедицинский язык всех сложных и пугающих терминов. Пациентов интересует влияние этих препаратов на иммунитет, в первую очередь на «снижение иммунитета». Биологические молекулы, используемые в респираторной медицине, направлены на основные медиаторы воспаления, продуцируемые в патогенезе заболеваний, и подавляют их действие. При получении разъяснений механизма действия препарата пациент стремится понять, как именно изменится его общий иммунный ответ и изменится ли он вообще. Какие возможные риски возникают при подавлении активности той или иной молекулы. Пугающим термином в этой связи иногда становится понятие «моноклональное антитело». Для врача-исследователя этот термин отражает только способ получения молекулы препарата, и врач произносит его, даже не акцентируя внимания. Однако же пациент слышит новый термин и может интерпретировать его по-своему (а вдруг именно его собираются клонировать?), в связи с этим пояснение обязательно. Во время беседы необходимо оценивать реакцию пациента на каждый научный термин и переводить его на доступный пациенту язык.

Влияние биологической терапии на геном и репродуктивную способность — еще один вопрос, который лучше озвучить на этапе обсуждения информированного согласия. Привести примеры использования уже имеющихся биологических молекул и рассказать об опыте безопасного применения у беременных и кормящих женщин, если таковой имеется, или в детской популяции. Полезными могут быть примеры успешного и длительного применения биологических препаратов в других областях медицины (ревматологии и онкологии).

Многие пациенты с ХОБЛ и БА, особенно при их тяжелом течении, имеют признаки энцефалопатии, проявления которой усиливаются по мере увеличения тяжести болезни [18]. Большинство исследований показали, что пациенты с ХОБЛ имеют значительные когнитивные нарушения в целом либо в таких областях, как восприятие, память и двигательные функции [19]. Хроническая гипоксемия, характерная для тяжелых респираторных заболеваний, является одним из важнейших ключевых механизмов, которые могут негативно влиять на нейропсихологические и когнитивные показатели [20, 21]. При взятии информированного согласия у таких пациентов порой приходится повторять информацию по несколько раз и/или в разных формулировках.

#### СПЕЦИФИКА ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Еще одной группой пациентов, требующих особого внимания при взятии согласия на участие в исследовании, являются пациенты психиатрического профиля. Нарушения различных функций, к которым приводят психические расстройства, ставят большое количество вопросов о возможности взятия осознанного согласия у пациентов с психическими нарушениями. Необходимо отметить, что далеко не всегда юридическое понятие «недееспособность» коррелирует с термином «недееспособность» относительно способности принятия решений. Так, пациенты, дееспособные юридически, в определенные периоды времени могут становиться недееспособными в оценке рисков и преимуществ и принятии осознанного решения, и наоборот. Основная сложность для исследователя

заключается в правильном определении способности пациента к принятию осознанного решения.

На сегодняшний день накоплено сравнительно небольшое количество данных, которые могут выступать ориентиром в этом вопросе. В связи с этим исследователи вынуждены принимать решения на основании личного опыта.

В результате проведенных исследований было показано, что пациенты с шизофренией имеют более выраженные нарушения способности к принятию решений по сравнению с пациентами с депрессией, а также общей популяцией [21, 22]. Однако среди пациентов с шизофренией существуют такие, способность к принятию решения которых не отличается от людей без психических расстройств. Еще в 2000 г. были опубликованы результаты исследования [23], в котором авторы, сравнив способность к принятию решения пациентов с шизофренией, шизоаффективным расстройством, а также здоровых добровольцев, показали, что у пациентов с шизофренией способность к принятию решения хуже, однако они имеют более широкий разброс среди группы. Подобные результаты были неоднократно реплицированы [24–26].

Несмотря на то, что много усилий было потрачено на поиск психопатологических коррелятов способности принятия решения, было показано, что самым сильным предиктором такой способности является нейропсихологическое функционирование [27–29]. Определенно существует взаимосвязь между когнитивной выраженностью позитивных и негативных симптомов шизофрении, однако именно уровень функционирования конкретного пациента главным образом влияет на осознанность решения. Вышеописанное говорит о том, что возможно взятие осознанного информированного согласия у пациента, находящегося в состоянии психоза.

Но как правильно определить пациента, способного дать осознанное согласие на участие в исследовании? В международной практике существуют несколько специализированных инструментов, которые позволяют оценить способность пациента давать осознанное согласие на участие в исследовании. Одним из основных таких инструментов является полуструктурированное интервью MacCATCR (MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research). Данное интервью занимает примерно 15–20 минут и позволяет оценить способность пациента к принятию решений.

Кроме того, существуют несколько укороченных версий подобных интервью: Brief Assessment for Consent

Clinical Research (BACO) [30] и Evaluation to Sign Consent (ESC) [31]. Однако стоит отметить, что все вышеописанные опросники не переведены и не валидизированы на русском языке.

С их помощью мы можем выделить группу риска пациентов, у которых способность к принятию решения снижена. Однако в таком случае перед нами возникает вопрос, что делать с такими пациентами. Невключение в исследование подобных пациентов также нарушает их права, так как лишает их потенциальной выгоды.

Как мы писали раньше, в этом вопросе исследователи вынуждены опираться на собственный опыт и мнение.

Исследователями, участвующими в проведении большого проекта CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness) эта проблема была решена при помощи введения так называемого «помощника испытуемого» [32]. Это лицо, которое осуществляет надзор за способностью пациента давать осознанное согласие на участие в проекте. Помимо оценки этой способности при включении в исследование такой помощник осуществляет надзор за пациентом на протяжении всего проекта и при изменении статуса может инициировать его исключение из исследования. Это важный факт, учитывающий хронический характер психических расстройств и длительность приема терапии, а многие исследования проводятся длительно, поэтому способность пациента к решению может значительно измениться.

Некоторые авторы говорят о том, что проведение различных образовательных вмешательств в течение недели позволяет значительно повысить осознанность пациентов с психическими расстройствами [23–34]. В подобных исследованиях в качестве образовательных мероприятий использовались различные тематические презентации и/или компьютерные программы.

Как и в любой другой области медицинских исследований, невключение пациентов лишает их потенциальной выгоды. В то же время отсутствие осознанности пациентом возможного риска также ставит большой этический вопрос перед исследователями.

На сегодняшний день нет единого решения этой проблемы. Однако особое внимание исследователя к пациентам из группы повышенного риска, проведение различных образовательных мероприятий, понятных пациенту, а также привлечение третьих лиц, которые позволят осуществить независимый контроль со стороны, могут значительно облегчить данный вопрос.

## Литература

1. Лилеева Е. Г., Спешилова С. А., Синицина О. А., Демарина С. М. Этические аспекты исследований биоэквивалентности. Опыт работы клинического центра. *Медицинская этика*. 2020; (1): 43–49.
2. Мелихов О. Г. *Клинические исследования*. 2-е издание. 2007.
3. Nishimura A, Carey J, Erwin PJ, et al. Improving understanding in the research informed consent process: a systematic review of 54 interventions tested in randomized control trials. *BMC Med Ethics*. 2013;(28):14. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI.org/10.1186/1472-6939-14-28.
4. Малышева Е. А., Мохов О. И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств. *Качественная клиническая практика*. 2002; (1): 6–13.
5. *Надлежащая клиническая практика. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации*. 2006; 15–17.
6. Chetta A, Foresi A, Marangio E, Olivieri D. Psychological Implications of Respiratory Health and Disease. *Respiration*. 2005; (72): 210–215. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1159/000084056.
7. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther*. 1986; (24): 461–70.
8. Celli B, Blasi F, Gaga M, et al. Perception of symptoms and quality of life — comparison of patients' and physicians' views in the COPD MIRROR study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; (12): 2189–96.
9. Wong SS, Abdullah N, Abdullah A, Liew SM, Ching SM, Khoo EM, Jiwa M, Chia YC. Unmet needs of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a qualitative study on patients and doctors. *BMC FamPract*. 2014 Apr 16; (15): 67. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1186/1471-2296-15-67. PMID: 24739595; PMCID: PMC3996170.
10. Kvangarsnes M, Torheim H, Hole T, Öhlund LS. Narratives of breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. *J ClinNurs*. 2013; 22 (21–22): 3062–3070. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1111/jocn.12033.

11. Santus P, Radovanovic D, Pellegrino G, et al. Doctor-patient relationship: A resource to improve respiratory diseases management. *Eur J Intern Med.* 2012; (23): 442–6.
12. Lunn S, Dharmagunawardena R, Lander M, Sweeney J. It's hard to talk about breathlessness: a unique insight from respiratory trainees. *Clin Med (Lond).* 2019; 19 (4): 344–347. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI:10.7861/clinmedicine.19-4-344.
13. Oh H, Stickle A, Singh F, Koyanagi A. Self-reported asthma diagnosis and mental health: findings from the Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys. *Psychiatry Res.* 2019 Jan; (271): 721–5.
14. Feldman JM, Siddique MI, Morales E, Kaminski B, Lu SE, Lehrer PM. Psychiatric disorder and asthma outcomes among high-risk inner-city patients. *Psychosom Med.* 2005 Nov-Dec; 67(6): 989–96.
15. Bouchard A, Ouellet K, Bacon SL, Lavoie, KL. Psychiatric morbidity in COPD and asthma patients presenting to the emergency room for acute exacerbations. Paper presented at: 17th Annual Meeting of the International Society for Advancement of Respiratory Psychophysiology. New York City, NY. 2010 September 25–27.
16. Fisher JA. *Pharmaceutical Paternalism and the Privatization of Clinical Trials.* [dissertation]. Troy, NY: Rensselaer Polytechnic Institute, 2005.
17. Fisher JA. "Ready-to-Recruit" or "Ready-to-Consent" Populations?: Informed Consent and the Limits of Subject Autonomy. *Qualnq.* 2007 Sep; 13(6):875–894. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1177/1077800407304460. PMID: 21359125; PMCID: PMC3044324.
18. Lima OM, Oliveira-Souza R, Santos Oda R, Moraes PA, Sá LF, Nascimento OJ. Subclinical encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; (65):1154–1157. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI.org/10.1590/S0004-282X2007000700012.
19. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD *European Respiratory Journal.* 2010; 35 (4): 913–22. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1183/09031936.00125109.
20. Li J, Huang Y, Fei GH. The Evaluation of Cognitive Impairment and Relevant Factors in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration.* 2013; (85): 98–105. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1159/000342970.
21. Tam NT, et al. Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization.* 2015; (93): 186–198.
22. Paul S Appelbaum. Decisional Capacity of Patients with Schizophrenia to Consent to Research: Taking Stock. *Schizophr Bull.* 2006 Jan; 32 (1): 22–25. Published online 2005 Sep 21. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1093/schbul/sbi063; PMCID: PMC2632185; PMID:16177275.
23. Carpenter WT, Gold JM, Lahti AC, et al. Decisional capacity for informed consent in schizophrenia research. *Arch Gen Psychiatr.* 2000; 57: 533–538.
24. Dilip V Jeste, Colin A Depp, Barton W Palmer. Magnitude of Impairment in Decisional Capacity in People With Schizophrenia Compared to Normal Subjects: An Overview. *Schizophr Bull.* 2006 Jan; 32 (1): 121–128. Published online 2005 Sep 28. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1093/schbul/sbj001; PMC2632179.
25. Dunn LB. Capacity to consent to research in schizophrenia: the expanding evidence base. *BehavSci Law.* 2006; 24(4): 431–45. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1002/bsl.698.PMID:16883608.
26. Palmer BW. Informed consent for schizophrenia research: what is an investigator (or IRB) to do *BehavSci Law.* 2006; 24 (4): 447–52. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1002/bsl.695. PMID:16883620.
27. Kovnick JA, Appelbaum PS, Hoge SK, Leadbetter RA. Competence to consent to research among long-stay in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2003 Sep; 54 (9): 1247–52. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1176/appi.ps.54.9.1247.
28. Moser DJ, Schultz SK, Arndt S, et al. Capacity to Provide Informed Consent for Participation in Schizophrenia and HIV Research. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 1201–7.
29. Palmer BW, Dunn LB, Appelbaum PS, et al. Assessment of capacity to consent to research among older persons with schizophrenia, Alzheimer disease, or diabetes mellitus: comparison of a 3-item questionnaire with a comprehensive standardized capacity instrument. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Jul; 62 (7): 726–33. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1001/archpsyc.62.7.726.
30. Parmigiani G, Mandarelli G, Dacquino C, et al. Decisional Capacity to Consent to Clinical Research Involving Placebo in Psychiatric Patients. *J Forensic Sci.* 2016 Mar; 61 (2): 388–393. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1111/1556-4029.13000.Epub 2015 Dec 22.PMID:27404612.
31. DeRenzo EG, Conley RR, Love R. Assessment of capacity to give consent to research participation: state-of-the-art and beyond. *the Care Law Policy.* 1998; 1(1): 66–87. PMID:15573430.
32. Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP. What CATIE Found: Results From the Schizophrenia Trial. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1176/ps.2008.59.5.500. PMID:18451005.
33. Wirshing DA, Sergi MJ, Mintz J. A videotape intervention to enhance the informed consent process for medical and psychiatric treatment research. *Am J Psychiatry.* 2005 Jan; 162 (1): 186–8. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1176/appi.ajp.162.1.186. PMID:15625221.
34. Dunn LB, Lindamer LA, Palmer BW, et al. Enhancing comprehension of consent for research in older patients with psychosis: a randomized study of a novel consent procedure. *Am J Psychiatry.* 2001 Nov; 158(11): 1911–3. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: DOI: 10.1176/appi.ajp.158.11.1911; PMID:11691700.
35. Lileeva EG, Speshilova SA, Sinitsina OA, Demarina SM. Ethical aspect of bioequivalence studies. *Clinical experience. Medical ethics.* 2020; (1): 43–49.

## References

1. Lileeva EG, Speshilova SA, Sinitsina OA, Demarina SM. Eticsheskie aspekty issledovanij bioekvivalentnosti. *Opyt raboty klinicheskogo centra. Medicinskaya etika.* 2020; (1): 43–49.
2. Melihov OG. *Klinicheskie issledovaniya. 2-e izdanie.* 2007. Russian.
3. Nishimura A, Carey J, Erwin PJ, et al. Improving understanding in the research informed consent process: a systematic review of 54 interventions tested in randomized control trials. *BMC Med Ethics.* 2013; (28): 14. Available from URL: <https://doi.org/10.1186/1472-6939-14-28>.
4. Malysheva EA, Mokhov OI. Informed consent in clinical drug trials. *Quality clinical practice.* 2002; (1): 6–13. Russian.
5. Good clinical practice. Declaration of Helsinki by the World Medical Association. 2006; 15. Russian.
6. Chetta A, Foresi A, Marangio E, Olivieri D. Psychological Implications of Respiratory Health and Disease. *Respiration.* 2005; (72): 210–215. Available from URL: DOI: 10.1159/000084056.
7. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther.* 1986; (24): 461–70.
8. Celli B, Blasi F, Gaga M, et al. Perception of symptoms and quality of life — comparison of patients' and physicians' views in the COPD MIRROR study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; (12): 2189–96.
9. Wong SS, Abdullah N, Abdullah A, Liew SM, Ching SM, Khoo EM, Jiwa M, Chia YC. Unmet needs of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a qualitative study on patients and doctors. *BMC FamPract.* 2014 Apr 16; (15): 67. Available from URL: DOI: 10.1186/1471-2296-15-67. PMID: 24739595; PMCID: PMC3996170.

10. Kvangarsnes M, Torheim H, Hole T, Öhlund LS. Narratives of breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Nurs*. 2013; 22 (21–22): 3062–3070. Available from URL: DOI:10.1111/jocn.12033.
11. Santus P, Radovanovic D, Pellegrino G, et al. Doctor-patient relationship: A resource to improve respiratory diseases management. *Eur J Intern Med*. 2012; (23): 442–6.
12. Lunn S, Dharmagunawardena R, Lander M, Sweeney J. It's hard to talk about breathlessness: a unique insight from respiratory trainees. *Clin Med (Lond)*. 2019; 19 (4): 344–347. Available from URL: DOI:10.7861/clinmedicine.19–4–344.
13. Oh H, Stickley A, Singh F, Koyanagi A. Self-reported asthma diagnosis and mental health: findings from the Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys. *Psychiatry Res*. 2019 Jan; (271): 721–5.
14. Feldman JM, Siddique MI, Morales E, Kaminski B, Lu SE, Lehrer PM. Psychiatric disorder and asthma outcomes among high-risk inner-city patients. *Psychosom Med*. 2005 Nov-Dec; 67 (6): 989–96.
15. Bouchard A, Ouellet K, Bacon SL, Lavoie KL. Psychiatric morbidity in COPD and asthma patients presenting to the emergency room for acute exacerbations. Paper presented at: 17th Annual Meeting of the International Society for Advancement of Respiratory Psychophysiology. New York City, NY. 2010 September 25–27.
16. Fisher JA. *Pharmaceutical Paternalism and the Privatization of Clinical Trials*. [dissertation]. Troy, NY: Rensselaer Polytechnic Institute, 2005.
17. Fisher JA. "Ready-to-Recruit" or "Ready-to-Consent" Populations: Informed Consent and the Limits of Subject Autonomy. *Qual Inq*. 2007 Sep; 13 (6): 875–894. Available from URL: DOI: 10.1177/1077800407304460. PMID: 21359125; PMCID: PMC3044324.
18. Lima OM, Oliveira-Souza R, Santos Oda R, Moraes PA, Sá LF, Nascimento OJ. Subclinical encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; (65): 1154–1157. Available from URL: https://DOI.org/10.1590/S0004–282X2007000700012.
19. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *European Respiratory Journal*. 2010; 35 (4): 913–22. Available from URL: DOI: 10.1183/09031936.00125109.
20. Li J, Huang Y, Fei GH. The Evaluation of Cognitive Impairment and Relevant Factors in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2013; (85): 98–105. Available from URL: DOI: 10.1159/000342970.
21. Tam NT, et al. Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2015; (93): 186–198.
22. Paul S Appelbaum. Decisional Capacity of Patients with Schizophrenia to Consent to Research: Taking Stock. *Schizophr Bull*. 2006 Jan; 32 (1): 22–25. Published online 2005 Sep 21. Available from URL: 10.1093/schbul/sbi063; PMCID: PMC2632185; PMID:16177275.
23. Carpenter WT, Gold JM, Lahti AC, et al. Decisional capacity for informed consent in schizophrenia research. *Arch Gen Psychiat*. 2000; 57: 533–538.
24. Dilip V Jeste, Colin A Depp, Barton W Palmer. Magnitude of Impairment in Decisional Capacity in People With Schizophrenia Compared to Normal Subjects: An Overview. *Schizophr Bull*. 2006 Jan; 32 (1): 121–128. Published online 2005 Sep 28. Available from URL: DOI:10.1093/schbul/sbj001; PMC2632179.
25. Dunn LB. Capacity to consent to research in schizophrenia: the expanding evidence base. *Behav Sci Law*. 2006; 24 (4): 431–45. Available from URL: DOI: 10.1002/bsl.698.PMID:16883608.
26. Palmer BW. Informed consent for schizophrenia research: what is an investigator (or IRB) to do *Behav Sci Law*. 2006; 24 (4): 447–52. Available from URL: DOI: 10.1002/bsl.695. PMID:16883620.
27. Kovnick JA, Appelbaum PS, Hoge SK, Leadbetter RA. Competence to consent to research among long-stay in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2003 Sep; 54 (9): 1247–52. Available from URL: DOI: 10.1176/appi.ps.54.9.1247.
28. Moser DJ, Schultz SK, Arndt S, et al. Capacity to Provide Informed Consent for Participation in Schizophrenia and HIV Research. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 1201–7.
29. Palmer BW, Dunn LB, Appelbaum PS, et al. Assessment of capacity to consent to research among older persons with schizophrenia, Alzheimer disease, or diabetes mellitus: comparison of a 3-item questionnaire with a comprehensive standardized capacity instrument. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jul; 62 (7): 726–33. Available from URL: DOI: 10.1001/archpsyc.62.7.726.
30. Parmigiani G, Mandarelli G, Dacquino C, et al. Decisional Capacity to Consent to Clinical Research Involving Placebo in Psychiatric Patients. *J Forensic Sci*. 2016 Mar; 61 (2): 388–393. Available from URL: DOI: 10.1111/1556–4029.13000.Epub 2015 Dec 22.PMID:27404612.
31. De Renzo EG, Conley RR, Love R. Assessment of capacity to give consent to research participation: state-of-the-art and beyond. *the Care Law Policy*. 1998; 1 (1): 66–87. PMID:15573430.
32. Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP. What CATIE Found: Results From the Schizophrenia Trial. Available from URL: DOI:10.1176/ps.2008.59.5.500. PMID:18451005.
33. Wirshing DA, Sergi MJ, Mintz J. A videotape intervention to enhance the informed consent process for medical and psychiatric treatment research. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan; 162(1): 186–8. Available from URL: DOI: 10.1176/appi.ajp.162.1.186. PMID:15625221.
34. Dunn LB, Lindamer LA, Palmer BW, et al. Enhancing comprehension of consent for research in older patients with psychosis: a randomized study of a novel consent procedure. *Am J Psychiatry*. 2001 Nov; 158 (11): 1911–3. Available from URL: DOI: 10.1176/appi.ajp.158.11.1911; PMID:11691700
35. Lileeva EG, Speshilova SA, Sinitsina OA, Demarina SM. Ethical aspects of bioequivalence studies. Clinical experience. *Medical ethics*. 2020; (1): 43–49.