

О.С. Кобякова¹, И.А. Деев¹, Е.С. Куликов¹, Р.И. Штых¹, И.Д. Пименов¹,
О.И. Звонарёва¹, И.В. Мареев²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
Томск, Российская Федерация

Клинические исследования: что, где, когда?

На сегодняшний день рандомизированные клинические исследования являются ключевым этапом разработки новых лекарственных средств. Несмотря на огромный масштаб выполняемых исследований, осведомленность о данной области в целом остается низкой, а в обществе сформирован ряд стереотипов и заблуждений об их проведении. Данный обзор отечественных и зарубежных работ представляет уровень осведомленности о клинических исследованиях в разных странах в целом, а также среди пациентов и практикующих врачей в частности. По данным опроса зарубежных респондентов, только 20–30% из них слышали что-либо о медицинских исследованиях, при этом более полными знаниями обладает сравнительно небольшой процент опрошенных. Среди врачей только каждый пятый достаточно осведомлен о научных исследованиях, при этом, по разным данным, около половины опрошенных в полной мере понимают их важность как источника надежных знаний для клинической практики и имеют представление, что такое доказательная медицина.

Ключевые слова: осведомленность, клинические исследования, доказательная медицина.

(Для цитирования: Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Штых Р.И., Пименов И.Д., Звонарёва О.И., Мареев И.В. Клинические исследования: что, где, когда? Вестник РАМН. 2018;73(5):314–320. doi: 10.15690/vramn948)

314

Введение

На сегодняшний день рандомизированные клинические исследования (КИ) являются ключевым этапом разработки новых лекарственных средств и представляют собой инструмент вывода новейших эффективных и безопасных медицинских препаратов на рынок. В этой связи каждый год наблюдается увеличение числа КИ, а также растет количество участников исследований. Например, каждый пятый житель Великобритании, у которого диагностировано онкологическое заболевание, принимал участие в КИ [1]. В Российской Федерации только в первом квартале 2017 г. Министерством здравоохранения было выдано 178 разрешений на все виды КИ [2]. В целом за период с 2005 по 2013 г. в мире зарегистрировано более 173 тыс. КИ, для которых средний размер выборки составил 74 участника, таким образом общее количество участников составило более 12 млн человек, что сопоставимо с населением Чешской Республики, Кубы или Греции [3].

Несмотря на подобный масштаб проводимых исследований, осведомленность пациентов и общества в целом о проведении КИ остается на низком уровне. Например, 43% онкологических больных готовы принять участие в исследовании, но только 16% знают о существующей возможности получать лечение новейшими препаратами в рамках клинических исследований [4]. Хотя далеко не всегда исследования завершаются успехом (а значит, пациенты не получают прямой выгоды от КИ), но тем не менее участники имеют возможность не только пройти дополнительные обследования, не всегда доступные в рамках рутинной практики, но также находиться под постоянным наблюдением медицинских работников. В этой связи необходимо информировать потенциальных участников и общество о принципах проведения КИ, а также предоставлять информацию о планируемых исследованиях. По данным многоцентровой работы, проведенной в России в 2016 г., существуют три основных источника информации о КИ для возможных участников:

О.С. Kobyakova¹, I.A. Deev¹, E.S. Kulikov¹, R.I. Shtykh¹,
I.D. Pimenov¹, O.I. Zvonareva¹, I.V. Mareev²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Clinical Trials: What, Where, When?

Currently randomized clinical trials (RCTs) are a key stage in the development of new drugs. Despite the huge scale of the CT market, general awareness of the issue remains low and the society has formed a number of stereotypes and misconceptions about CTs. The presented review of Russian and foreign studies provides the information on the level of general awareness of clinical research in different countries, as well as among patients and practitioners. The conducted literature analysis demonstrates that awareness of clinical trials remains low both in society at large and among patients or in the professional community of practitioners. According to foreign studies, only 20–30% of respondents have heard anything about medical research while a relatively small percentage of respondents have more complete knowledge of RCTs. Among practitioners, only one in five is sufficiently informed about CTs while, according to different data, only about half fully realize what evidence-based medicine is and understand the importance of CTs as a source of reliable knowledge in everyday practice.

Key words: awareness, clinical trials, evidence-based medicine.

(For citation: Kobyakova OS, Deev IA, Kulikov ES, Shtykh RI, Pimenov ID, Zvonareva OI, Mareev IV. Clinical Trials: What, Where, When? Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2018;73(5):314–320. doi: 10.15690/vramn948)

в первую очередь, это лечащий врач; сравнительно реже узнают о проводимых исследованиях от знакомых [5]; кроме того, поделиться опытом участия могут пациенты, которые уже получали лечение в рамках исследования. Однако и лечащие врачи, и общество в целом плохо осведомлены о проводимых исследованиях, что сказывается на информированности потенциальных участников. Низкая осведомленность врачей приводит к тому, что человек, включенный в исследование, не может обсудить свое участие с третьей (незаинтересованной) стороной, доктора при этом не могут адекватно оценить возможные риски и пользу от участия, а после завершения исследования — его отдаленные эффекты. Низкая осведомленность общества и пациентов имеет другие последствия: например, как было указано выше, иногда участие в КИ является для пациента последним шансом на получение современного лечения. Кроме того, при проведении исследований не всегда удается достичь ориентированности на участников, что в конечном итоге приводит к неполному соответствию выпускаемого препарата потребностям пациентов.

В данный обзор включены отечественные и зарубежные исследования, посвященные уровню осведомленности общества в целом, а также пациентов и практикующих врачей разных стран о клинических исследованиях.

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed и eLIBRARY с использованием поисковой системы Google Scholar. Авторы использовали следующие запросы: осведомленность о клинических исследованиях, восприятие клинических исследований, отношение к клиническим исследованиям.

Осведомленность общества

Лица, не имеющие каких-либо хронических заболеваний, реже всего сталкиваются с предложениями об участии в КИ и, как следствие, имеют наименьшую осведомленность об индустрии исследований в медицине. При этом данная часть населения оказывает значительное влияние на формирование общественного мнения о КИ.

Группа исследователей под руководством S. Parsons [6] опубликовала в 2015 г. результаты масштабного опроса с участием 6931 респондента, проведенного на территории 6 европейских стран, целью которого было выяснить уровень осведомленности по всем аспектам разработки лекарственных средств, а также связь уровня осведомленности с социодемографическими и другими факторами. Результаты исследования показали, что только каждый пятый ($n=1436$; 22%) опрошенный считает, что хорошо информирован о КИ, при этом авторы обнаружили, что мужчины чаще, чем женщины, сообщали о глубоких знаниях касательно разработки лекарственных средств (17 против 15%), а уровень осведомленности снижался с возрастом (от 19% в возрастной группе 18–24 лет до 11% в группе старше 65 лет). Интересно, что респонденты, которые не имели опыта участия в КИ, в пять раз реже утверждали, что хорошо знакомы с принципами разработки и регистрации лекарственных средств (13 против 43%). По результатам анкетирования оказалось, что пациенты хорошо осведомлены о принципах и практике проведения КИ и фармакологии безопасности, но плохо ориентированы в вопросах фармакоэкономики. Также исследователям удалось выяснить, что пожилые люди, женщины, а также респонденты с высокой осведомленностью наиболее заинтересованы в получении

дополнительной информации касательно клинических исследований [6].

В отличие от предыдущих исследователей, V. Joshi и соавт. [7] в 2013 г. провели более детальную сравнительную характеристику осведомленности о КИ респондентов с опытом ($n=40$) и без опыта участия в клинических исследованиях ($n=200$). В анкете предлагалось дать оценку высказываниям по шкале Ликерта от 1 до 5 баллов, где 1 соответствовало полное согласие с утверждением, а 5 — полное несогласие. По данным ученых, респонденты без опыта участия в исследованиях считали, что участие в КИ должно быть добровольным ($1,44\pm 0,72$ против $1,18\pm 0,69$; $p=0,046$), что участие в них дает право на бесплатную медицинскую помощь ($2,01\pm 1,17$ против $1,59\pm 1,18$; $p=0,045$), что лучшим методом по увеличению осведомленности является информационная кампания на телевидении ($1,65\pm 0,91$ против $1,29\pm 0,84$; $p=0,023$). Исследователи также установили, что, по мнению респондентов, основной причиной нежелания участвовать в КИ является недоверие к фармацевтическим компаниям ($2,43\pm 1,29$ против $3,09\pm 1,48$; $p=0,009$). Кроме того, авторы попытались установить, какие детали проведения исследований неизвестны респондентам, никогда не участвовавшим в КИ ($n=200$). Среди опрошенных 25% указали, что они осведомлены о клинических исследованиях, но из них каждый пятый не знал, что исследования преимущественно проводятся на животных; 16% не знали, что субъектами исследования могут быть люди; 6% не знали, что они проводятся для разработки новых лекарственных средств, а 18% считали, что в клинических исследованиях участвуют только смертельно больные пациенты. В целом подобные данные подтверждают результаты европейского исследования о хорошей осведомленности ранее участвовавших в КИ пациентов. Многие респонденты также утверждали, что количество участников в КИ будет возрастать, если они будут бесплатны (73%); если исследователи будут публиковать свои результаты (80%); если лекарственные средства, предлагаемые в рамках исследования, будут улучшать состояние здоровья участников (88%). Авторы исследования также задавали вопрос об источниках информации респондентов о КИ. Оказалось, среди наиболее распространенных источников были телевидение (35%), родственники/друзья (39%), интернет (35%), газеты (65%) и врачи (43%). Также 97% респондентов указали на необходимость повышения осведомленности о медицинских исследованиях в обществе посредством проведения образовательных семинаров, размещения в клиниках рекламных брошюр и проведения информационных кампаний на телевидении [7].

Похожие данные относительно источников информации о КИ были получены исследователями из Кореи под руководством S. Chu и соавт. в 2015 г. [8]. По результатам проведенного исследования ($n=1515$), основным источником информации для респондентов оказались телевидение и радио (86%), газеты (24,6%), родственники и друзья (8,8%), интернет (7,5%), объявления в клиниках (4,2%). Помимо этого в анкете респондентам предлагалось дать оценку трем категориям восприятия клинических исследований по 11-балльной шкале (где баллы 0–3 расценивались как низкие, 4–6 — как средние, 7–10 — как высокие): так, отношение к КИ было оценено в $5,32\pm 2,31$ балла, а оценки безопасности и необходимости составляли $4,71\pm 1,90$ и $7,27\pm 2,15$ соответственно. Кроме того, более молодые респонденты оценивали необходимость КИ ниже, чем более старшие (в возрасте 30, 40 и 50 лет) участники опроса ($p<0,001$). Оказалось также,

что жители маленьких городов в сравнении с жителями крупных мегаполисов оценивали необходимость КИ более низким баллом ($7,00 \pm 2,20$ против $7,46 \pm 2,16$; $p < 0,001$). Важно отметить, что респонденты, показывающие более высокую осведомленность о КИ, оценивали все три категории выше, чем менее осведомленные граждане ($p < 0,01$). Результаты анкетирования также показали, что, по мнению большинства респондентов (45%), выгоду от участия в КИ получают прежде всего пациенты, затем фармацевтические компании (30,6%), медицинское научное сообщество (15,6%) и больницы или врачи (9,0%). Помимо этого исследователи установили, что 75,1% всех опрошенных слышали что-либо о КИ, но только 25% были готовы принять в них участие [8].

Результаты, полученные в исследовании Y. Choi и соавт. [9], проведенном в Сеуле ($n=400$), показали, что большинство всех опрошенных (76,5%) слышали что-либо о КИ, а 3 из 4 (78,8%) также признают пользу КИ для медицины и здоровья населения, но 52,3% респондентов считали, что результаты клинических исследований недоступны для общественности; 49,5% не знали, что данные участников исследования строго конфиденциальны, а 46% не знали, что государственные службы тщательно регулируют этику КИ. Раскрывая вопрос мотивации опрошенных об участии, авторы отмечают, что возможность получать лучшее лечение является ведущей причиной для участия (>70%), а более 20% респондентов указали финансовую выгоду или интерес в исследовании [9].

Как отмечалось ранее, средства массовой информации (СМИ) оказывают огромное влияние на осведомленность о КИ среди населения. В 2008 г. сотрудники университета Данди в Шотландии инициировали информационную кампанию о клинических исследованиях в СМИ. В течение 3 месяцев на местном и национальном телевидении, радио и в газетах транслировалась реклама клинических исследований, для разработки которой привлекались врачи, исследователи и пациенты. Через 6 месяцев от начала кампании был проведен опрос ($n=1040$), результаты которого сопоставлялись с подобным опросом, проведенным до начала кампании ($n=1040$). Сравнительная характеристика показала, что процент людей, слышавших что-либо о КИ, возрос незначительно — с 28,6 (95% ДИ 25,8–31,3) до 37,8% (95% ДИ 34,8–40,7), причем рост осведомленности наблюдался во всех возрастных группах. Наблюдалось также повышение знания по различным аспектам проведения КИ. Например, доля тех, кто понимал, что для проведения КИ необходимо участие граждан всех возрастов, повысился с 4,7 (95% ДИ 2,3–7,1) до 16,5% (95% ДИ 12,9–20,2), а доля тех, кто понимал, что КИ являются способом поиска эффективного лечения, возрос с 2,4 (95% ДИ 0,6–4,1) до 8,4% (95% ДИ 5,6–11,1). Респондентов также просили указать, где они слышали или видели рекламу КИ. Как и в предыдущих описываемых исследованиях, самыми популярными источниками информации о КИ были телевидение (91%), газеты (8%) и радио (8%), иногда источниками информации указывались рекламные постеры (4%) и журналы (1%). При этом, несмотря на повышение осведомленности, желание принять участие в каком-либо КИ возросло незначительно — с 30,4 (95% ДИ 27,6–33,2) до 31,3% (95% ДИ 28,4–34,1) [10].

Исходя из данных, полученных в ходе исследований, проведенных на территории различных государств, можно сделать вывод, что большинство респондентов из разных стран слышали о понятии «клинические исследова-

вания», но большая часть из них имела низкую осведомленность о многих важных аспектах их планирования и проведения. Помимо этого статистически было подтверждено, что участвовавшие в КИ пациенты достаточно хорошо осведомлены о деталях их проведения и аспектах разработки лекарственных средств в целом. Кроме того, жители больших городов значительно чаще имеют хорошую осведомленность об исследованиях и с большим доверием относятся к проведению исследований с участием людей. Также стоит подчеркнуть, что масштабная рекламная кампания способна повысить уровень осведомленности граждан о КИ, что продемонстрировали результаты исследований, спланированных на базе университета Данди. Немаловажен и тот факт, что значительное большинство в обществе одобряет проведение клинических исследований и желает получать больше информации об их различных аспектах и деталях.

Осведомленность пациентов

Хорошая осведомленность пациентов о КИ положительно сказывается на уровне доверия к проводимым исследованиям. Однако нельзя утверждать, что большая часть пациентов в должной степени осведомлена о том, что такое КИ, как они планируются и как контролируется их качественное и безопасное проведение.

В 2010 г. M. Brown и A. Moye (США) [11] проанализировали данные Национального института рака и определили факторы, влияющие на осведомленность о КИ в онкологии. Были использованы данные 7011 взрослых пациентов, из которых 65,9% указали, что они слышали о КИ и считают, что исследования предназначены для проверки эффективности и безопасности новых лекарственных средств и новых методов лечения. Также выяснилось, что заработная плата, образование, а также наличие онкологического заболевания в семье имеют непосредственное влияние на осведомленность пациента о КИ. Например, респонденты, чья заработная плата была выше 35 000 долларов в год, чаще слышали о практике КИ, чем респонденты с меньшей заработной платой ($p < 0,0001$). Также среди респондентов, имеющих образование от 8 классов и ниже, осведомленные пациенты встречаются реже, чем среди тех, кто окончил колледж или университет ($p < 0,0001$). Авторы утверждают, что осведомленность о КИ среди респондентов, в чьих семьях были или есть пациенты с онкологическими заболеваниями, встречается достаточно часто ($p = 0,0064$). По данным исследователей, возраст и пол факторами, влияющими на осведомленность о КИ, не являются [11].

Подтверждение зависимости осведомленности о КИ от некоторых характеристик пациентов можно найти в работе S. Lee и соавт. [12], в которой был проведен опрос 675 респондентов. Высокий уровень осведомленности у респондентов авторы связывают с такими характеристиками, как наличие высшего образования ($p < 0,001$), семейный статус ($p = 0,004$) и высокий уровень дохода ($p = 0,001$), в то время как расстояние до больницы, пол и вероисповедание не имели никакого влияния на уровень осведомленности. Результаты также показали, что респонденты оценивают свои знания о КИ (по шкале от 0 до 10) ниже среднего — $4,5 \pm 2,5$ баллов. Около половины пациентов ($n=361$) были осведомлены, что КИ — это метод доказательства эффективности нового препарата, а более 80% ($n=545$) согласились с высказыванием, что в рамках рандомизированного исследования участников

делят на группы, одна из которых получает препарат, а другая — плацебо, однако 214 (31,7%) пациентов считали, что группа лечения в рамках рандомизированного КИ назначается исходя из собственных предпочтений пациента. Наиболее частым источником получения информации о КИ респонденты указывают врачей ($n=391$; 52%), СМИ ($n=273$; 36,6%), других пациентов ($n=52$; 6,9%), интернет ($n=25$; 3,3%) [12].

Похожую зависимость осведомленности о КИ от социальных характеристик продемонстрировали Y. Lim и соавт. в 2017 г. в Сеуле [13]. На осведомленность о КИ у пациентов позитивно влиял ряд таких факторов, как высокий уровень образования ($p<0,001$), высокий уровень заработной платы ($p=0,021$) и опыт участия в них ($p=0,013$). Авторы также отмечают, что более высокий уровень осведомленности чаще наблюдается среди женщин ($p=0,032$). Помимо этого выяснилось, что 97,4% ($n=387$) всех опрошенных слышали о клинических исследованиях, из них только 5,2% ($n=20$) указали, что могут детально объяснить, что собой представляют КИ; 18,6% ($n=72$) могут в грубой форме дать им определение, а 34,6% ($n=134$) указали, что понимают для чего проводятся исследования, но не могут рассказать о них подробно. Источниками информации респонденты указывали чаще всего своих лечащих врачей (37,5%) и СМИ (34,3%) [13].

Одним из факторов, влияющих на желание пациентов участвовать в КИ, может являться нозология, по поводу которой проводится лечение. Так, британские исследователи во главе L. Mc Grath-Lone [14] в 2015 г. провели масштабное анкетирование больных онкологического профиля, в ходе которого было установлено, что в некоторых группах пациентов больные реже обсуждают возможность участия в КИ, чем пациенты других групп. Например, страдающие раком молочной железы пациентки чаще других (35,9%) обсуждали возможность участия в КИ, а больные урологическими формами рака — реже всех (15,4%). Отрицательно сказываются на возможности возникновения подобных обсуждений и такие факторы, как долговременная история болезни, психические и физиологические осложнения заболевания. В целом из 66 953 опрошенных только 30,4% ($n=20 356$) указали, что с начала обнаружения заболевания они обсуждали с кем-то возможность участия в КИ, а согласились принять участие всего 18,9% ($n=12 689$). Также авторы выяснили, что самый высокий уровень участия наблюдался у пациентов, больных опухолями крови (71,7%) и мочеполовых путей (54,9%) [14].

Важность информирования пациентов о результатах КИ продемонстрировали данные канадских исследователей K. Teschke и соавт. [15], которые изучали мнение граждан Британской Колумбии об участии в медицинских исследованиях. Авторы представили данные, где 81% ($n=1477$) респондентов указали, что факт получения результатов КИ, в котором они участвовали, положительно сказывается на принятии решения об участии [15]. В другой работе исследователи во главе С. Jones [16] в 2015 г. смогли показать, как доступность результатов исследования для потенциальных участников КИ влияет на принятие решения об участии ($n=799$). Стоит заметить, что 95% всех респондентов описывают клинические исследования как важный или очень важный этап в разработке новых методов лечения, причем 286 (36%; 95% ДИ 32–39) пациентов утверждали, что согласились бы на участие в КИ, а 401 (50%; 95% ДИ 47–54) — что задумались бы об участии. Итоги работы относительно фактора доступности результатов КИ показали, что доступная

общественности публикация результатов важна или очень важна для 36 и 48% респондентов соответственно, а 63% респондентов отказались бы участвовать в КИ, если бы исследователи не публиковали результаты исследований. Кроме того, 85% отметили важным получать информацию о публикации в информированном согласии. Оказалось также, что респонденты европейского происхождения чаще имели положительное отношение к КИ, чем афроамериканцы, азиаты или латиноамериканцы (64 против 53%; $p<0,01$). Кроме того, участники с высшим образованием более склонны рассматривать участие в КИ положительно по сравнению с участниками, которые не закончили колледж (64 против 56%; $p<0,01$) [16]. Необходимость информирования о результатах исследований также приводят S. Moograft и соавт. [1]. Так, 75% ($n=197$) респондентов утверждали, что участников следует информировать о результатах КИ [1].

Большинство респондентов исследования, проведенного в Саудовской Аравии L. Al-Dakhil и соавт. в 2016 г. [17], также сказали о своем желании узнать результаты исследований после их завершения ($n=809$; 74,8%). Но кроме этого авторам удалось предоставить данные о факторах, мотивирующих пациентов участвовать в КИ. Так, самым распространенным (87,1%) оказалась религиозная мотивация (87,1%), что, однако, можно объяснить спецификой страны, в которой проводился опрос. Важным фактором мотивации также оказалось желание помочь в разработке новых методов лечения (79,3%). Наиболее значимым барьером являлся страх перед рисками осложнений (79,8%) [17]. В этом же году подобные факторы были выявлены и M. Al-Tannir и соавт. [18]. Наиболее важным фактором, положительно влияющим на готовность принять участие в КИ, респонденты отмечали понимание сути конкретного КИ (89,7%), предоставление информированного согласия (71,4%), а также одобрение со стороны семейного врача (74%). Мотивацией для участия часто указывались стремление помочь обществу (92,3%) и помочь в продвижении медицинского знания (89,6%) [18].

Группе ученых из Великобритании под руководством V. Jenkins [19] удалось показать, как предоставление дополнительной информации влияет на готовность пациентов принять участие в клинических исследованиях. На вопрос «Как вы думаете, пациенты должны быть приглашены для принятия участия в медицинских исследованиях?» большинство пациентов (91%; $n=961$) ответили утвердительно. Примерно 70% ($n=781$) пациентов заявили, что они будут готовы лично участвовать в медицинских исследованиях. Тем не менее количество ответов «Да» упало ($n=589$) на вопросе «Готовы ли вы принять участие в исследовании, где лечение выбрано наугад?» Но важно отметить, что по мере предоставления дополнительной информации о проведении и планировании КИ (например, информации о лекарственных препаратах и их побочных действиях, о праве участника в любой момент отказаться от исследования, о возможности получить эффективное лечение в рамках КИ) готовность принять участие возрастала. Важной деталью является и тот факт, что мужчины отвечали утвердительно на вопрос об участии в КИ чаще, чем женщины. Авторы также определили и то, что респонденты, которые участвовали в КИ ранее, с большей долей вероятности будут участвовать в каких-либо исследованиях в будущем ($p<0,01$). Фактически из 210 человек с опытом участия 162 (77%) заявили, что они согласятся снова участвовать в рандомизированном исследовании [19].

Как показывают данные О. Звонарёвой и соавт. [20], важную роль в процессе принятия решения об участии в КИ играет врач-исследователь. Для оценки влияния врача-исследователя все респонденты были поделены на 2 группы: пациенты, знакомившиеся с информированным согласием совместно с врачом или самостоятельно. Ответы респондентов оценивались по шкале Ликерта от 1 до 5, где 1 — «совсем неважно» и 5 — «чрезвычайно важно». Самыми важными факторами, влияющими на принятие решения об участии в КИ, оказались наблюдение профессиональными специалистами ($3,72 \pm 1,00$), регулярное наблюдение за состоянием ($3,66 \pm 0,98$) и более качественная медицинская помощь ($3,62 \pm 1,00$). Данные факторы были оценены на достоверно более низкий балл группой пациентов, знакомившихся совместно с врачом ($3,55 \pm 0,94$ против $4,01 \pm 0,90$, $p=0,002$; $3,52 \pm 1,01$ против $3,87 \pm 0,90$, $p=0,040$; $3,49 \pm 0,94$ против $3,83 \pm 1,06$, $p=0,020$ соответственно). При оценке факторов, отрицательно повлиявших на интерес к участию в клиническом исследовании, наиболее значимыми оказались риск побочных явлений ($3,01 \pm 1,27$), использование нового препарата ($2,68 \pm 1,21$), а также риск попадания в группу плацебо ($2,64 \pm 1,34$) (так называемые объективные факторы риска). При этом факторы риска побочных явлений и риска попадания в группу плацебо также были оценены на достоверно более низкий балл группой пациентов, знакомившихся с КИ совместно с врачом ($2,87 \pm 1,28$ против $3,33 \pm 1,17$, $p=0,024$ и $2,51 \pm 1,25$ против $3,03 \pm 1,34$, $p=0,022$ соответственно). Кроме того, установлено, что в случае помощи исследователя время ознакомления с информированным согласием сокращается в 3 раза, а респонденты, оценившие КИ как легкое, оказались более заинтересованы в конечных результатах исследования [20].

Опираясь на представленные данные, можно сделать вывод, что большинство пациентов положительно относятся к КИ и необходимости участия людей в медицинских исследованиях, но стоит заметить, что среди респондентов невысока доля тех, кто располагает информацией о важных деталях и правилах проведения КИ, наличие которой положительно сказывается на принятии решения об участии.

Многие исследователи указывают на важность получения результатов КИ для пациентов. Также видно, что наиболее часто пациенты получают информацию от своих врачей и через СМИ (в частности, телевидение и газеты), а наиболее ассоциированными с высоким уровнем осведомленности факторами являются такие характеристики, как уровень заработной платы, образование и личная или семейная история тяжелого заболевания.

Осведомленность врачей

По данным большинства исследований, ключевую роль в осведомленности о КИ и восприятии его пациентами играет именно врач, не являющийся исследователем. Обсуждение пациентом и врачом рисков и пользы КИ повышает доверие к клиническим исследованиям среди больных, а также способствует росту числа пациентов, готовых принять участие. Так, в исследовании S. Jacobs и соавт. [21] путем анкетирования 481 врача-онколога проанализировано влияние различных факторов на решение онкологических пациентов участвовать в КИ. Исследователи установили, что врачи, которые имеют положительное отношение к КИ, привлекают к участию большее количество пациентов, чем врачи, негативно

к ним относящиеся ($\beta=0,13$; $p=0,04$). Также исследователями отмечается положительное влияние непосредственного участия лечащего врача в исследовании на набор участников ($\beta=0,35$; $p<0,00$) [21].

Отношение врачей к обсуждению с пациентами особенностей проведения КИ можно увидеть в работе американских исследователей во главе с С. Kaplan [22]. По результатам работы определено, что из 706 врачей-онкологов 37% обсуждали возможность участия в КИ со своими пациентами и только 33% объясняли пользу и риски участия. Кроме того, авторы проанализировали барьеры, которые препятствуют врачам обсуждать с пациентами возможности их участия в КИ. Самыми распространенными барьерами являются недостаток информации о КИ (отношение шансов 0,59; 95% ДИ 0,48–0,73) и беспокойство о негативном отношении пациента к подобному рода обсуждениям (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,53–0,81; $p<0,0001$). Примечательно, что сотрудники лечебных учреждений на базе Национального института рака привлекают пациентов к участию в КИ чаще (64%), чем врачи, работающие в больницах общего профиля (39%) ($p<0,001$) [22].

В 2011 г. J. Zhang и соавт. [23] попытались определить, как оценивают свои знания о КИ медицинские работники. В опросе приняли участие 284 респондента, среди которых было 129 врачей и 155 медсестер. Только 32 (24,8%; $p<0,001$) врача указали, что знают достаточно много о клинических исследованиях в области онкологии, остальные посчитали свои знания удовлетворительными ($p<0,001$) или недостаточными ($p<0,001$), при этом большинство медсестер указали, что знают очень мало о подобных КИ ($p<0,001$). Но в целом респонденты рекомендуют своим пациентам участие в I (64,4%), II (88,4%) и III (95,1%) фазах исследования. Когда респондентов попросили взять на себя роль онкологических больных, процент готовых к участию составил 48,2 в фазе I, 72,9 в фазе II и 89,8 в фазе III [23].

Опрос, проведенный L. Ulvenes и соавт. [24] среди врачей в Норвегии, показал знания врачей в области КИ. Из 976 респондентов 80% согласились с утверждением, что доказательная медицина помогает в практике врача, 52% считают, что КИ могут улучшить состояние больного, но при этом 54% указывают на сложность проведения клинических исследований из-за большой занятости клинической практикой. Среди респондентов только 31% принимали участие в КИ, 51% хотели бы это сделать, а 15% никогда не проявляли к этому интерес [24].

Косвенным показателем осведомленности о КИ могут служить опросы докторов о доказательной медицине (evidence-based medicine, ЕВМ). Например, исследование А. Heselmanns и соавт. [25], проведенное на базе Национального института инвалидности и медицинского страхования, показало, что врачи (90,5%) в целом имеют положительное отношение к доказательной медицине, но только половина (56,2%) что-либо читали о ней, а 50,5% посещали курсы по доказательной медицине [25]. В Италии С. De Vito и соавт. [26], помимо схожих данных о том, что большая часть врачей (59,9% из 654) достаточно редко читает о последних КИ и только 32,1% используют их результаты в клинической практике, продемонстрировали также, что среди тех, кто отслеживает состояние доказательной медицины, преобладают врачи, которые владеют английским языком ($p<0,001$), имеют доступ к интернету ($p=0,005$) и продолжают непрерывное образование ($p<0,001$). Авторы помимо прочего отмечают, что только 19,2% опрошенных ими респондентов посещали курсы доказательной медицины [26].

На базе Копенгагенской университетской больницы было проведено анкетирование врачей на знание терминологии, часто используемой в доказательной медицине. В анкету также были включены вопросы, связанные с приоритетами использования различных источников информации, критической оценкой научной литературы и отношением к внедрению доказательной медицины в ежедневную практику врача. Результаты опроса ($n=225$) были описаны R. Oliveri и соавт. [27]. В анкете предлагалось дать определение 12 терминам по шкале от 1 до 4, где 1 — полное непонимание термина, 4 — полное понимание. Полностью все термины понимали лишь 4,4% всех респондентов. Хороший средний балл показывали врачи, имеющие докторские степени (3,8; межквартильный диапазон 3,4–3,9), часто использующие PubMed (3,6; межквартильный диапазон 3,3–3,8) и библиотеку Кокрейна (3,8; межквартильный диапазон 3,6–3,9) [27].

В ряде арабских стран также проводились исследования на знание врачей о доказательной медицине и их отношении к данному подходу. Так, в Иордании, по данным М. Al-Omagi и соавт. [28], большинство респондентов (91,2%) согласны, что результаты КИ полезны в ежедневном лечении пациентов, но около половины (47,5%) не знали о библиотеке Кокрейна, и только 5% использовали ее для оказания помощи больным. Также многие врачи (54,4%) утверждали, что изучение доказательной медицины увеличивает нагрузку на врачей, однако большинство (83,3%) считает, что подобные курсы должны входить в учебную программу студентов медицинского профиля [28]. Позитивное отношение к доказательной медицине продемонстрировали врачи Ирана [29] и Саудовской Аравии [30]. Но в обеих странах доля врачей, интересующихся последними результатами исследований в области доказательной медицины, невысока, при этом немногие из них имеют доступ к библиографическим данным о доказательной медицине.

Отечественные исследования на подобную тематику проводились в 2005 г. в Волгограде. В работе Л. Аджиенко [31] показано, что только 59% врачей считают КИ достоверным показателем эффективности новых лекарственных средств. Частыми барьерами на пути развития практики КИ респонденты указывают неразвитость материально-технической базы лечебно-профилактических учреждений (68%) и политику администрации учреждения (13%). Стоит заметить, что 68% всех врачей считают себя вправе рекомендовать пациенту участие в КИ; более того, многие (58%) считают, что их коллеги достаточно компетентны для их проведения [31].

Несмотря на то, что знания в области доказательной медицины и проведения КИ среди врачей в разных странах отличаются, процент врачей, интересующихся достижениями доказательной медицины, почти везде низок, но при этом основная масса врачей положительно относится к КИ и считает их важным этапом проверки безопас-

ности и эффективности новых лекарственных средств. Информационными ресурсами, предоставляющими возможность получать актуальные и свежие знания в области доказательной медицины, предпочитает пользоваться небольшая доля клиницистов, а основными барьерами на пути приобретения новых знаний указываются недостаток времени и увеличение нагрузки.

Заключение

Проведенный анализ литературы показал, что осведомленность о клинических исследованиях остается низкой как в обществе в целом, так и среди пациентов и в профессиональном сообществе практикующих врачей.

Низкая осведомленность о КИ является препятствием при принятии решения об участии в исследованиях: так, если потенциальный участник захочет участвовать в клиническом исследовании, то, вероятно, он получит информацию о КИ в искаженном виде, что не позволит учесть всю пользу и риски от участия в исследовании. Для онкологических пациентов участие в клинических исследованиях зачастую является единственной возможностью получить современную жизненноспасающую терапию. Кроме того, низкая информированность общества о клинических исследованиях приводит к затруднениям при наборе пациентов.

Сложившаяся ситуация говорит о целесообразности проведения исследований по изучению уровня осведомленности о клинических исследованиях среди населения России.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (грант РНФ № 18-78-10016).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

Разработка концепции обзора, методологии поиска — Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Звонарева О.И. Поиск литературы в базах данных — Штых Р.И., Пименов И.Д., Мареев И.В. Анализ и интерпретация отобранных источников — все авторы. Написание разделов статьи — все авторы. Редактирование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания — Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Звонарева О.И. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Moorcraft SY, Marriott C, Peckitt C, et al. Patients' willingness to participate in clinical trials and their views on aspects of cancer research: results of a prospective patient survey. *Trials*. 2016;17:17. doi: 10.1186/s13063-015-1105-3.
- synergycro.ru [Internet]. SRG Orange Papers. Orange paper: *clinical trials in Russia 1st quarter 2017*; 2007–2017 [cited 2017 Aug 20]. Available from: <http://synergycro.ru/analytics/orange-paper.html>.
- Viergever RF, Li K. Trends in global clinical trial registration: an analysis of numbers of registered clinical trials in different parts of the world from 2004 to 2013. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008932. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008932.
- lillypad.lilly.com [Internet]. Patient participation in clinical trials infographic; c1994-2017 [updated 2016 Jan 25; cited 2017 Aug 15]. Available from: <https://lillypad.lilly.com/>.
- Куликов Е.С., Деев И.А., Кобякова О.С., и др. Клиническое исследование глазами пациента: мотивация, ожидания, восприятие // *Клиническая медицина*. — 2017. — Т.95. — №8 — С. 751–757. [Kulikov ES, Deev IA, Kobyakova OS, et al. Clinical trials in Russia through patients' eyes: motivation, expectations, and perceptions. *Klinicheskaya meditsina*. 2017;95(8):751–757. (In Russ.)]
- Parsons S, Starling B, Mullan-Jensen C, et al. What the public knows and wants to know about medicines research and develop-

- ment: a survey of the general public in six European countries. *BMJ Open*. 2015;5(4):e006420. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006420.
7. Joshi VD, Oka GA, Kulkarni AA, Bivalkar VV. Public awareness and perception of clinical trials: quantitative study in pune. *Perspect Clin Res*. 2013;4(3):169–174. doi: 10.4103/2229-3485.115378.
 8. Chu SH, Kim EJ, Jeong SH, Park GL. Factors associated with willingness to participate in clinical trials: a nationwide survey study. *BMC Public Health*. 2015;15:10. doi: 10.1186/s12889-014-1339-0.
 9. Choi YJ, Beck SH, Kang WY, et al. Knowledge and perception about clinical research shapes behavior: face to face survey in Korean General Public. *J Korean Med Sci*. 2016;31(5):674–681. doi: 10.3346/jkms.2016.31.5.674.
 10. Mackenzie IS, Wei L, Rutherford D, et al. Promoting public awareness of randomized clinical trials using the media: the ‘Get Randomised’ campaign. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(2):128–135. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03561.x.
 11. Brown M, Moyer A. Predictors of awareness of clinical trials and feelings about the use of medical information for research in a nationally representative US sample. *Ethn Health*. 2010;15(3):223–236. doi: 10.1080/13557851003624281.
 12. Lee SJ, Park LC, Lee J, et al. Unique perception of clinical trials by Korean cancer patients. *BMC Cancer*. 2012; 12:594. doi: 10.1186/1471-2407-12-594.
 13. Lim Y, Lim JM, Jeong WJ, et al. Korean cancer patients’ awareness of clinical trials, perceptions on the benefit and willingness to participate. *Cancer Res Treat*. 2017;49(4):1033–1043. doi: 10.4143/crt.2016.413.
 14. Mc Grath-Lone L, Day S, Schoenborn C, Ward H. Exploring research participation among cancer patients: analysis of a national survey and an in-depth interview study. *BMC Cancer*. 2015;15:618. doi: 10.1186/s12885-015-1628-8.
 15. Teschke K, Marino S, Chu R, et al. Public opinions about participating in health research. *Can J Public Health*. 2010;101(2):159–164.
 16. Jones CW, Braz VA, McBride SM, et al. Cross-sectional assessment of patient attitudes towards participation in clinical trials: does making results publicly available matter? *BMJ Open*. 2016;6(11):e013649. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013649.
 17. Al-Dakhil LO, Alanazy R, Al-Hamed RE, et al. Attitudes of patients in developing countries toward participating in clinical trials: a survey of Saudi patients attending primary health care services. *Oman Med J*. 2016;31(4):284–289. doi: 10.5001/omj.2016.55.
 18. Al-Tannir MA, El-Bakri N, Abu-Shaheen AK. Knowledge, attitudes and perceptions of Saudis towards participating in clinical trials. *PLoS One*. 2016;11(2):e0143893. doi: 10.1371/journal.pone.0143893.
 19. Jenkins V, Farewell D, Batt L, et al. The attitudes of 1066 patients with cancer towards participation in randomised clinical trials. *Br J Cancer*. 2010;103(12):1801–1807. doi: 10.1038/sj.bjc.6606004.
 20. Звонарева О.И., Куликов Е.С., Деев И.А., и др. Роль информированного согласия в принятии решения об участии в исследовании: данные многоцентрового исследования в России «Лицом к лицу» // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2016. — Т.15. — №4 — С. 40–51. [Zvonareva OI, Kulikov ES, Deev IA, et al. Role of informed consent in a decision-making on participation in the clinical trial: multicenter study in Russia “Face to face”. *Bulletin of Siberian medicine*. 2016;15(4):40–51. (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-40-51.
 21. Jacobs SR, Weiner BJ, Reeve BB, et al. Organizational and physician factors associated with patient enrollment in cancer clinical trials. *Clinical Trials*. 2014;11(5):565–575. doi: 10.1177/1740774514536000.
 22. Kaplan CP, Nápoles AM, Dohan D, et al. Clinical trial discussion, referral, and recruitment: physician, patient, and system factors. *Cancer Causes Control*. 2013;24(5):979–988. doi: 10.1007/s10552-013-0173-5.
 23. Zhang J, Zhang H, Yu C, et al. The attitudes of oncology physicians and nurses toward phase I, II, and III cancer clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2011;32(5):649–653. doi: 10.1016/j.cct.2011.04.015.
 24. Ulvenes LV, Aasland O, Nylenna M, Kristiansen IS. Norwegian physicians’ knowledge of and opinions about evidence-based medicine: cross-sectional study. *PLoS One*. 2009;4(11):e7828. doi: 10.1371/journal.pone.0007828.
 25. Heselmans A, Donceel P, Aertgeerts B, et al. The attitude of Belgian social insurance physicians towards evidence-based practice and clinical practice guidelines. *BMC Fam Pract*. 2009;10:64. doi: 10.1186/1471-2296-10-64.
 26. De Vito C, Nobile CG, Furnari G, et al. Physicians’ knowledge, attitudes and professional use of RCTs and meta-analyses: a cross-sectional survey. *Eur J Public Health*. 2009;19(3):297–302. doi: 10.1093/eurpub/ckn134.
 27. Oliveri RS, Gluud C, Wille-Jørgensen PA. Hospital doctors’ self-rated skills in and use of evidence-based medicine — a questionnaire survey. *J Eval Clin Pract*. 2004;10(2):219–226. doi: 10.1111/j.1365-2753.2003.00477.x.
 28. Al Omari M, Khader Y, Jadallah K, et al. Evidence-based medicine among hospital doctors in Jordan: awareness, attitude and practice. *J Eval Clin Pract*. 2009;15(6):1137–1141. doi: 10.1111/j.1365-2753.2009.01260.x.
 29. Ahmadi-Abhari S, Soltani A, Hosseinpanah F. Knowledge and attitudes of trainee physicians regarding evidence-based medicine: a questionnaire survey in Tehran, Iran. *J Eval Clin Pract*. 2008;14(5):775–779. doi: 10.1111/j.1365-2753.2008.01073.x.
 30. Al-Ansary LA, Khoja TA. The place of evidence-based medicine among primary health care physicians in Riyadh region, Saudi Arabia. *Fam Pract*. 2002;19(5):537–542. doi: 10.1093/fampra/19.5.537.
 31. Аджиенко В.Л. Отношение врачей к практике клинических исследований // *Вестник ВолГМУ*. — 2005. — Т.4. — №16. — С. 32–34. [Adzhienko VL. Physician’s attitude to the practice of clinical trials. *Vestnik VolGМУ*. 2005;4(16):32–34. (In Russ.)]

320

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кобякова Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор [Olga S. Kobyakova, MD, PhD, Professor];
адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2, Moscovsky trakt, 634050 Tomsk, Russia],
e-mail: olga_kobyakova@rambler.ru, SPIN-код: 1373-0903, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0098-1403

Деев Иван Анатольевич, д.м.н., профессор [Ivan A. Deev, MD, PhD, Professor];
e-mail: ivandeyev@yandex.ru, SPIN-код: 2730-0004, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4449-4810

Куликов Евгений Сергеевич, д.м.н., профессор [Evgeny S. Kulikov, MD, PhD, Professor];
e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com, SPIN-код: 9934-1476, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0088-9204

Штых Роман Игоревич [Roman I. Shtykh]; e-mail: shtykh.roman@gmail.com, SPIN-код: 3988-4881,
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9060-7428

Пименов Игорь Дмитриевич [Igor D. Pimenov]; e-mail: igor.d.pimenov@gmail.com, SPIN-код: 3757-0769,
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3866-100X

Звонарёва Ольга Игоревна [Olga I. Zvonareva]; e-mail: zvonoks@gmail.com, SPIN-код: 9145-4513,
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5548-7491

Мареев Игорь Владимирович [Igor V. Mareev]; e-mail: igor.mareev@pharmso.ru, SPIN-код: 9629-3810,
ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0700-121X