

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАННИХ ФАЗ ГЛАЗАМИ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

С. Б. Фитилёв, А. В. Возжаев, И. И. Шкребнева, Д. А. Ключев ✉, Л. Н. Саакова

Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

Клинические исследования ранних фаз являются важнейшим этапом разработки новых лекарственных препаратов. Основные субъекты таких исследований — здоровые добровольцы. Качество проведения и соответственно результаты исследований напрямую зависят от того, как и среди кого осуществляется отбор здоровых добровольцев, насколько добросовестно добровольцы соблюдают предъявляемые к ним требования. Сам процесс отбора здоровых добровольцев для участия в исследованиях ранних фаз может подвергаться влиянию ряда достаточно разнообразных факторов и проблем этического характера. Приобретение лучшего понимания ожиданий добровольцев, их потенциальных страхов, сдерживающих факторов и мотивов позволит обеспечить соблюдение соответствующих этических норм и, как следствие, качественное проведение исследований. В настоящей статье авторы попытались проанализировать отношение здоровых добровольцев к различным аспектам участия в клинических исследованиях, опираясь на собственный исследовательский опыт и данные доступной литературы. Материалами для анализа послужили проведенные опросы здоровых добровольцев, отдельные наблюдения и беседы исследователей с участниками. Основными переменными интереса являлись: социально-демографический портрет здорового добровольца, мотивация и барьеры к участию в исследованиях, восприятие добровольцами рисков и отношение к нежелательным явлениям, финансовые аспекты.

Ключевые слова: клинические исследования ранних фаз, здоровые добровольцы, этика, мотивация к участию, вознаграждение, восприятие риска и выгоды, нежелательные явления, «профессиональные» добровольцы

Вклад авторов: С. Б. Фитилёв — разработка концепции статьи, анализ научного материала, редактирование статьи; А. В. Возжаев — разработка концепции статьи, анализ научного материала, написание текста статьи; И. И. Шкребнева — сбор данных, анализ научного материала, написание текста статьи; Д. А. Ключев — обзор публикаций по теме статьи, статистические расчеты, написание текста статьи; Л. Н. Саакова — сбор данных, обзор публикаций по теме статьи.

Соблюдение этических стандартов: добровольное информированное согласие было получено от каждого участника. Анкетирование проводилось на добровольной основе.

✉ **Для корреспонденции:** Дмитрий Алексеевич Ключев
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия; dmitrijkluev070496@gmail.com

Статья поступила: 02.02.2023 **Статья принята к печати:** 23.02.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.006

EARLY PHASE CLINICAL RESEARCH AS VIEWED BY HEALTHY VOLUNTEERS

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA ✉, Saakova LN

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Early phase clinical research is an essential step in the development of novel medicinal products. Its main subjects are healthy volunteers. The research quality and outcomes directly depend on how and among whom healthy volunteers are selected and how well the volunteers follow the requirements. Selection of healthy volunteers for participation in early phase clinical research can be influenced by a number of various factors and ethical problems. Better comprehension of volunteer's expectations, potential fears, limiting factors and motives will promote adherence to respective ethical standards and, as a rule, result in qualitative research practice. In this article, authors have tried to analyze the attitude of healthy volunteers towards various aspects of participation in clinical research using own research experience and available literature data. Surveys of healthy volunteers, individual observations and interviews of researchers with participants represented data to be analyzed. Basic variables of interest included the social and demographic portrait of a healthy volunteer, motivation and barriers to research participation, perception of risks by volunteers and their attitude to adverse events, and financial aspects.

Keywords: early phase clinical research, healthy volunteers, ethics, motivation to participation, payment, perception of risks and benefits, adverse events, 'professional' volunteers

Author contribution: Fitilev SB — development of article concept, analysis of scientific data, article editing; Vozzhaev AV — development of article concept, analysis of scientific data, writing an article; Shkrebniova II — collection of data, analysis of scientific data, writing an article; Kliuev DA — review of the article-related publications, statistical calculations, writing an article; Saakova LN — collection of data, review of the article-related publications.

Compliance with ethical standards: voluntary informed consent was obtained from every participant. Questioning was conducted on a voluntary basis.

✉ **Correspondence should be addressed:** Dmitry A. Kliuev
ul. Miklukho-Maclay, 6, Moscow, 117198, Russia; dmitrijkluev070496@gmail.com

Received: 02.02.2023 **Accepted:** 23.02.2023 **Published online:** 30.03.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.006

Этические аспекты участия здоровых добровольцев остаются ключевой проблемой клинических исследований (КИ) ранних фаз, к решению которой стандартные подходы польза/риск не совсем применимы из-за отсутствия предполагаемого терапевтического эффекта и, следовательно, социальной пользы для субъектов, наряду с наличием потенциальных рисков различной

степени для здоровья. В этой связи необходимо отметить значительные усилия и успехи общества в области обеспечения безопасности и благополучия субъектов КИ, нашедшие отражение в нормативно-правовых документах, с которыми все опытные исследователи хорошо знакомы и которых неукоснительно придерживаются в своей ежедневной работе.

Однако субъективное отношение участников КИ к нормативным требованиям и фактическое их выполнение остается «серой» зоной, системному изучению особенностей которой пока не уделяется должного внимания, а подобные исследования являются единичными. Привычное, сложившееся в современной практике, дихотомическое деление здоровых добровольцев на «хороших» и «плохих» давно уже не соответствует духу времени и объективным реалиям и заставляет нас отнестись к рассмотрению этого вопроса более детально. Основываясь на доступных данных литературы, а также на собственном опыте работы более 15-ти лет в центре КИ ранних фаз на базе государственного лечебного учреждения, авторы попытались проанализировать и осмыслить отношение здоровых добровольцев к различным аспектам участия в КИ.

Материалами для анализа послужили периодически проводимые опросы с использованием анонимных анкет, а также отдельные наблюдения и беседы исследователей с добровольцами. Основными переменными интереса являлись: демографический и социальный портрет участника исследований I фазы, мотивация и барьеры к участию в испытании, информированность об исследовании и субъективная оценка его безопасности, отношения к нежелательным явлениям (НЯ) и готовность их «репортировать», а также финансовые аспекты участия в КИ.

МОТИВАЦИЯ К УЧАСТИЮ В КИ

Что же является главным мотивом, побуждающим людей принимать участие в КИ в качестве здоровых добровольцев? Этот вопрос уже достаточно давно подвергается изучению и анализу зарубежными исследователями. Вполне ожидаемо, что, по данным многих работ, значительная часть добровольцев принимает решение об участии из-за возможности получить денежную компенсацию, при этом, как правило, такие добровольцы оказываются людьми с низким доходом и низким уровнем образования [1, 2].

Аналогичный факт также был установлен и отечественными авторами, которые выявили, что в исследованиях биоэквивалентности среди здоровых добровольцев основным мотивирующим фактором было получение денежного вознаграждения, особенно среди мужчин [3].

Проведя более глубокий анализ, исследователи из Индии выявили достаточно широкий перечень факторов, влияющих на принятие добровольцами положительного решения об участии в КИ I фазы: возраст 29–38 лет, мужской пол, брак, проживание в городских трущобах, большая семья, низкий доход, отсутствие/низкий уровень образования и имеющийся опыт участия [4]. В другой работе, проведенной при поддержке компании Pfizer, здоровые добровольцы США, Бельгии и Сингапура при принятии решения об участии в КИ I фазы также в первую очередь опирались на размер денежного вознаграждения, при этом значимой связи ни с одним из социально-демографических факторов обнаружено не было [5].

Описанные результаты все чаще становятся предметом дискуссии специалистов об этичности рекрутинга материально неблагополучных добровольцев, ведь низкий доход или безработица могут являться причиной недостаточной оценки всех рисков со стороны добровольцев.

Справедливо отметить, что не все исследования, посвященные изучению мотивации добровольцев,

в качестве главного фактора выявили денежное вознаграждение. Так, Berg, et al. (США) у большинства участников (72%) в качестве основного мотива для участия в исследованиях новых лекарств выявили альтруизм [6]. Интерес к науке и медицине, любопытство, социальные связи и доступ к бесплатной медицинской помощи зачастую рассматриваются как вторичные мотиваторы [7], большая распространенность которых выявлена среди китайских здоровых добровольцев [8]. Кроме того, более 80% участников исследования, организованного при поддержке Pfizer, дополнительно отметили в качестве значимых для принятия решения об участии следующие факторы: компетентность и дружелюбие исследователей, вклад в науку и помощь будущим пациентам [7].

Для того, чтобы составить определенный портрет здоровых добровольцев, принимающих участие в исследованиях нашего центра, было проведено анонимное анкетирование. Вопросы анкеты структурно содержали несколько блоков: социально-демографический (пол, возраст, образование, наличие работы, семейное положение, количество детей), активность участия в клинических исследованиях (стаж участия, количество исследований в год), мотивирующие факторы и барьеры при принятии решения об участии в исследовании, система выплаты вознаграждений.

В опросе приняли участие 83 человека, из них 37 — женщины и 46 — мужчины. Средний возраст составил соответственно 34,8 и 33,4 лет. 56,5% имели высшее образование; 53,0% имели постоянную работу, не имели работу вообще — 9,6%; 30,1% респондентов состояли в гражданском браке, а дети были у 80,6%. Подробно социально-демографические характеристики участников описаны в таблице.

Говоря о мотивах наших здоровых добровольцев к участию в исследованиях, основным являлось денежное вознаграждение (94,0% участников опроса). Вторичные мотивы среди респондентов распределились следующим образом: возможность принести пользу обществу — 76,8%, пройти бесплатное обследование — 64,2%, шанс дополнительного общения и расширения кругозора — 55,6%.

Полученные результаты по ряду аспектов согласуются с данными упомянутых выше работ зарубежных исследователей, т. е. мотивация наших добровольцев не сильно отличается от таковой у волонтеров из других стран.

БАРЬЕРЫ НА ПУТИ К УЧАСТИЮ В КИ

Часто здоровые добровольцы при принятии решения об участии в исследовании могут сталкиваться со значимыми для них барьерами. В целом, причины, по которым люди не хотят принимать участие в КИ, изучаются уже более 30 лет. Так, ряд «старых» работ выделили в качестве барьеров к принятию решения об участии риски для здоровья от вмешательств, побочные эффекты препаратов и бремя в виде потраченного времени [9–11].

Согласно результатам более современных исследований, риски, связанные с участием и возможными побочными эффектами исследуемого препарата, также были оценены как более значимые барьеры, преобладающие над мотивационными факторами типа «помощь будущим пациентам» [5]. Также имеются данные, что добровольцы были не готовы к более высокой сложности исследования [7, 12–14], в частности предполагающих проведение инвазивных процедур типа биопсии костного мозга и люмбальной пункции, при этом

Таблица. Общая социально-демографическая характеристика участников опроса ($n = 83$)

Вид данных	Показатель, единицы измерения	Значение
Демография	Мужчины, %	44,6
	Женщины, %	55,4
	Возраст, $M \pm SD$, лет	$34,01 \pm 6,99$
Социальный статус	Образование, %	
	– высшее	56,5
	– неоконченное высшее	24,1
	– среднее полное (11 классов)	8,4
	– среднее неполное (9 классов)	10,8
	Женат/Замужем, %	30,1
	Дети, %	
	– нет	19,4
	– 1	9,6
	– 2	10,8
	– 3 и более	60,2
	Работа, %	
	– Имею постоянное место работы	53,0
	– Не работаю	9,6
	– Самозанятый	19,3
	– Фрилансер	18,1

только меньшинство из них согласились бы изменить свое решение при увеличении суммы вознаграждения [15].

Здоровые добровольцы были скорее готовы принять решение об участии, если среди возможных побочных эффектов были облысение, увеличение веса, умеренная боль в течение часа и рвота в течение дня. В то время как такие нежелательные явления, как шанс смерти один на миллион, небольшой шанс повреждения почек и влияние на работу сознания, наоборот, оказались значимыми барьерами к участию в исследовании. Неожиданной причиной для отказа среди китайских добровольцев стала возможность родственников и друзей узнать об участии в клиническом исследовании, а также введение препарата внутривенным путем [8].

Во время упомянутого анкетирования добровольцев нашего центра в качестве барьеров, оказывающих влияние на принятие решения об участии, были отмечены: график участия (87,7%), побочные эффекты исследуемого препарата (87,3%) и клинический центр, в котором проводится исследование (68,4%).

Особенно интересным нам показался ответ добровольцев по поводу такого барьера, как клинический центр. Можно предположить, что условия пребывания и, возможно, отношение к добровольцам довольно сильно отличается от центра к центру, раз данный фактор практически у 70% добровольцев может являться причиной отказа от участия в КИ.

ТЯЖЕСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛАЗАМИ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

По степени безопасности для здорового добровольца зачастую протоколы КИ могут принципиально отличаться друг от друга: либо это действительно введение препарата «first-in-human», исследования с эскалацией дозы, выявлением дозозимитирующей токсичности, изучение препаратов, от которых могут возникать иммуно-опосредованные нежелательные явления в достаточно отдаленные сроки (8–10 недель) [16], либо это испытания, проводимые на более поздних этапах процесса разработки лекарств, например, для оценки воздействия пищи, лекарственного взаимодействия, биоэквивалентности лекарств или биосимиляров.

Исследование Jill A. и соавт. установило, что большинство участников могут классифицировать

исследования I фазы по степеням риска (средний, высокий или чрезвычайно высокий), но большинство, тем не менее, считают, что они лично защищены от вреда [17].

Нас также интересовало, насколько характер исследования I фазы влияет на решение добровольцев принимать в нем участие. Проведенное нами анкетирование 79 человек выявило, что 88,3% опрошенных обращают внимание на характер исследования и его потенциальный вред, соответственно для 11,5% это не играет значения. Ответившие «Да», по гендерному составу разделились практически пополам (мужчины — 50,7%, женщины — 49,3%), их средний возраст составил $34,5 \pm 7,1$ лет. Для них в своем большинстве был характерен высокий уровень образования (высшее имели 59,4%, неоконченное высшее — 21,7%, среднее полное — 10,4%, среднее неполное (9 классов) — 8,7%) и отсутствие семьи (66,7%).

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ О ПРОВОДИМЫХ КИ — ЧТО ВЛИЯЕТ НА ВЫБОР ДОБРОВОЛЬЦА?

Не секрет, что у здоровых добровольцев есть своя социальная сеть, в которой они обмениваются информацией относительно проводимых в их регионе КИ, о характере исследуемых препаратов с точки зрения их потенциальной переносимости и нежелательных явлениях, возникших (или не возникших) у тех, кто уже принял участие в госпитализации и находится на амбулаторном наблюдении. Зачастую эта информация играет ключевую роль для принятия решения потенциальных добровольцев (в том числе и начинающих) о прохождении скрининга в соответствующем центре.

При внесении здоровых добровольцев в базу данных нашего центра в 2022 г. на стандартный вопрос об источнике информации относительно нашего учреждения и проводимом исследовании более 90% указали социальную сеть (вплоть до знакомства с выложенной в Интернет формой информированного согласия добровольцами, уже прошедшими скрининг). Остальные указали родственников, членов семьи и знакомых.

Зачастую претенденты предпочитают идти не в начале исследования, а после итогов первых госпитализаций. Так, нами был выявлен небезынтересный факт, косвенно подтверждающий данную информацию: мы

проанализировали качественный состав (относительно этих параметров) участников, прошедших процедуры скрининга в первые (около половины набора участников всего протокола) и последующие когорты одного из исследований 2022 г.

Всего прошли скрининг 39 человек, впервые обратившиеся в центр. На участие в первых двух когортах претендовали 14 человек (10 женщин и 4 мужчин, средний возраст — 31,9 лет), на участие в последующих (равноценных по количеству) двух госпитализациях — уже 21 более молодых (средний возраст — 26,8 лет) женщин (14 человек) и мужчин (7 человек). Беседа перед подписанием информированного согласия выявила, что практически все претенденты на участие «на старте» (13 из 14 человек) имели опыт участия в КИ, узнали о наборе добровольцев в исследование из социальных сетей, и в 70,9% случаев перед подписанием информированного согласия интересовались у врача-исследователя потенциальными рисками исследуемого препарата. Две участницы мотивировали свое участие тем, что, «если привлекаются женщины, значит исследование не может принести вреда», а одна участница прямо пошутила: «Какая безопасность, если на руках двое детей и ипотека?».

Во время беседы с добровольцами, претендовавшими на участие в 3 и 4 когортах, выяснилось, что в 80,9% случаев они уже были осведомлены о хорошей переносимости препарата от предыдущих участников исследования из социальных сетей, а вопрос врачу-исследователю о потенциальной опасности испытания задали лишь 47,6% человек. Все добровольцы также имели опыт участия в КИ в других центрах.

Примечателен опрос последних претендентов (4 человека) на госпитализацию в 5-ю, небольшую по численному составу когорт, впервые обратившихся в наш центр. Они осознанно приняли решение об участии, так как их мужья (две женщины с опытом участия в КИ, имеющие соответственно четыре и три ребенка) и друзья (одна женщина без опыта и один мужчина с опытом участия в КИ, оба детей не имеют) участвовали на ранних этапах этого же исследования. Только претендентку без опыта участия в КИ реально интересовали подробности процедур исследования и безопасность препарата.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ГЛАЗАМИ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

В свете изучения безопасности лекарств существует, на наш взгляд, еще одна, более существенная проблема — сообщение о любых симптомах, которые испытывают добровольцы во время исследований I фазы. Метаанализ таких исследований показал, что побочные эффекты являются обычным явлением в подобных исследованиях, примерно у двух третей здоровых добровольцев наблюдается НЯ, большинство из которых являются умеренными и/или проходят относительно быстро [18].

Фактические побочные эффекты изучаемого препарата могут быть искажены, когда здоровые добровольцы не выполняют свои обязательства перед исследованием [19, 20], не сообщая о НЯ. Так, было установлено, что почти 30% участников либо откладывали, либо полностью скрывали НЯ от персонала исследования [21]. Причины сокрытия информации о НЯ включали: добровольцы забывают/неправильно запоминают свои симптомы, имеют трудности с вербализацией изменений в организме, которые испытывают, они опасаются исключения из

исследования, если сообщат об НЯ [22, 23]. Зачастую здоровым добровольцам часто бывает трудно определить, является ли решение о прекращении их участия в целях собственной безопасности адекватной реакцией на НЯ.

Из причин занижения отчетности по НЯ ученые в первую очередь сосредоточились на участниках, намеренно подрывающих процесс клинических испытаний из-за своих корыстных финансовых мотиваций [24–26], поскольку здоровые добровольцы, регистрируясь в клинических испытаниях для получения компенсации, вряд ли сообщат о НЯ, если это может привести к досрочной выписке и лишь частичной выплате.

Опыт нашего центра также сталкивался с проблемой, когда по условиям протокола сообщение о заболевании COVID влекло за собой исключение добровольца из исследования. Этот аспект не оговаривался в информированном согласии, и, когда участники исследования узнавали, что их исключают без выплаты оставшейся доли компенсации за участие, многие открыто говорили, что сожалеют, что откровенно рассказали о перенесенном ими заболевании и, если бы в информированном согласии было прописано данное условие, они утаили бы от исследовательского центра факт заболевания либо сообщили бы о нем только на последнем визите.

Вместе с тем, отсутствие пропорциональной оплаты может побудить участников сфабриковать или преувеличить степень тяжести НЯ, чтобы досрочно покинуть исследование с полной компенсацией. Это касается как раз тех добровольцев, которые хотят участвовать сразу в нескольких исследованиях параллельно.

ДНЕВНИК ДОБРОВОЛЬЦА: ЗАПОЛНЯТЬ ИЛИ НЕ ЗАПОЛНЯТЬ?

В нашем центре во время выдачи дневника добровольца были опрошены 64 участника исследования на предмет их отношения к этому документу. По итогам опроса условно все добровольцы разделились на следующие группы.

1. Заполнять дневник не будут (5 человек).
2. Заполнять дневник скорее будут (6 человек).
3. Заполнять дневник обязательно будут (53 человека).

Двое участников из первой группы высказались о дневнике как о «стопке ненужных бумаг», трое мотивировали свой ответ тем, что НЯ по определению у них «никогда не случались и случиться не могут».

На вопрос представителям второй группы: «В каких случаях Вы все-таки сделаете запись в дневнике?» 13 человек сказали, что сообщат только о «существенных» на их взгляд событиях, а 6 респондентов дали неожиданный ответ: «Это зависит от центра клинических исследований. Бывают случаи, когда сообщение о НЯ у врача-исследователя вызывает досадную реакцию на необходимость его оформления».

Шесть человек не собирались делать письменных пометок без предварительной беседы с врачом-исследователем, а одна женщина, неоднократно участвовавшая в КИ, смеясь, предупредила: «Вы же знаете, какая я писательница, мне дневник в руки давать нельзя». Речь шла о предыдущем ее участии в одном из протоколов, когда в дневнике добровольца она оставила запись «чешется пятка». Мотив записывать все явления, которые с нею происходили, — максимально отразить всю информацию для пользы научного исследования.

Респонденты третьей группы в большинстве своем осознавали всю меру ответственности перед

достоверностью данных об изучаемом препарате (18 человек) и выполнению своих трудовых обязательств (35 человек) перед спонсором.

В этом ключе интересны результаты опроса 131 здорового добровольца из США об их опыте с НЯ, включая причины, по которым они сообщали о симптомах или не сообщали о них [27]. Интервьюеры выяснили, что у участников есть три основных обоснования их поведения при составлении отчетов об НЯ: экономические, ориентированные на здоровье и целостность данных. Результаты этого конкретного клинического испытания продемонстрировали, что поведение участников, сообщающих о результатах, более сложное, чем предполагали предыдущие портреты здоровых добровольцев. Они в большинстве случаев готовы отказаться от полной компенсации, если считают, что не сообщение о своих симптомах ставит под угрозу их собственную безопасность или достоверность исследования.

ДЕНЕЖНОЕ ВОЗНАГРАЖДЕНИЕ ЗА УЧАСТИЕ В КИ

Осуществление выплат денежных вознаграждений здоровым добровольцам за участие в КИ ранних фаз уже давно является общепринятой практикой как в нашей стране, так и за рубежом. Вопрос приемлемости размера денежной компенсации является одним из главных объектов этической экспертизы в КИ ранних фаз. Определение адекватного вознаграждения, которое позволит, с одной стороны, привлечь достаточное количество участников и будет выглядеть соразмерным выпадающей на добровольцев нагрузке, а с другой — позволит избежать излишнего влияния (давления) на принятие добровольцами решения об участии, является весьма противоречивой темой и предметом для бурных дискуссий на страницах в основном иностранных публикаций, посвященных биоэтике или клиническим исследованиям [28–30].

Следует отметить, что в нашей стране в практике этических комитетов и исследовательских центров практически отсутствует какая-либо согласованность по данному вопросу. Также отсутствуют рекомендации со стороны регулятора. Например, рекомендации по расчету суммы компенсации с учетом дизайна исследования и объема процедур, рекомендации по порядку выплат вознаграждений в случае досрочного завершения участия по разным причинам. По сути, каждый исследовательский центр производит расчет вознаграждения, исходя из собственных представлений и опыта работы с добровольцами.

Мы сталкивались с ситуациями, когда размер и порядок выплат вознаграждений существенно различался в центрах одного города даже в рамках одного и того же исследования.

Разумеется, отечественным исследователям ранних фаз КИ хорошо знакомы рекомендации Британского руководства по 1-й фазе [31], где установлено, что размер компенсации должен быть соотнесен с продолжительностью пребывания добровольца в отделении ранних фаз, количеством визитов, степенью неудобства (дискомфорта), связанного с процедурами исследования. При этом размер вознаграждения не должен зависеть от степени предполагаемого риска, связанного с участием в КИ. Однако вопрос, следуют ли все наши исследовательские центры этим рекомендациям, остается открытым.

Интересно, что в доступной литературе крайне мало данных о том, как сами добровольцы оценивают

адекватность выплат и на чем основываются их ожидания. Крайне интересным представляются данные американских авторов, которые предложили добровольцам самим определить размер вознаграждения для нескольких гипотетических исследований и обосновать свое решение. Оказалось, что помимо логистических аспектов и временной нагрузки, добровольцы указали на степень риска как один из ключевых факторов, определяющих сумму компенсации [32]. При этом мы хорошо знаем рекомендации специалистов по этике по данному вопросу — риск не должен определять размер вознаграждения.

Также практически отсутствуют публикации, где приводятся фактические данные о размерах выплат здоровым добровольцам. Одной из таких работ является публикация Fisher JA, et al., которые привели данные о выплатах здоровым добровольцам в США. Так, за одно исследование выплата составляла от 150 до 13 000 долл. При этом 22,9% исследований предлагали выплату менее 2000 долл., 42,3% — от 2000 до 4000 долл., 14,7% — более 6000 долл. Медиана годового заработка среди добровольцев составила 4200 долл. [33]. Авторы сделали вывод, что вряд ли этих средств достаточно для адекватного существования, чтобы опираться на участие в КИ как на основной источник дохода.

Опыт проведенных исследований в нашем центре за последний год показывает, что добровольцы максимально могли заработать по 160 000 тыс. руб., участвуя только в нашем центре и соблюдая рекомендованные временные периоды между исследованиями. Очевидно, что правомочен аналогичный американским коллегам вывод.

Однако известно, что часть добровольцев злоупотребляет участием, обращаясь (зачастую даже одновременно) в разные центры ранних фаз в стремлении зарабатывать только на КИ [34] и становясь так называемыми «профессиональными» добровольцами. Как правило, данный термин употребляется исследователями именно в негативном контексте.

«ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ» ВОЛОНТЕРСТВО

О явлении «over-volunteering» и связанных с ним рисках, как для разработчиков новых ЛП, так и для самих добровольцев, а также о способах борьбы с данным явлением мы подробно писали в предыдущей работе, также рассказывая о внедренных в нашем исследовательском центре мерах и процедурах по выявлению таких случаев [35]. К сожалению, российские исследователи ранних фаз КИ все чаще сталкиваются с «профессиональными» добровольцами и эпизодами злоупотребления участием в исследованиях как классической I фазы, так и биоэквивалентности. Наш опыт лишь подтверждает этот факт.

На вопрос «Сколько раз в течение одного года Вы в среднем принимаете участие в клинических исследованиях?» 28,1% респондентов ответили «4 и более раз» (рис. 1), что уже вызывает определенные вопросы, ведь согласно существующим рекомендациям МЗ РФ [36], которые в целом выполняются всеми разработчиками при написании протоколов КИ, период «отмывки» между КИ лекарственных препаратов должен составлять не менее трех месяцев. Другими словами, почти треть наших добровольцев злоупотребляет участием в КИ, причем чаще это делают мужчины по сравнению с женщинами (55,4% против 44,6% соответственно, $p = 0,014$).

В определенной степени «откровением» для нас явились ответы на вопрос «Каким образом Вы получаете

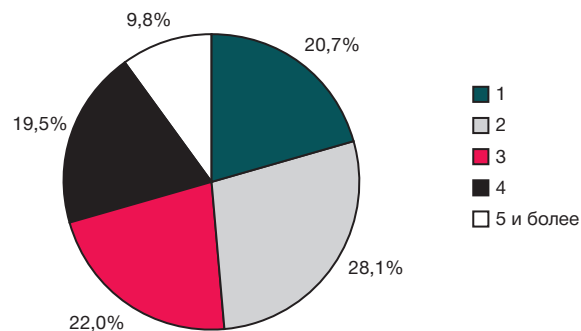


Рис. 1. Структура ответов на вопрос анкеты «Сколько раз в течение одного года Вы в среднем принимаете участие в клинических исследованиях?»



Рис. 2. Структура ответов на вопрос анкеты «Каким образом Вы получаете вознаграждение?»

вознаграждение?». Как следует из рис. 2, 29,2% добровольцев указали, что получают вознаграждение «в том числе и наличными». В этом контексте примечательна беседа с добровольцем, который, завершая свою «карьеру» по возрасту, обратился в Пенсионный фонд, чтобы отследить налоговые отчисления от получаемых им в прошлом гонораров. Он был неприятно удивлен, что в ряде случаев эти отчисления отсутствовали.

На наш взгляд, выплата вознаграждений добровольцам должна осуществляться на основании заключаемого с ними договора. Помимо необходимости соблюдения налогового законодательства, это также может противодействовать злоупотреблению добровольцами участием в КИ, наличие договорных отношений подчеркивает серьезность и важность соблюдения добровольцем всех требований и ограничений, связанных с КИ ранних фаз.

Таким образом, усилия по профилактике злоупотребления участием в КИ со стороны профессиональных добровольцев лишь на уровне одного исследовательского центра не являются достаточными для изменения ситуации в целом. Мы вынуждены по-прежнему констатировать, что единственным эффективным решением проблемы злоупотребления участием в КИ является создание единых регистров здоровых добровольцев (как минимум на региональном уровне), что активно позиционируется в ряде зарубежных нормативных документах [31, 37]. Если на данный момент отечественный регулятор и разработчики лекарственных препаратов не

готовы взять на себя инициативу по данному вопросу, то возможно это сделают ведущие (наиболее авторитетные) этические комитеты совместно с исследователями. Хотя вряд ли это найдет поддержку со стороны сообщества субъектов исследования, и это уже будет новый взгляд на проблему глазами здоровых добровольцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что сектор участия добровольцев в КИ ранних фаз в настоящее время в РФ находится в состоянии раннего становления и приобретает черты, присущие ментальным особенностям нашего населения. Тенденции к «профессионализму» сочетаются с русским «авось», а педантичное изучение деталей информированного согласия — с симпатией к врачу-исследователю и доверием (или недоверием) к системе здравоохранения в целом. Философское восприятие жизни с трудом вписывается в рамки общепринятых стандартных операционных процедур. И все это дополняется отсутствием системных принципов регулирования мотивации участников КИ.

Вывод только один: если невозможность создания новых эффективных ЛС без участия здоровых добровольцев — это аксиома, то системное изучение субъективных факторов участников КИ и методов влияния на них — это актуальная необходимость настоящего времени.

Литература

1. Itlis AS. Payments to normal healthy volunteers in phase 1 trials: avoiding undue influence while distributing fairly the burdens of research participation. J Med Philos. 2009; 34 (1): 68–90.
2. Stones M, McMillan J. Payment for participation in research: a pursuit for the poor? J Med Ethics. 2010; 36 (1): 34–36.
3. Мареев И. В., Самыкина И. А., Колокольцова М. Ю., Пименов И. Д., Тимофеев М. С., Куликов Е. С. и др. Мотивация и опыт участия здоровых добровольцев в исследованиях биоэквивалентности в России. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; 0 (1): 198–204.

4. Ranjan R, Agarwal NB, Kapur P, Marwah A, Parveen R. Factors Influencing Participation Of Healthy Volunteers In Clinical Trials: Findings From A Cross-Sectional Study In Delhi, North India. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13: 2007–2015.
5. Grady C, Bedarida G, Sinaii N, Gregorio MA, Emanuel EJ. Motivations, enrollment decisions, and socio-demographic characteristics of healthy volunteers in phase 1 research. *Clin Trials*. 2017; 14 (5): 526–536.
6. Berg SL, Winick N, Ingle AM, Adamson PC, Blaney SM. Reasons for participation in optional pharmacokinetic studies in children with cancer: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55 (1): 119–122.
7. Stunkel L, Grady C. More than the money: a review of the literature examining healthy volunteer motivations. *Contemp Clin Trials*. 2011; 32 (3): 342–352.
8. Wang Z, Chen G, Liu X, Liu C, Song Q, Wang J. The motivations, barriers, and sociodemographic characteristics of healthy Chinese volunteers in phase I research. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77 (4): 557–568.
9. Hassar M, Pocolinko R, Weintraub M, Nelson D, Thomas G, Lasagna L. Free-living volunteer's motivations and attitudes toward pharmacologic studies in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 21 (5): 515–519.
10. Cunney KA, Miller HW. Participation in clinical drug studies: motivations and barriers. *Clin Ther*. 1994; 16 (2): 273–282.
11. Novak E, Seckman CE, Stewart RD. Motivations for volunteering as research subjects. *J Clin Pharmacol New Drugs*. 1977; 17(7): 365–371.
12. Almeida L, Azevedo B, Nunes T, Vaz-da-Silva M, Soares-da-Silva P. Why healthy subjects volunteer for phase I studies and how they perceive their participation? *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63 (11): 1085–1094.
13. van Gelderen CE, Savelkoul TJ, van Dokkum W, Meulenbelt J. Motives and perception of healthy volunteers who participate in experiments. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993; 45 (1): 15–21.
14. Куликов С. Е., Деев И. А., Кобякова О. С., Звонарева О. И., Федорова О. С., Кириллова Н. А. и др. Клиническое исследование глазами пациента: мотивация, ожидания, восприятие. *Клиническая медицина*. 2016; 95 (8): 751–357.
15. Chen SC, Sinaii N, Bedarida G, Gregorio MA, Emanuel E, Grady C. Phase 1 healthy volunteer willingness to participate and enrollment preferences. *Clin Trials*. 2017; 14 (5): 537–546.
16. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (21): 2691–2697.
17. Fisher JA, McManus L, Cottingham MD, Kalbaugh JM, Wood MM, Monahan T et al. Healthy volunteers' perceptions of risk in US Phase I clinical trials: A mixed-methods study. *PLoS Med*. 2018; 15 (11): e1002698.
18. Emanuel EJ, Bedarida G, Macchi K, Gabler NB, Rid A, Wendler D. Quantifying the risks of non-oncology phase I research in healthy volunteers: meta-analysis of phase I studies. *BMJ*. 2015; 350: h3271.
19. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000; 356 (9237): 1255–1259.
20. Friedman LM, Furberg CD, Demets DL, Reboussin DM, Granger CB, Moore TJ. Assessment and Reporting of Harm. In: Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB, editors. *Fundamentals of Clinical Trials*. 5th ed. New York, Dordrecht, London: Springer Cham Heidelberg, 2015; p. 255–277.
21. Hermann R, Heger-Mahn D, Mahler M, Seibert-Grafe M, Klipping C, Breithaupt-Grögler K et al. Adverse events and discomfort in studies on healthy subjects: the volunteer's perspective. A survey conducted by the German Association for Applied Human Pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997; 53 (3–4): 207–214.
22. Dresser R. Subversive subjects: rule-breaking and deception in clinical trials. *J Law Med Ethics*. 2013; 41 (4): 829–840.
23. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Assessing and Reporting Adverse Events. In: Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, editors. *Fundamentals of Clinical Trials*. New York: Springer, 2010; 215–231 p.
24. Dickert N, Emanuel E, Grady C. Paying research subjects: an analysis of current policies. *Ann Intern Med*. 2002; 136 (5): 368–373.
25. Resnik DB, McCann DJ. Deception by Research Participants. *N Engl J Med*. 2015; 373 (13): 1192–1193.
26. Devine EG, Waters ME, Putnam M, Surprise C, O'Malley K, Richbault C et al. Concealment and fabrication by experienced research subjects. *Clin Trials*. 2013; 10 (6): 935–948.
27. McManus L, Fisher JA. To report or not to report: Exploring healthy volunteers' rationales for disclosing adverse events in Phase I drug trials. *AJOB Empir Bioeth*. 2018; 9 (2): 82–90.
28. Largent EA, Emanuel EJ, Lynch HF. Filthy Lucre or Fitting Offer? Understanding Worries About Payments to Research Participants. *Am J Bioeth*. 2019; 19 (9): 1–4.
29. Gelinas L, Largent EA, Cohen IG, Kornetsky S, Bierer BE, Fernandez Lynch H. A Framework for Ethical Payment to Research Participants. *N Engl J Med*. 2018; 378 (8): 766–771.
30. Largent EA, Lynch HF. Paying Research Participants: The Outsized Influence of "Undue Influence." *IRB*. 2017; 39 (4): 1–9.
31. The Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidelines for Phase I clinical trials 2018 edition. The Association of the British Pharmaceutical Industry, 2019.
32. Czarny MJ, Kass NE, Flexner C, Carson KA, Myers RK, Fuchs EJ. Payment to healthy volunteers in clinical research: the research subject's perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 87 (3): 286–293.
33. Fisher JA, McManus L, Kalbaugh JM, Walker RL. Phase I trial compensation: How much do healthy volunteers actually earn from clinical trial enrollment? *Clin Trials*. 2021; 18 (4): 477–487.
34. Zanini GM, Marone C. A new job: research volunteer? *Swiss Med Wkly*. 2005; 135 (21–22): 315–317.
35. Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Шкребнёва И. И., Ключев Д. А. Проблема злоупотребления участием в клинических исследованиях ранних фаз со стороны здоровых добровольцев. *Качественная клиническая практика*. 2018; 0(2): 58–63.
36. Бондарева И. Б., Бунятян Н. Д., Жердев В. П., Колыванов Г. Б., Кондратенко С. Н., Кулес В. Г. и др. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Москва: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.
37. WHO, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies (Annex 9), WHO Technical Report Series No.996. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 2016.

References

1. Iltis AS. Payments to normal healthy volunteers in phase 1 trials: avoiding undue influence while distributing fairly the burdens of research participation. *J Med Philos*. 2009; 34 (1): 68–90.
2. Stones M, McMillan J. Payment for participation in research: a pursuit for the poor. *J Med Ethics*. 2010; 36 (1): 34–36.
3. Mareev IV, Samyikina IA, Kolokol'tsova MY, Pimenov ID, Tomofeev MS, Kulikov ES, et al. Motivatsiya i opyt uchastiya zdorovykh dobrovol'tsev v issledovaniyakh bioekvivalentnosti v Rossii. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2018; (1): 198–204. Russian.
4. Ranjan R, Agarwal NB, Kapur P, Marwah A, Parveen R. Factors Influencing Participation Of Healthy Volunteers In Clinical Trials: Findings From A Cross-Sectional Study In Delhi, North India. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13: 2007–2015.
5. Grady C, Bedarida G, Sinaii N, Gregorio MA, Emanuel EJ. Motivations, enrollment decisions, and socio-demographic characteristics of healthy volunteers in phase 1 research. *Clin Trials*. 2017; 14 (5): 526–536.
6. Berg SL, Winick N, Ingle AM, Adamson PC, Blaney SM. Reasons for participation in optional pharmacokinetic studies in children

- with cancer: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55 (1): 119–122.
7. Stunkel L, Grady C. More than the money: a review of the literature examining healthy volunteer motivations. *Contemp Clin Trials*. 2011; 32 (3): 342–352.
 8. Wang Z, Chen G, Liu X, Liu C, Song Q, Wang J. The motivations, barriers, and sociodemographic characteristics of healthy Chinese volunteers in phase I research. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77 (4): 557–568.
 9. Hassar M, Pocelinko R, Weintraub M, Nelson D, Thomas G, Lasagna L. Free-living volunteer's motivations and attitudes toward pharmacologic studies in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 21 (5): 515–519.
 10. Cunney KA, Miller HW. Participation in clinical drug studies: motivations and barriers. *Clin Ther*. 1994; 16 (2): 273–282.
 11. Novak E, Seckman CE, Stewart RD. Motivations for volunteering as research subjects. *J Clin Pharmacol New Drugs*. 1977; 17 (7): 365–371.
 12. Almeida L, Azevedo B, Nunes T, Vaz-da-Silva M, Soares-da-Silva P. Why healthy subjects volunteer for phase I studies and how they perceive their participation? *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63 (11): 1085–1094.
 13. van Gelderen CE, Savelkoul TJ, van Dokkum W, Meulenbelt J. Motives and perception of healthy volunteers who participate in experiments. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993; 45 (1): 15–21.
 14. Kulikov SE, Deev IA, Kobjakova OS, Zvonareva OI, Fedorova OS, Kirillova NA, et al. Klinicheskoye issledovaniye glazami patsiyenta: motivatsiya, ozhidaniya, vospriyatiye. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 95 (8): 751–357. Russian.
 15. Chen SC, Sinaii N, Bedarida G, Gregorio MA, Emanuel E, Grady C. Phase 1 healthy volunteer willingness to participate and enrollment preferences. *Clin Trials*. 2017; 14 (5): 537–546.
 16. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (21): 2691–2697.
 17. Fisher JA, McManus L, Cottingham MD, Kalbaugh JM, Wood MM, Monahan T et al. Healthy volunteers' perceptions of risk in US Phase I clinical trials: A mixed-methods study. *PLoS Med*. 2018; 15 (11): e1002698.
 18. Emanuel EJ, Bedarida G, Macchi K, Gabler NB, Rid A, Wendler D. Quantifying the risks of non-oncology phase I research in healthy volunteers: meta-analysis of phase I studies. *BMJ*. 2015; 350: h3271.
 19. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000; 356 (9237): 1255–1259.
 20. Friedman LM, Furberg CD, Demets DL, Reboussin DM, Granger CB, Moore TJ. Assessment and Reporting of Harm. In: Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB, editors. *Fundamentals of Clinical Trials*. 5th ed. New York, Dordrecht, London: Springer Cham Heidelberg, 2015; p. 255–277.
 21. Hermann R, Heger-Mahn D, Mahler M, Seibert-Grafe M, Klipping C, Breithaupt-Grögler K et al. Adverse events and discomfort in studies on healthy subjects: the volunteer's perspective. A survey conducted by the German Association for Applied Human Pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997; 53 (3–4): 207–214.
 22. Dresser R. Subversive subjects: rule-breaking and deception in clinical trials. *J Law Med Ethics*. 2013; 41 (4): 829–840.
 23. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Assessing and Reporting Adverse Events. In: Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, editors. *Fundamentals of Clinical Trials*. New York: Springer, 2010; 215–231 p.
 24. Dickert N, Emanuel E, Grady C. Paying research subjects: an analysis of current policies. *Ann Intern Med*. 2002; 136 (5): 368–373.
 25. Resnik DB, McCann DJ. Deception by Research Participants. *N Engl J Med*. 2015; 373 (13): 1192–1193.
 26. Devine EG, Waters ME, Putnam M, Surprise C, O'Malley K, Richambault C et al. Concealment and fabrication by experienced research subjects. *Clin Trials*. 2013; 10 (6): 935–948.
 27. McManus L, Fisher JA. To report or not to report: Exploring healthy volunteers' rationales for disclosing adverse events in Phase I drug trials. *AJOB Empir Bioeth*. 2018; 9 (2): 82–90.
 28. Largent EA, Emanuel EJ, Lynch HF. Filthy Lucre or Fitting Offer? Understanding Worries About Payments to Research Participants. *Am J Bioeth*. 2019; 19 (9): 1–4.
 29. Gelinas L, Largent EA, Cohen IG, Kornetsky S, Bierer BE, Fernandez Lynch H. A Framework for Ethical Payment to Research Participants. *N Engl J Med*. 2018; 378 (8): 766–771.
 30. Largent EA, Lynch HF. Paying Research Participants: The Outsized Influence of "Undue Influence." *IRB*. 2017; 39 (4): 1–9.
 31. The Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidelines for Phase I clinical trials 2018 edition. The Association of the British Pharmaceutical Industry, 2019.
 32. Czarny MJ, Kass NE, Flexner C, Carson KA, Myers RK, Fuchs EJ. Payment to healthy volunteers in clinical research: the research subject's perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 87 (3): 286–293.
 33. Fisher JA, McManus L, Kalbaugh JM, Walker RL. Phase I trial compensation: How much do healthy volunteers actually earn from clinical trial enrollment? *Clin Trials*. 2021; 18 (4): 477–487.
 34. Zanini GM, Marone C. A new job: research volunteer? *Swiss Med Wkly*. 2005; 135 (21–22): 315–317.
 35. Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA. The problem of over-volunteering in early phase clinical trials. *Good Clinical Practice*. 2018; (2): 58–63. Russian.
 36. Bondareva IB, Bunjatjan ND, Zherdev VP, Kolyvanov GB, Kondratenko SN, Kukes VG i dr. Otsenka bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv. Moskva: «Nauchnyy tsentr ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya», 2008. Russian.
 37. WHO, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies (Annex 9), WHO Technical Report Series No.996. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 2016.