

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

Кафедра організації та економіки фармації

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
на тему: **ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В УКРАЇНІ В**  
**ПЕРІОД ДІЇ ВІЙСЬКОВОГО СТАНУ**

**Виконала:** здобувач вищої освіти 5 курсу, групи В-1-А  
напряму підготовки 22 Охорони здоров'я

спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

освітня програма Фармація

Сидоренко Марина Володимирівна

**Керівник:** кандидат фармацевтичних наук, асист.  
Коношевич Л.В.

**Рецензент:** доцент, кандидат фармацевтичних наук  
Козіко Н.О.

**Київ 2024 рік**

## АНОТАЦІЯ

Сидоренко Марина Володимирівна

### ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В УКРАЇНІ ПІД ЧАС ВІЙСЬКОВОГО СТАНУ

**Ключові слова:** клінічні випробування, фаза досліджень, військовий стан, лікарські засоби, фармацевтичний ринок.

**Вступ.** Клінічні дослідження лікарського засобу є необхідним етапом розробки будь-якого нового препарату, або розширення показань для застосування лікарського засобу, вже відомого лікарям. Сфера проведення КД в Україні з початком введення військового стану зазнала значних змін, проте поступово адаптувалася до нових умов та розвивається далі.

**Матеріали і методи.** аналіз стану клінічних досліджень в Україні із введенням військового стану. Реєстр клінічних досліджень в Україні за період 2022-2023 років. Нормативно-правова база проведення клінічних досліджень ВООЗ, Європейського Союзу, МОЗ України. Використано аналітичний, пошуковий та статистичний методи дослідження.

**Результати.** 1. Клінічні дослідження лікарського засобу є необхідним етапом розробки будь-якого нового ЛЗ, або розширення його показань. Станом на сьогодні проводяться такі види клінічних досліджень: пілотне; рандомізоване; контрольоване; відкрите; проспективне; паралельне; когортне клінічне дослідження. Усі види клінічних досліджень проводяться в 4 етапи (фази). Аналіз українського ринку клінічних досліджень показав, що більшість досліджень, які в нас проводяться, - КД пізніх фаз (III та IV фаз дуже рідко II фаза).

2. Аналіз правових аспектів проведення КД в Україні та світі показав, що основним регуляторним документом проведення КД є Гельсінська декларація 1964 року та Нюрнберський кодекс 1947 р. До українських нормативних документів, які регулюють проведення клінічних досліджень, відносяться (у послідовності згідно їх нормативного впливу): Конвенція про права людини та біомедицину; Цивільний кодекс України; Закон України № 123/96-ВР від

04.04.1996 «Про лікарські засоби»; Основи законодавства про охорону здоров'я; Наказ МОЗ України від 23.09.2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики»; Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008», затверджена наказом МОЗ від 16.02.2009 N 95 та Державна фармакопея України, доповнення 2.

3. Галузь клінічних досліджень в Україні досить швидко адаптувалась до умов війни. Лише 17% всіх КД в Україні було скасовано після 24.02.2022. вже з 17 березня почали відновлюватись проведення КД та реєструватись нові заяви. Найбільше КД в Україні проводиться в галузі онкології. У 2023 році сфера КД в нашій країні почала зазнавати відчутних позитивних змін – збільшилась кількість спонсорів з міжнародного простору, повертаються з-за кордону пацієнти-учасники досліджень на зареєстровані місця проведення досліджень.

## SUMMARY

Sidorenko Maryna Volodymyrivna

CONDUCTING CLINICAL TRIALS IN UKRAINE DURING MARTIAL LAW

**Keywords:** clinical trials, research phase, martial law, medicinal products, pharmaceutical market.

**Introduction.** Clinical trials of a medicinal product are a necessary stage in the development of any new drug or the expansion of indications for the use of a drug already known to doctors. The sphere of clinical trials in Ukraine has undergone significant changes since the introduction of martial law, but has gradually adapted to the new conditions and is developing further.

**Materials and methods.** The subject of the study is clinical trials. Object of study - clinical trials in Ukraine for the period of 2022-2023. The methodological basis of the study was based on the information Internet resources of the WHO, the European Union, and the SEC of the Ministry of Health of Ukraine. Analytical, search and statistical research methods were used.

**Results.** 1. Clinical trials of a medicinal product are a necessary stage in the development of any new medicinal product or expansion of its indications. As of today, the following types of clinical trials are being conducted: pilot; randomized; controlled; open-label; prospective; parallel; cohort clinical trials. All types of clinical trials are conducted in 4 stages (phases). An analysis of the Ukrainian clinical trials market has shown that most of the trials conducted in our country are late-phase trials (Phase III and Phase IV, very rarely Phase II).

2. Analysis of the legal aspects of conducting clinical trials in Ukraine and worldwide showed that the main regulatory documents for conducting clinical trials are the 1964 Helsinki Declaration and the 1947 Nuremberg Code: Convention on Human Rights and Biomedicine; Civil Code of Ukraine; Law of Ukraine No. 123/96-BP dated 04.04.1996 "On Medicinal Products"; Fundamentals of Healthcare Legislation; Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009 "On

Approval of the Procedure for Conducting Clinical Trials of Medicinal Products and Examination of Clinical Trial Materials and the Model Regulations on Ethics Commissions"; Guideline "Medicinal Products. Good Clinical Practice. ST-N MHU 42-7.0:2008", approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine N 95 dated February 16, 2009 and the State Pharmacopoeia of Ukraine, Supplement 2.

3. The clinical trials industry in Ukraine has adapted to the war rather quickly. Only 17% of all clinical trials in Ukraine were canceled after 02/24/2022. On March 17, clinical trials began to resume and new applications were registered. Most of the clinical trials in Ukraine are conducted in the field of oncology. In 2023, the field of clinical trials in our country began to undergo significant positive changes: the number of sponsors from the international space increased, and patients participating in trials returned from abroad to registered trial sites.

## Зміст

ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1 ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖУВАНОЇ ТЕМИ	10
1.1 Історія виникнення та розвитку клінічних досліджень	10
1.2 Поняття та види клінічних досліджень	17
1.3 Етапи проведення клінічних досліджень	25
Висновки до 1 розділу	30
РОЗДІЛ 2 ЗНАЧЕННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДЛЯ МЕДИЦИНИ І ФАРМАЦІЇ. СТРУКТУРА ТА ПРАВОВІ АСПЕКТИ	31
2.1 Організаційні моменти клінічних досліджень. Правові та етичні норми проведення	31
2.2 Світовий ринок клінічних досліджень	40
Висновки до 2 розділу	43
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В УКРАЇНІ В ПЕРІОД ДІЇ ВІЙСЬКОВОГО СТАНУ	44
3.1 Правове регулювання клінічних досліджень в Україні	44
3.2 Сучасний стан клінічних досліджень в Україні	45
Висновки до 3 розділу	55
ВИСНОВКИ	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	58

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ВООЗ	всесвітня організація охорони здоров'я
ДЕЦ	Державний Експертний Центр
ДМ	доказова медицина
ЄС	Європейський Союз
ЕСО/НЕК	Експертна Рада Організації/Незалежний Етичний Комітет
КД	клінічні дослідження
КДО	контрактним дослідницьким організаціям
ЛЗ	лікарський засіб
МОЗ	Міністерство Охорони Здоров'я
ЦК	Цивільний кодекс
ШОКС	Шкала оцінки клінічного стану
ССТ	controlled clinical trials
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice, Належна Клінічна Практика
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
WMA	World Medical Agency

## ВСТУП

**Актуальність.** Щороку у всьому світі розробляється та реєструється безліч нових лікарських засобів. Для того, щоб ЛЗ пройшов реєстрацію на фармацевтичному ринку необхідне проведення клінічних досліджень. Перші клінічні дослідження відомі нам з досить давніх часів, коли вперше проводились дослідження впливу кави на організм. Пізніше запроваджено було проведення експериментів на рідних та знайомих вчених та лікарів, які проводили ці дослідження. А вже з часом клінічні дослідження було систематизовано, розроблено та затверджено алгоритм їх проведення, алгоритм вибору виду клінічного дослідження.

В Україні проведення КД має свої переваги – висока готовність пацієнтів до участі в КД, більша економічність та висока інфраструктурна можливість їх проведення. Проте з початком повномасштабного вторгнення Росії до України галузь КД, як і інші галузі, зазнали значних змін. Близько 17% проводимих КД в Україні було скасовано повністю, деякі дослідження були призупинені та завдяки швидкій адаптації регуляторних органів, бізнесу та активній позиції пацієнтів вони зрештою досить швидко були поновлені. З кожним місяцем, якщо не тижнем, стан КД в Україні зазнає позитивних змін, відновлюється та навіть затверджуються нові заявки на проведення клінічних випробувань.

**Метою роботи** є проведення аналізу стану клінічних Досліджень в Україні із введенням військового стану.

**Предмет роботи** – клінічні дослідження.

**Об'єкт роботи** – сфера клінічних досліджень в Україні за період 2022-2023 років.

Виходячи з актуальності та мети роботи перед нами було поставлено наступні завдання:

- дослідити основні аспекти впровадження та розвитку КД в Україні та світі, визначити їх основні види КД та процедурою їх проведення;
- проаналізувати правові аспекти проведення КД в Україні та світі;



- провести аналіз стану КД в Україні у зв'язку з введенням військового стану 24.02.2022 року.

**Методологічну базу дослідження** склали інформаційні інтернет-ресурси ВООЗ, Європейського Союзу, ДЕЦ МОЗ України. Було використано аналітичний, пошуковий та статистичний методи дослідження.

Поставлені завдання та тема роботи зумовили її **структуру**: робота складається з 3 розділів, 7 підрозділів, вступу, висновків, списку джерел (39) та ілюстрована 7-ма таблицями і 20-ма рисунками. Загальний обсяг роботи – 63 аркуші.

Результати досліджень були опубліковані XV Міжнародній науково-практичній конференція «Distance education as the main problem of young people», 26 грудня 2023 р., Мадрид, Іспанія. Сертифікат знаходиться у Додатку А.

## РОЗДІЛ 1 ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖУВАНОЇ ТЕМИ

### 1.1 Історія виникнення та розвитку клінічних досліджень

Тривалий час медичні знання та вміння не мали систематизації і передавалися з покоління в покоління, від учня до вчителя. Їх не оцінювали критично, у них просто вірили. Інформацію, отриману від учителя, вважали однозначно достовірною і не піддавали обговоренню. Для застосування будь-якого методу терапії (трави, настої, кровопускання, припікання ран і багато чого іншого) не потрібно було ні підтвердження його ефективності, ні підтвердження його безпеки, ні навіть простого порівняння з іншими способами лікування [3].

Перше порівняльне дослідження було описано в Старому Завіті, в 1 розділі Книги пророка Даниїла. Іудейський цар Іоахим направив групу молодих людей навчатися у жерців-халдеїв. Кожному учню було призначено харчування від царського столу, що включало переважно важку м'ясну їжу і вино. Данило і його чотири товариші не захотіли «шкідливої їжі» і попросили дозволу харчуватися овочами і водою. Головний євнух, який опікувався ними, злякався, що його підопічні знесиляться і схуднуть від такого харчування, і йому не уникнути царського гніву. Тоді Данило запропонував невеликий 10-денний експеримент, під час якого він сам і його друзі дотримувалися «овочевої дієти», а решта харчувалися «традиційно». У результаті головний євнух побачив, що царевич і його товариші не просто не постраждали від такого плану харчування, а навіть навпаки, почувалися краще за інших учнів. Таким чином у цьому випадку ми, по суті, бачимо відкрите порівняльне дослідження. І хоча з сучасної точки зору, до організації цього «дослідження» можна пред'явити багато претензій, але це перший доступний для нас опис порівняльного експерименту [5].

Одне з найбільш ранніх обсерваційних досліджень було проведено майже 1000 років тому в Китаї. Атлас *Materia Medica* (Бен Цао Ту Цзин) склав і відредагував Сонг Су, відомий учений, адміністратор, дипломат і військовий стратег [29-30].

Під час цього дослідження було задокументовано випробування женьшеню в медичних цілях (рис. 1.1.1).



Рисунок 1.1.1 – Задокументовані дослідження властивостей женьшеню

Щоб оцінити ефект женьшеню *Shangdang* на організм, двох піддослідних попросили пробігти однакову відстань одночасно. Один отримав женьшень, а інший - ні. Після пробіжки протягом приблизно трьох-п'яти лі (приблизно 1500-2500 метрів) у людини, яка не отримала женьшень, з'явилася сильна задишка, а в тієї, яка приймала женьшень, дихала рівно і спокійно.

Женьшень довго застосовувався для лікування людей у Китаї, як задокументовано в цьому тексті 17-го століття. Це обсерваційне дослідження також є першим зареєстрованим прикладом КД з контрольною групою. Наявність контрольної групи є одним із наріжних каменів сучасних клінічних випробувань.

У XVI столітті французький лікар-новатор Амбруаз Паре (рис. 1.1.2) випробовував протиопікові розчини на погорільці, обробляючи ліву половину його обпаленого обличчя одним розчином, праву - іншим. П'ять століть потому американські вчені зі Стенфордського університету провели успішні випробування гелю для загоєння ран у разі бульозного епідермолізу в дітей. Між цими двома важливими, в чомусь спадкоємними, дослідженнями різниця не тільки часова: Паре міг випробувати свою гіпотезу на людині моментально, його

пізніші колеги пройшли великий шлях, перш ніж їхні ліки торкнулися шкіри хворих дітей. І ці правила, на жаль, написані людськими трагедіями.

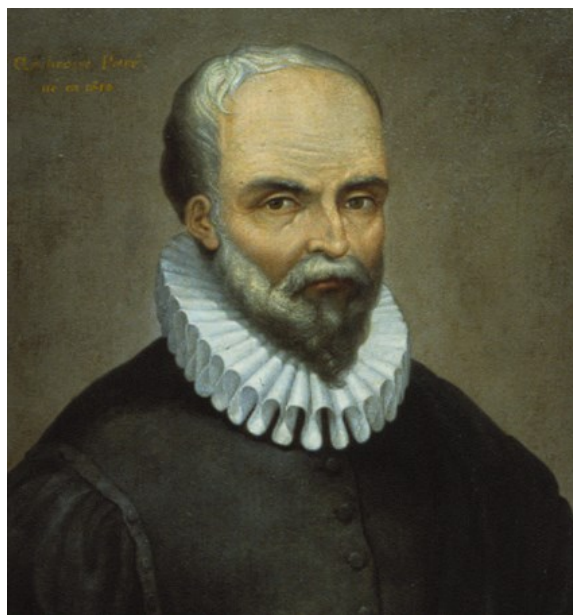


Рисунок 1.1.2 – Французький хірург Амбруаз Паре

Одним із перших добре задокументованих в історії медицини дослідів на людях став знаменитий досвід корабельного лікаря Джеймса Лінда (рис. 1.1.3), якого також вважають винахідником плацебо-контрольованих досліджень [35-36].



Рисунок 1.1.3 – Джеймс Лінд, лікар британського флоту

У 1747 році він провів дослідження на невеликій групі матросів (загалом 12 осіб) з лікування цинги, етіологія якої на той момент була невідома. Своїх піддослідних він розділив на 6 груп, і провів порівняння ефективності кількох засобів: сірчаної кислоти, оцту, морської води, сидру, власного винаходу із суміші мускатного горіха, часнику та хрону, та дію апельсинів і лимонів. Незавжди здогадатися, що ефект від лікування Д. Лінд побачив тільки у двох матросів, які отримували цитрусові. А про те, що саме нестача вітаміну С призводить до симптомів цинги, відомо стало набагато пізніше, лише в ХІХ столітті. Можна впевнено заявити, що саме ці дослідження зрештою призвели до появи найважливішого сучасного положення ДМ: під час проведення досліджень втручань обов'язково має бути порівняння, обов'язково має бути щонайменше дві групи: дослідження та контролю [38].

У ХVІІІ столітті відбувся знаменитий кавовий експеримент. А провів його шведський король Густав ІІІ. Його величність вирішив перевірити свою гіпотезу про шкоду кави, для чого обрав двох ув'язнених-близнюків. Одного з них король наказав до кінця життя поїти чаєм, іншого - кавою. Гіпотеза не підтвердилася, і «кавовий» каторжанин пережив як рідного брата, так і самого короля-експериментатора і помер у глибокій старості. Тут цікаво те, що Густав ІІІ обрав саме близнюків: учені майбутнього візьмуть цей метод на озброєння, щоб оцінити ступінь впливу генів і середовища розвитку на результат випробування. Знав би його величність, що сьогодні рахунок повномасштабних досліджень впливу кави на здоров'я йде на сотні, якщо не на тисячі.

Важливим і примітним етапом у розвитку КД стала поява плацебо в 1829-1832 рр. Уже тоді існував такий напрямок у медицині як гомеопатія, і вже тоді застосування надмалих доз будь-якої речовини викликало у вчених великі сумніви. Імператор Микола І дав вказівку «розібратися», і Міністерством внутрішніх справ було ініційовано дослідження з вивчення ефективності гомеопатичної терапії. Так було організовано 3 групи пацієнтів, в одній з яких лікуванням займався лікар-гомеопат. У другій групі використовували традиційні для того часу засоби і кровопускання, а третя група мала стати контрольною. У

цій третій групі вирішили не використовувати жодних ліків, але оскільки навіть за мірками того часу повна відсутність лікування мало дивний вигляд, то, окрім хорошого харчування, адекватних умов утримання, вирішили виготовити «нешкідливі» пігулки з лактози та какао, тобто, плацебо. За іронією долі, саме в цій третій групі результати лікування виявилися найкращими. Гомеопатію було заборонено на кілька років, а існуючі тоді стандарти лікування переглянуто [36-37].

Американський лікар Остін Флінт (рис. 1.1.4) підійшов до вивчення плацебо ще більш системно. Він давав «пустушку» 13 хворим із гострою ревматичною лихоманкою і досить методично фіксував такі «кінцеві точки», як тривалість атак і періодів без активності процесу, враховував ускладнення, кількість залучених суглобів. У нього не було паралельної групи порівняння, але він провів порівняльний аналіз своїх результатів з відомими, опублікованими на той момент даними. Це дослідження знову наголосило на необхідності проведення проспективних порівняльних досліджень і на необхідності відокремлювати ефект від лікування, від природного перебігу захворювання та ефекту плацебо [33].



Рисунок 1.1.4 – Американський лікар Остін Флінт

У ХІХ столітті медики гостро потребували нових моделей для винаходу профілактичних і терапевтичних методів. І багато ентузіастів медицини стали піддослідними у власних експериментах.

Британський епідеміолог А. Вайт 1802 року прищепив собі збудника чуми, вирішивши довести, що вона викликає напад малярії. Доктор настільки був упевнений у своїй гіпотезі, що поставив собі правильний діагноз тільки на восьмий день страждань, його доправили в лікарню і там він помер. Його колега Алоїс Розенфельд стверджував, що знайшов ефективний засіб від «0чорної смерті» і, озброївшись ним, заразив себе «чумною паличкою». На жаль, препарат не спрацював, і доктор помер.

Американський лікар Енох Гейл вирішив розвіяти міф про пряме проходження рідини між шлунком і нирками. Для цього він пив забарвлену рідину, а потім вивчав свої кров і сечу на предмет зміни кольору. Пояснюючи вибір власного тіла як об'єкта для дослідів, Гейл стверджував, що «ніхто, окрім професіоналів, не може оцінити ступінь незручностей або ризику, яких випробовувані можуть зазнати...» [5; 33].

У пошуках профілактичних і лікувальних препаратів від висипного тифу, холери, сифілісу, гонореї, чуми, кору, поліомієліту на собі ставили експерименти знамениті лікарі, біологи та епідеміологи І. І. Мечников, Ф. Свідеаур, Д. С. Сушковський, А. Вайт, А. Розенфельд, Р. Дженет, А. Клот, В. А. Хавкін, Дж. Ендерс і Т. Пібс, З. В. Єрмольєва, М. Броді та Дж. Колмер, Г. Копровські, М. П. Чумаков та О. А. Смородінцева та ін. Смородинцев після неодноразових випробувань на собі вакцинував від поліомієліту свою 5-річну внучку. Історії самовідданої боротьби дослідників за істину описано, наприклад, у книзі Гуго Глязера «Драматична медицина. Досліди лікарів на собі» (1965).

Перше в історії сліпе рандомізоване дослідження було проведено в 1931 році. Раніше для лікування туберкульозу використовували препарати золота, що мали велику кількість побічних ефектів. Ефективність їх щодо мікобактерії туберкульозу доведена не була. Американський лікар і вчений, професор Джеймс Амберсон провів дослідження з принципово новим дизайном. По-перше: у

дослідженні брали участь лише 24 пацієнти, але їх розділили на дві групи по 12 осіб, і, що найголовніше, розподіл пацієнтів за групами було проведено випадковим чином: шляхом підкидання монетки. Перша група отримувала ін'єкції препарату золота (санокризин/*sanocrysin*), а друга - плацебо (ін'єкції фізрозчину для імітації введення внутрішньовенного препарату). По-друге: це було сліпе дослідження - ні самі пацієнти, ні персонал лікарні не знали, хто з хворих яке лікування отримує. У результаті було отримано дані про неефективність санокризину, і про достовірно більшу кількість побічних реакцій при його застосуванні порівняно з плацебо. Результати цього дослідження було опубліковано в журналі *American Review of Tuberculosis* того ж 1931 року [32].

Перше багатоцентрове дослідження було проведено у Великій Британії в 1948 році. Воно включало 107 пацієнтів із 7 клінічних центрів. Пацієнти були розділені на 2 групи: одна отримувала стрептоміцин і постільний режим, друга - тільки постільний режим. Спостереження тривало 6 місяців. Пацієнти групи стрептоміцину, що не дивно, почувалися суттєво краще.

Поступово саме великі багатоцентрові дослідження стали стандартом КД, і вже 1954 року в дослідженні вакцини від поліомієліту (*The Salk poliomyelitis vaccine trials*) брали участь 1,8 мільйона дітей зі США, Канади та Фінляндії. Це було наймасовіше в історії і дуже дороге дослідження. Спочатку це було рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, проте 1955 року було отримано перші дані про ефективність і безпеку цієї вакцини, після чого в 11 штатах дослідження продовжували за попереднім сценарієм, а в інших 33 використовували інший протокол. Там у школах учні другого класу (7-8 років) ставали групою дослідження, а учні 1 і 3 класів - автоматично розглядалися як група контролю, при цьому плацебо вони не отримували. Це було позначено як *observed control approach* (спостережний контрольований підхід). Незважаючи на це, вакцина довела свою ефективність і швидко стала частиною обов'язкового календаря щеплень, а великі багатоцентрові дослідження - стандартом КД [5; 8].

Результати багатоцентрових досліджень обробляються в одному місці: науковому центрі, не пов'язаному з клінічними центрами, де проводять самі



процедури дослідження. Публікація результатів КД є обов'язковою, незалежно від того який результат отримано, позитивний чи негативний.

Зрозуміло, що з часів першого сліпого рандомізованого контрольованого дослідження минуло вже багато років і методика проведення КД зазнала певних змін. Важливу роль в організації таких досліджень сьогодні відіграє і кількість піддослідних - група піддослідних має бути досить великою, чим вона більша - тим об'єктивніші дані. Змінилися також і етичні та моральні аспекти організації КД [27].

Проте вчені постійно шукають шляхи вдосконалення дизайну клінічних випробувань. Адже навіть використання згаданої схеми не гарантує успіх випробувань.

Сьогодні у світі проводиться близько 422 тисяч клінічних досліджень. Незважаючи на довгу історію їхнього розвитку, це, як і раніше, жива матерія. Так у 2000-ті роки з'явився новий вид досліджень - дослідження рутинної практики, і робота з їхньої регламентації та етичної оцінки в самому розпалі. А як зміниться етика КД, наприклад, після заклику ВООЗ не обмежуватися поняттями двох гендерів, залишається тільки гадати. Одне, мабуть, незмінне: завжди будуть сумлінні служителі науки і ті, хто її коштом наживає статки або ім'я.

## 1.2 Поняття та види клінічних досліджень

Клінічні дослідження — це медичні дослідження, які вивчають людей для розуміння основ здоров'я та хвороб. Клінічні дослідження допомагають покращити те, як лікарі лікують і запобігають захворюванням. Завдяки клінічним дослідженням дослідники дізнаються:

- Як працює організм?
- Як розвивається хвороба в людей, наприклад, як хвороба з часом покращується або погіршується?
- Як організм сприймає можливе лікування?

- Яка поведінка допомагає людям залишатися здоровими та запобігати хворобам, а яка підвищує ймовірність захворювання?

Клінічне дослідження лікарського засобу - системне вивчення лікарського препарату за допомогою застосування його у людини для оцінки його безпеки та/або ефективності, а також виявлення та/або підтвердження його клінічних, фармакологічних, фармакодинамічних властивостей, оцінки всмоктування, розподілу, метаболізму, виведення та/або взаємодії з іншими лікарськими засобами [8; 12].

Такі дослідження проводяться відповідно до основоположних етичних принципів Гельсінської Декларації, Правил GCP (Good Clinical Practice, Належна Клінічна Практика) та інших чинних нормативних вимог [29; 32].

Оцінка співвідношення ризиків і користі, а також розгляд і схвалення протоколу дослідження та іншої документації, пов'язаної з проведенням клінічних досліджень, належать до обов'язків Експертної Ради Організації/Незалежного Етичного Комітету (ЕСО/НЕК). Після отримання схвалення від ЕСО/НЕК можна приступати до проведення клінічного дослідження.

Існує 2 основних типи клінічних досліджень (рис. 1.2.1):

- Клінічні випробування, також звані інтервенційними дослідженнями
- Спостережні дослідження.

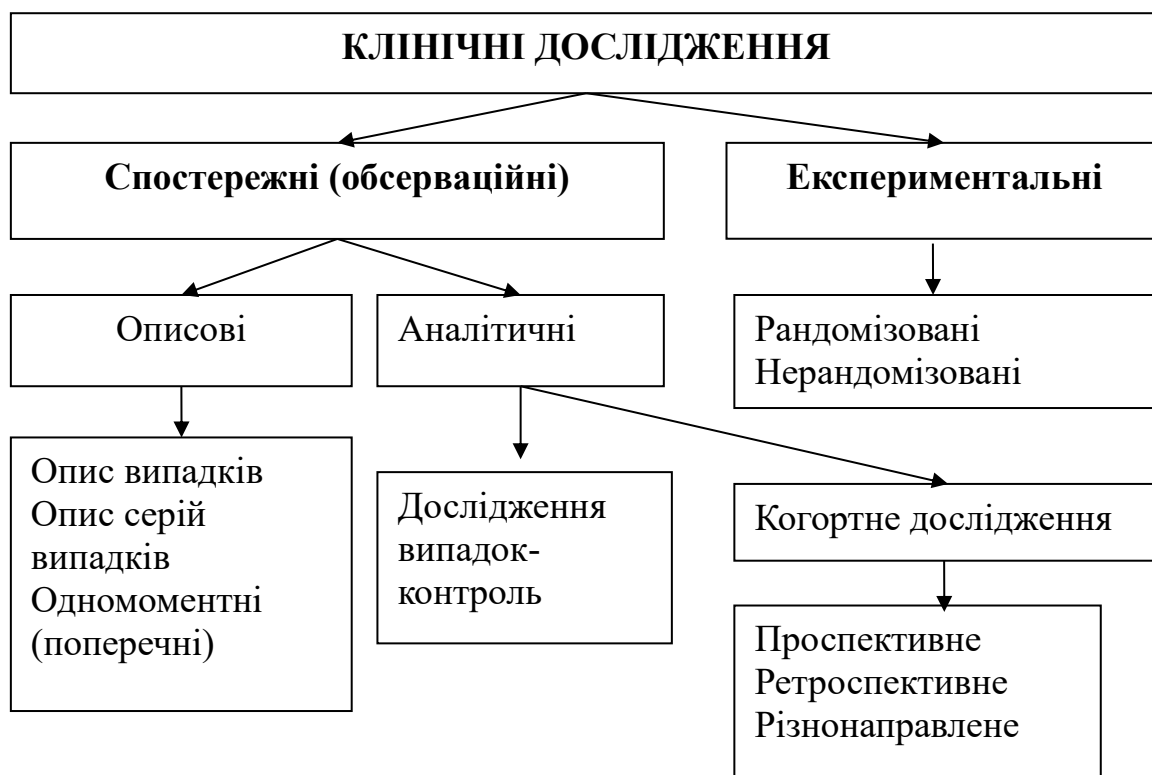


Рисунок 1.2.1 – Основні види клінічних досліджень

Клінічні випробування – це дослідження, у яких дослідники призначають учасникам одне або кілька втручань, щоб перевірити, що відбувається з людьми. Через це клінічні випробування також називають інтервенційні дослідження. Часто втручання є дослідницьким [8; 25].

Спостережні дослідження - це дослідження, в яких дослідники просто збирають інформацію від учасників або переглядають дані, які вже були зібрані. Дані можуть стосуватися здоров'я, звичок або середовища учасників дослідження. У обсерваційних дослідженнях дослідники не призначають учасників для втручання. Якщо є втручання, учасники вже використовували його як частину свого звичайного догляду за здоров'ям або повсякденного життя [2; 7].

На рисунку 1.2.2 порівнюються клінічні випробування та спостережні дослідження.

The main difference is if researchers assign participants to get an **intervention**, such as a drug, behavior, or medical device.

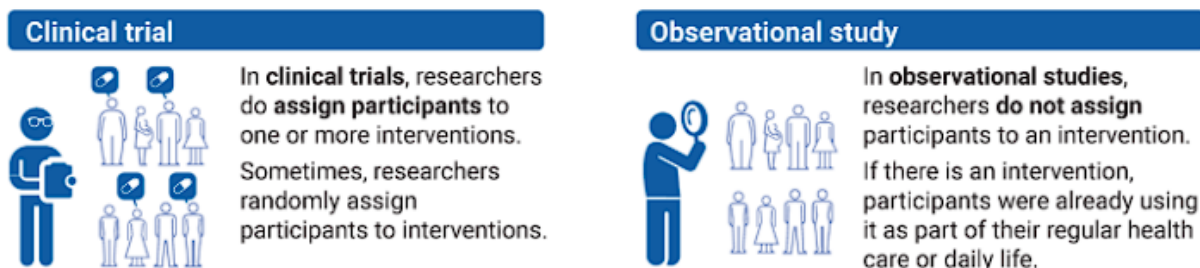


Рисунок 1.2.2 – Порівняння 2 основних типів клінічних досліджень

Загалом існує кілька видів клінічних досліджень:

1. Пілотне дослідження
2. Рандомізоване клінічне дослідження
3. Контрольоване та неконтрольоване
4. Паралельні та перехресні дослідження
5. Відкриті та сліпі дослідження
6. Перспективне
7. Одноцентрове та багаточентрове
8. Когортне
9. Дослідження випадок-контроль

При цьому, всі клінічні дослідження класифікуються за певними ознаками: за метою, тривалістю часу, за наявністю втручання у звичайну тактику ведення пацієнта та ін. (табл. 1.2.1) [33-37].

Таблиця 1.2.1

#### Характеристика клінічних досліджень

Ознака	Характеристика
За метою дослідження	
профілактичні дослідження	пошук найкращих способів запобігання захворюванням у людей, які ніколи на них не страждали, або запобігання рецидивам захворювання у пацієнтів

скринінгові дослідження	пошук найкращих способів виявлення певних захворювань або станів
діагностичні дослідження	пошук способів діагностики певного захворювання або стану
терапевтичні дослідження	проводяться, щоб вивчити ефективність і безпеку експериментальних препаратів, нових комбінацій препаратів або нових методів у хірургії чи променевої терапії
дослідження якості життя	проводяться, щоб вивчити способи підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на хронічні захворювання
програми розширеного доступу	за винятковими обставинами припускають використання експериментального препарату в пацієнтів із серйозними захворюваннями або такими, що загрожують життю, які не можуть бути включені в клінічне дослідження, оскільки не відповідають критеріям включення.
за наявності втручання у звичайну тактику ведення пацієнта (у стандартні процедури обстеження та лікування хворого)	
обсерваційне (спостережливе) дослідження	клінічне дослідження, у якому дослідник збирає дані шляхом простого спостереження подій у їхньому природному перебігу, не втручаючись у них активно
неінтервенційне дослідження («дослідження без втручання»)	дослідження, в якому лікарський засіб призначають звичайним способом відповідно до умов, викладених у дозволі на ринкову реалізацію
інтервенційне дослідження	дослідження нових, незареєстрованих лікарських препаратів, імунобіологічних засобів, медичної техніки або дослідження, в якому лікарські препарати, імунобіологічні засоби, медичну техніку призначають

	або застосовують у спосіб, відмінний від умов, викладених у зареєстрованій інструкції
Дослідження за проміжком часу спостереження	
ретроспективне (історичне) дослідження	дослідження, за якого вивчають результати проведених раніше клінічних випробувань або досліджень, тобто результати яких вже настали до того, як розпочато поточне дослідження. Дослідник переглядає медичну документацію і підбирає за певними критеріями пацієнтів з метою вивчення результатів лікування
проспективне дослідження	дослідження, в якому пацієнти набираються відповідно до критеріїв, викладених у протоколі дослідження. Пацієнти отримують досліджуваний препарат, і за ними спостерігають протягом якогось часу. Формування груп, які отримують або не отримують досліджуваний лікарський засіб, відбувається до того, як фіксуються результати
Дослідження за тривалістю	
одномоментне дослідження	розглядають вплив факторів ризику на популяцію та/або поширеність у ній захворювання (стану) в певний момент часу
лонгітудинальне дослідження	тривале клінічне дослідження, під час якого ведуть тривале періодичне спостереження за одними й тими самими особами
тривалі (поздовжні)	збір даних кілька разів протягом тривалого періоду
Дослідження за місцем проведення:	
міжнародне дослідження	дослідження, яке проводять у кількох країнах
багатоцентрове дослідження	дослідження, яке проводять відповідно до єдиного протоколу в кількох дослідницьких центрах

метааналіз	дані різних досліджень з однієї теми узагальнюються
Дослідження за ступенем випадковості здійснення експерименту:	
рандомізовані	коли після підписання згоди на експеримент учасники (вчені та досліджувані) тягнуть жереб - кому який вид або частину експерименту проводити
не рандомізовані	На даний момент серйозно в науковому світі не сприймаються. Учасники можуть свідомо чи несвідомо змовитися і саботувати результати.
Дослідження щодо інформованості учасників про перебіг процесу дослідження	
Сліпе або замасковане дослідження	інформація про те, до якої групи - експериментальної чи контрольної - належить учасник, відсутня.
Замасковані дослідження	застосовуються для усунення систематичних помилок у клінічних дослідженнях.
Дослідження за ефективністю отриманих результатів	
прямі	точно призводять до поліпшення життя пацієнта. До прямих критеріїв ефективності відносять одужання, зниження летальності та ускладнень, скорочення терміну госпіталізації, поліпшення якості життя
непрямі (сурогатні)	призводять до нормалізації якогось медичного показника (наприклад, артеріального тиску), який, теоретично, має покращувати життя пацієнта

Усі дослідження поділяють на три класи.

До I класу досліджень належить «Золотий стандарт» - рандомізовані контрольовані (проспективні) випробування з подвійним або потрійним «сліпим» контролем. Матеріали цих випробувань і проведений на їхній основі мета-аналіз мають використовуватися в медичній практиці як джерело найбільш достовірної інформації.

До II класу належать добре сплановані відкриті експериментальні дослідження, обсерваційні проспективні та ретроспективні, результати яких при відомій частці критичності цих випробувань можна застосовувати в практиці.

До III класу - дослідження, в організації яких допущено значні помилки, опис випадків і серії випадків. Вони, як і індивідуальний лікарський досвід, думка експертів або «авторитетів», розглядаються як такі, що не мають достатньої наукової основи [1; 4].

На рисунку 1.2.3 зображено алгоритм визначення типу клінічного дослідження.



Рисунок 1.2.3 – Алгоритм визначення типу клінічного дослідження

Усі дослідження передбачають певний рівень ризику або шкоди для учасників. Через це є люди та системи, які піклуються про безпеку учасників.



Можливі ризики участі в клінічних дослідженнях включають:

- Імовірність того, що в учасників виникне побічний ефект або інша проблема зі здоров'ям під час дослідження.
- Учасники можуть не отримувати втручання, що перевіряється в клінічному дослідженні – натомість вони можуть отримувати стандартне лікування або не отримувати лікування взагалі.
- Втручання, яке тестується, може не спрацювати або працювати не краще, ніж стандартне лікування.
- Дослідження може вимагати більше часу та відвідувань, ніж їхнє звичайне медичне обслуговування [30-31].

### **1.3 Етапи проведення клінічних досліджень**

Як ми вже зазначили, клінічне дослідження - наукове дослідження, яке необхідно провести в процесі розробки лікарського препарату перед його виведенням у продаж. Залежно від мети та від раніше проведених досліджень, усі клінічні дослідження поділяють на кілька послідовних фаз. Це означає, що кожна наступна фаза проводиться після отримання успішних результатів під час проведення попередньої. Як правило, пацієнту пропонується взяти участь тільки в одній із фаз дослідження [25-26].

Дослідження складається з 4 основних етапів (рис. 1.3.1), описаних у відповідному документі. Протокол клінічного дослідження лікарського препарату - документ, у якому містяться інструкції для всіх учасників, з описом завдань і вказівками щодо їх виконання.

Перший етап - перевірка механізму дії. Цей етап займає від кількох місяців до року. Його мета - експериментальним шляхом визначити переносимість препарату, фармакокінетичні (хімічні та біологічні процеси, які відбуваються з препаратом в організмі: всмоктування, виведення, розподіл, метаболізм) і фармакодинамічні (вплив препарату на організм; його силу і тривалість) параметри [27].

Роки	3,5	9,5	12	15		
Відкриття	Доклініка	1 фаза 1 рік	2 фаза 2 роки	3 фаза 3 роки	Реєстрація 2-3 роки	4 фаза
Ціль	Оцінка безпеки біологічної активності	Визначення безпеки дози	Оцінка ефективності, визначення побічних ефектів	Порівняння ефективності Моніторинг тривалості використання	Процес реєстрації/затвердження	Додаткові дослідження після реєстрації

Рисунок 1.3.1 – Етапи розробки лікарського препарату (за даними FDA)

Другий етап - перевірка ефективності на певну ціль. Займає від кількох місяців до двох років. На цей етап запрошується більша кількість випробовуваних (100-500). Головна мета - рівень дозування і підібрати оптимальну схему прийому препарату для третього етапу. Часто цей етап ділиться на дві фази:

ІА - дослідження для визначення рівня безпеки препарату. Проводяться на заздалегідь підібраних групах пацієнтів із певним захворюванням або синдромом. У цій фазі визначається чутливість різних випробовуваних до різних доз залежно від вихідних особливостей кожної групи пацієнтів.

ІВ - Визначення найефективнішого дозування препарату для пацієнтів із конкретним діагнозом. Ґрунтуючись на цих даних, дослідники формують дизайн 3 етапу дослідження. Іноді фази не розділяються, оскільки безпеку та ефективність визначають одночасно.

На відміну від досліджень І фази, як правило, в дослідження ІІ фази включаються пацієнти з певними злоякісними пухлинами, а лікування досліджуваним препаратом проводиться в заздалегідь обраному дозуванні.

Наприклад, якщо в дослідженні I фази було показано, що застосування препарату може бути ефективним і безпечним при застосуванні в дозі 100 мг на добу в пацієнтів із плоскоклітинним раком легенів, до дослідження включатимуться саме такі хворі. Метою дослідження II фази є первісна оцінка ефективності та безпеки нових ліків при лікуванні певної пухлини. Як правило, в таких дослідженнях бере участь від 30 до 120 пацієнтів [25-28].

У тому разі, якщо є попередні дані про високу ефективність досліджуваного препарату, можливе проведення так званого рандомізованого дослідження II фази, під час проведення якого пацієнти випадковим чином розподіляються в групу стандартного лікування або нового препарату. При цьому кількість учасників дослідження зростає.

Одночасно може проводитися кілька досліджень II фази, наприклад, у тих випадках, коли препарат вивчають одразу в разі кількох захворювань або на різних етапах їхнього лікування.

3 етап - підтверджувальні дослідження. Тривалість від року до кількох років. Для цього етапу відбирається ще більша група пацієнтів, чисельністю від 300 до 3000 осіб. Під час цього етапу підтверджуються попередньо отримані дані 1 і 2 етапів (безпека та ефективність). Тут може вивчатися дозо-залежний ефект препарату або застосування препарату у пацієнтів із захворюваннями різного ступеня тяжкості, також комбінація досліджуваного препарату з іншими [26].

Після підтвердження безпеки та ефективності препарату, фармацевтична компанія формує реєстраційний документ препарату, де є зразок протоколу клінічного дослідження препарату, отримані результати, етапи виробництва препарату, точний склад і термін придатності. Далі «реєстраційне досьє» направляється до уповноваженого органу охорони здоров'я, де відбувається реєстрація.

4 етап - постреєстраційні дослідження. Проводиться для розширення даних про безпеку препарату, часто за запитом регулюючих інстанцій. Збирається додаткова інформація щодо безпечних та оптимальних термінів лікування,

взаємодії з лікарськими препаратами та продуктами харчування, аналізується ефективність у різних вікових груп тощо [26-28].

Кожен етап проведення клінічного дослідження передбачає певні візити для збору інформації про лікування того чи іншого захворювання зобразимо у вигляді таблиці 1.3.1 опис візитів з процедурами дослідження.

Таблиця 1.3.1

Візити з процедурами досліджень

Процедури	Візити				
	1 Скринінг	2 Включення	3	4	5
	До 7 днів	7-10 днів	8-тиждень (+-5 днів)	24 тиждень (+-5 днів)	36 тиждень або завершення дослідження (+-5 днів)
Критерії включення/виключення	+				
Інформована згода	+				
Демографічні показники	+				
Медичний, сімейний анамнез	+				
Фізикальний огляд	+	+	+	+	+
Гемодинамічні показники	+	+			+
Маса тіла, зріст, індекс маси тіла	+	+			+
Електрокардіограма	+	+			+
Корекція медикаментозної терапії	+	+	+	+	+
Оцінка клінічного стану за ШОКС		+			+

Оцінка індексу комобільності (Charlson)		+			+
Тест шестихвилинної ходьби		+			+
Доплер-ехоКГ	+	+			+
Лабораторні дослідження		+			+
Реєстрація нових подій		+	+	+	+

Умови участі в деяких дослідженнях вимагають того, щоб ні лікар, ні пацієнт не знали, яке лікування буде проводитися пацієнту. Такі дослідження називаються «подвійними сліпими». Наприклад, якщо дослідження передбачає порівняння з плацебо, для його проведення спеціально виготовляють лікарський препарат і повністю відповідне йому зовні плацебо. Інформацію про те, яке лікування отримує той чи інший хворий, має тільки компанія, яка його проводить. На упаковки з лікарським препаратом проставляються спеціальні номери, що «приховують» їх вміст. Ця процедура дає змогу звести до мінімуму вплив суб'єктивних чинників на результати дослідження.

Проведення вищеописаних процедур рандомізації та засліплення необхідне для того, щоб підвищити ступінь достовірності отриманих результатів. Після завершення програми досліджень виробник проводить остаточний статистичний аналіз даних дослідження і, якщо вони задовольняють їхні очікування та новий препарат демонструє впевнену перевагу над препаратом із групи порівняння, подає заявку на розгляд регуляторних органів.

Після того, як препарат отримує схвалення регуляторних органів, його виробник отримує права на його поширення та комерціалізацію.

## Висновки до 1 розділу

Вже понад 270 років КД є невід'ємною частиною медицини, адже вони є фундаментом можливості для лікарів знаходити життєздатні методи лікування низки захворювань.

Вперше клінічні дослідження датуються 1747 роком, коли доктор Джеймс Лінд, шукаючи рішення, як уникнути високого рівня смертності від цинги серед моряків, розділив хворих на цингу на різні групи та наказав кожній з них дотримуватися певного режиму. Під час цього випробування він визначив, що апельсини та лимони (джерела вітаміну С) дали найкращий результат, створивши спосіб захистити моряків від цинги в наступні роки.

В 1863 році було вперше використано ефект плацебо, коли доктор Остін Флінт координував випробування ревматизму за участю 13 осіб, які включали плацебо. Сам термін бере початок від 1811 року («Медичний словник Хупера»).

Перше подвійне сліпе клінічне випробування датується 1943 роком, а перше рандомізоване лікувальне дослідження – 1946-м.

Під час Другої світової війни нацисти проводили над ув'язненими жахливі, антинаукові експерименти без їх згоди. Поки тривав Нюрнберзький процес, був проведений окремий «Суд над лікарями», які проводили зазначені експерименти. Доктор Лео Александер окреслив шість пунктів – пізніше розширених до десяти – які визначали справжнє медичне дослідження, даючи адвокату у справах про військові злочини основу для оцінки дій підсудних лікарів щодо їх поводження з полоненими людьми. Ці пункти стали відомі як Нюрнберзький кодекс, створивши офіційний, загальноприйнятий набір вказівок щодо того, що повинні або не повинні включати медичні дослідження. Деякі пункти включають добровільну та інформовану згоду, можливість для пацієнтів вийти з навчання та відсутність непотрібної фізичної чи психічної шкоди. Цей кодекс і до сьогодні являється основним етичним регулювальним засобом проведення КД.

## РОЗДІЛ 2 ЗНАЧЕННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДЛЯ МЕДИЦИНИ І ФАРМАЦІЇ. СТРУКТУРА ТА ПРАВОВІ АСПЕКТИ

### 2.1 Організаційні моменти клінічних досліджень. Правові та етичні норми проведення

На даний час кожне клінічне дослідження має два рівні етичних зобов'язань:

- 1) зобов'язання перед пацієнтами і захист їхніх прав (особливо, так званого, «вразливого» контингенту),
- 2) зобов'язання перед суспільством щодо створення найефективнішого методу лікування.

Однак висока мета пошуку нового методу або препарату не може виправдати неетичні способи або засоби її досягнення. Результати клінічних досліджень, отримані і опубліковані з порушенням етичних норм, не можуть бути використані для прийняття рішення про випуск нового лікарського препарату та його подальшого застосування.

Як відомо, сучасний процес створення нових лікарських препаратів виконується відповідно до міжнародних стандартів:

- Good laboratory practice - належна лабораторна практика,
- Good manufacturing practice - належна виробнича практика та
- Good clinical practice - належна клінічна практика.

На рисунку 2.1.1 зображено етичні принципи належної клінічної практики [32].

Інтегральним знаком відповідності розроблюваного нового лікарського засобу цим стандартам є дозвіл процесу його подальшого дослідження - Investigation New Drug, для якого надзвичайно актуальним є дотримання міжнародних етичних принципів.



Рисунок 2.1.1 – Етичні принципи, на яких базується Good Clinical Practice (GCP)

Після розкриття жахливих експериментів на людях стало зрозуміло, що незважаючи на те, що розвиток медицини був необхідним і вселяв надію людству, він також створював великий ризик для них. Тому потрібна була розробка регламенту прав людини. Перші правила, що стосуються випробувань наркотиків на окремих особах, були оголошені в 1947 році в Нюрнберзькому кодексі (рис. 2.1.2) [9-11]. Він підняв важливі питання щодо згоди учасників і пропорційності ризиків до переваг випробування, а також встановив перші етичні принципи, яких слід дотримуватися при проведенні КД.



Рисунок 2.1.2 – Процес прийняття Нюрнберзького кодексу



У 1964 році була розроблена Всесвітньою медичною асоціацією Гельсінська декларація, яка доповнила вже існуючі правила певними необхідними вказівками, але все ще не мала необхідної глибини правил, які вона включала. Декларація не є юридично зобов'язуючим документом, але вплинула на багато національних законодавств і з тих пір неодноразово оновлювалася, щоб узгодити її з сучасними медичними та етичними розробками.

Остання зміна була внесена на 64-й Генеральній асамблеї WMA у Бразилії в жовтні 2013 року. Наступним кроком стало керівництво ICH GCP E6 (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для використання людиною), опубліковане в 1996 році. Його метою була гармонізація стандартів проведення клінічних випробувань в Європейському Союзі, Японії та США. Конвенція Ов'єдо 1997 року дотримувалася Керівних принципів ICH. Це один із найбільш значущих документів щодо контролю клінічних випробувань на сьогоднішній день, враховуючи те, що це перший юридично обов'язковий документ, присвячений біоетиці.

У статті 29 Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації [2] сказано: «Користь, ризики, незручності та ефективність нового методу повинні оцінюватися в порівнянні з найкращими на поточний момент профілактичними, діагностичними та терапевтичними методами. У тих випадках, коли не існує апробованого профілактичного, діагностичного або терапевтичного методу, можливе використання в дослідженнях груп порівняння з плацебо, або з відсутністю лікування».

Таким чином Основні положення Гельсінської декларації:

- Турбота про стан учасника дослідження має превалювати над інтересами науки та суспільства:
- Повага до особистості.
- Захист прав і здоров'я учасника дослідження.
- Повага до права на захист власної безпеки.

Однак проведення плацебо-контрольованих досліджень навіть за існування доведеної терапії може бути виправдане з етичної точки зору за наявності таких обставин: коли існують непереборні науково-обґрунтовані методологічні причини необхідності використання плацебо для визначення ефективності або безпеки досліджуваного профілактичного, діагностичного або терапевтичного методу, або коли профілактичний, діагностичний або терапевтичний метод застосовується в дослідженнях із незначним погіршенням здоров'я та стану, а застосування плацебо не призведе до підвищення ризику заподіяння серйозної або незворотної шкоди здоров'ю [7; 10].

Нині під час проведення клінічних випробувань до плацебо-контрольованих досліджень висувають особливі вимоги:

1. інформування пацієнтів про використання в дослідженні плацебо, можливості їх потрапляння в плацебо-групу та отримання менш ефективного лікування, що дасть змогу уникнути звинувачення у введенні в оману учасників дослідження.

2. Контроль психологічних аспектів участі в клінічному дослідженні.

3. Пильність щодо небажаних явищ, правильна оцінка частоти їх виникнення.

4. Значний досвід і кваліфікація лікарів-дослідників, які дотримуючись вимог протоколів плацебо-контрольованих клінічних досліджень, ставлять на перше місце здоров'я пацієнтів, відкрито і детально пояснюють їм усі особливості дослідження з акцентом на можливі побічні ефекти.

5. Коректна інтерпретація отриманих даних, яка дасть змогу зробити правильні висновки про ефективність і безпеку лікарського засобу.

Особливе значення має етичний аспект інтерпретації результатів клінічних досліджень на спеціалізованих сайтах, у публікаціях і профільних монографіях. При цьому має місце явний і прихований вплив законних інтересів спонсорів дослідження на його результати, що призводить до того, що ці дані часто виявляються сумнівними, а також відзначається тенденція оприлюднення лише позитивних результатів досліджень, ігнорування та «замовчування» негативних.

Загалом Гельсінська конвенція значною мірою спирається на принцип, згідно з яким інтереси людей завжди мають стояти перед прогресом науки. Вона також забороняє проведення клінічних випробувань, заснованих на дискримінації, особливо щодо генетичних медичних тестів.

Слід зазначити, що Конвенція Ов'єдо в жорстких умовах дозволяє дослідження осіб, які не можуть дати згоду, що піддавалося критиці в той час. Європейський Союз вжив заходів у 2001 році, випустивши «Директиву про клінічні випробування» (2001/20/ЕС), яка зазнала жорсткої критики через її складність і бюрократизм, а лікарі скаржилися, що вона сповільнює дослідження. У травні 2014 року було видано «Постанову про клінічні випробування» (ЄС № 536/2014), яка вносить більш сучасний аспект у складне спільне європейське законодавство, намагаючись відповісти на критику Директиви та прискорити процедуру клінічних досліджень на людях. На відміну від директиви, регламент має обов'язкову юридичну силу в усіх країнах-членах ЄС. Важливі нововведення включають центральну базу даних і частково скоординовану систему перегляду. Обидва ці кроки допомагають спростити систему перевірки та підвищити якість оцінювання. Крім того, вони значно полегшують співпрацю між державами-членами щодо проведення клінічних випробувань [13; 15].

Питання організації клінічних досліджень лікарських засобів в Україні на сучасному рівні належить до найбільш гострих у контексті реєстрації нових фармацевтичних продуктів. Незважаючи на доволі прогресивне просування країни в цьому напрямі, загалом залишаються мало врегульованими питання ввезення зразків лікарських засобів, що досліджуються, обіг документації, порядок моніторингу виконання досліджень державними органами. Тому проведення клінічних досліджень потребує постійного юридичного супроводу та консультацій [3; 5; 9].

Принципи етичної оцінки клінічних досліджень можна визначити наступні:

- Оцінка та мінімізація ризиків.

- Оцінка очікуваної користі.
- Аналіз співвідношення ризику та користі.
- Розгляд інформованої згоди та процесу її отримання.
- Оцінка підбору учасників дослідження [17-18].

На рисунку 2.1.3 зображено принципи етичної оцінки клінічних досліджень.

<p>Нюрнберзький кодекс 1947 р. - дозволяв залучати до участі в експериментах тільки тих, хто самостійно може дати добровільну згоду</p>	<p>Гельсінська декларація 1964 р. - початковий варіант - допускала за певних умов сурогатну згоду, що дозволяє проводити дослідження за участю дітей, пацієнтів із психічними захворюваннями та ін.</p>	<p>Наші дні - одним із завдань етичної експертизи біомедичних досліджень є перевірка, наскільки ефективно забезпечується участь у них представників вразливих груп населення</p>
---	---	--

Рисунок 2.1.3 - Принципи етичної оцінки клінічних досліджень

Загалом етичне і правове регулювання проведення клінічних досліджень в Україні і світі зводиться до зазначених на рисунку 2.1.3 кодексів та декларацій. Для етичного обґрунтування рандомізованого клінічного дослідження необхідні 3 наукові критерії:

- дослідники повинні розробити своє дослідження на основі чіткої гіпотези.
- щоб дослідження було обґрунтованим, має існувати деяка невизначеність щодо гіпотези, що перевіряється.

- невизначеність має бути встановлена шляхом систематичного огляду.

«Золотий стандарт» клінічних досліджень - поява доказової медицини. Тобто, відповідно до сучасних вимог застосовувані схеми лікування повинні бути засновані на принципах доказової медицини (рис. 2.1.4) [12; 15; 32].

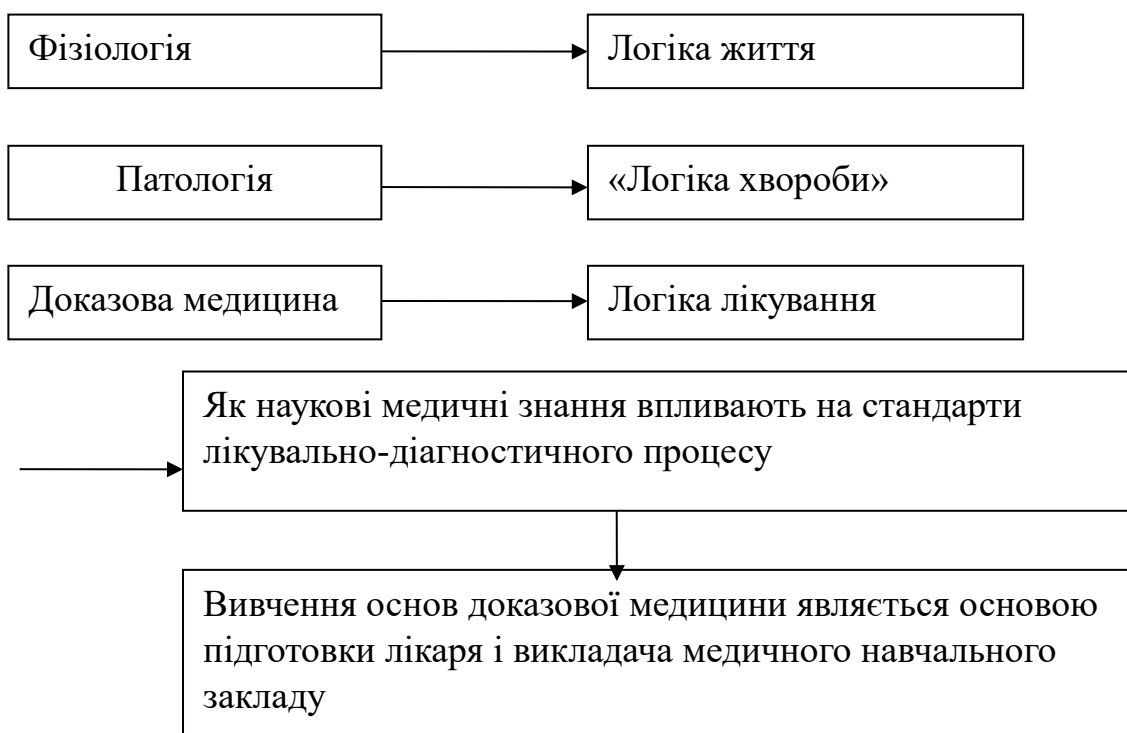


Рисунок 2.1.4 - Місце доказової медицини в ієрархії медичних знань

Основна умова дотримання принципів доказової медицини - проведення контрольованих клінічних досліджень (controlled clinical trials, CCT). Контрольовані клінічні дослідження є найбільш науково обґрунтованим способом отримання достовірних результатів.

При цьому варто зазначити основні методи контролю за проведенням клінічних досліджень, що дають змогу отримати об'єктивні дані:

- порівняння з контролем (порівняльні дослідження, comparative study);
- рандомізація (randomization);
- осліплення дослідження (blinding, masking).

До того ж важливими є 3 критерії, якими обумовлюється етичні питання рандомізації (рис.2.1.5) [26].

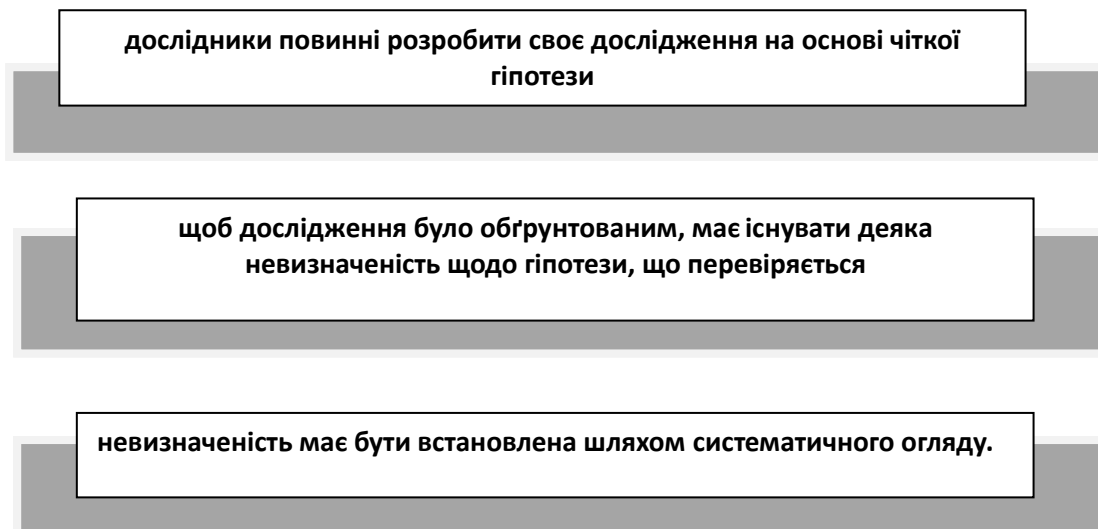


Рисунок 2.1.5 – Етичні критерії проведення рандомізованого клінічного дослідження

Переваги рандомізації наступні:

- Виключає систематичні помилки під час призначення лікування.
- Виключає систематичну помилку, пов'язану з вибором лікування.
- Виключає систематичну помилку внаслідок впливу зовнішніх чинників.
- Забезпечує непередбачуваність порядку розподілу учасників у групі учасників у групі.
- Забезпечує засліплення дослідників, учасників дослідження та аналітиків.

Рандомізованими не вважаються дослідження, в яких поділ пацієнтів на групи порівняння здійснюється:

- за номером історії хвороби,
- за номером страхового поліса,
- датою народження [26; 29].

У цих випадках лікар заздалегідь знає, якому методу лікування має піддатися черговий пацієнт і може включити його в «потрібну» групу. Але під час проведення рандомізованих досліджень поняття випадковий і безладний не змішують.

Наукова обґрунтованість дослідження та достовірність отриманих даних суттєво залежать від дизайну дослідження. Всі результати клінічних досліджень обов'язково фіксуються у відповідних реєстрах:

- реєстри захворювань або подій;
- реєстри застосування препаратів;
- реєстри застосування медичних пристроїв;
- реєстри діагностичних і лікувальних втручань;
- реєстри лікувально-профілактичних закладів;
- особливі види реєстрів.

До того ж медичні реєстри окремих видів КД мають свої переваги (рис.2.1.6) [17; 29].



Рисунок 2.1.6 – Медичні реєстри та їх переваги

Тобто, медичні реєстри дають змогу отримати реальне уявлення про наявну медичну практику, її особливості в різних регіонах або медичних установах.

## 2.2 Світовий ринок клінічних досліджень

В останні роки у світі відзначають значне збільшення кількості клінічних досліджень і, як наслідок цього, зростає потреба в пацієнтах-добровільних учасниках наукових експериментів. Тільки в США в процесі створення ліків беруть участь понад 50000 лікарів, а кількість пацієнтів, які беруть участь у клінічних дослідженнях в усьому світі, підрахувати практично неможливо, таких пацієнтів мільйони. Цим визначається соціальна значущість клінічних досліджень, оскільки сучасний рівень розвитку науки не дає змоги, на жаль, створювати, оминаючи їх, нові ЛЗ для збереження здоров'я людини [1; 7].

Настільки масштабні проекти пов'язані насамперед із позицією офіційних органів, що відповідають за реєстрацію ЛЗ і дозволяють використання нового препарату у звичайній медичній практиці. FDA (Food and Drug Administration) і EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) постійно підвищують вимоги до обсягу і якості наукових даних, які необхідно надати для ухвалення рішення про реєстрацію нових ліків. Якщо на початку 80-х років досьє на один препарат містило відомості в середньому про 1500 пацієнтів, то в середині 90-х уже було необхідно дослідити в середньому 4500 суб'єктів, а нині одна заявка на реєстрацію містить інформацію приблизно про 7000 здорових добровольців і пацієнтів.

У всьому світі на рік проводять у середньому від 15 до 20 тисяч клінічних досліджень. Кількість пацієнтів у кожному проекті постійно зростає, і є припущення (Stephen Andrade, 2003 р.), що потреба в пацієнтах у найближчі роки може збільшитися в шість разів [39].

Прагнення фармацевтичних компаній і контрактних дослідницьких організацій розмішувати проекти в одних і тих самих наукових і лікувальних установах, що мають достатній досвід досліджень і, теоретично, здатні швидко набрати необхідну кількість пацієнтів, іноді призводить до небажаного результату. Деякі центри і дослідники, які працюють у них, виявляються



настільки перевантаженими різними проєктами, що не можуть забезпечити ні належної якості роботи, ні достатньої кількості пацієнтів для всіх досліджень, які проходять одночасно.

Швидкий набір пацієнтів у дослідження і скорочення періоду від отримання патенту на нову молекулу до початку продажів зареєстрованого ЛЗ є пріоритетними завданнями для компаній-розробників препаратів. Розробка нового препарату може займати до 20 років і коштувати до 1 млрд. доларів США. Після виходу препарату на ринок, він певний час захищений патентом, що дає змогу фармацевтичній компанії продавати його за досить високою ціною і окупити витрати, вкладені в розробку нових ліків. Після закінчення терміну патентного захисту на ринку миттєво з'являються дешеві копії - генеричні лікарські засоби. Вони дешеві насамперед тому, що їхні виробники не витрачають стільки грошей на наукові дослідження [29; 33].

У фармацевтичних компаній є певні способи продовжити термін патентного захисту, що дає їм змогу ще якийсь час дорого продавати єдиний на ринку оригінальний препарат. Один із цих способів - вивести на ринок нову лікарську форму препарату. Для цього необов'язково проводити «класичні» масштабні клінічні дослідження. Достатньо провести відносно невелике і нетривале фармакокінетичне дослідження за участю здорових добровольців і переконатися, що нова лікарська форма є біоеквівалентною, а отже, терапевтично еквівалентною вже зареєстрованій.

Щоб зняти з себе частину проблем, пов'язаних з організацією та проведенням наукових досліджень, фармацевтичні компанії-розробники лікарських засобів вдаються до допомоги професіоналів і доручають проведення клінічних проєктів контрактним дослідницьким організаціям (КДО). Контрактна дослідницька організація - це фізична особа або організація, яка в рамках договору зі спонсором виконує один або більше з його обов'язків і функцій, пов'язаних із проведенням клінічного дослідження. З'явившись на початку 70-х років як невеликі компанії, що брали на себе невелику частину роботи

фармкомпаній, КДО до середини 90-х перетворилися на повноправних учасників міжнародних клінічних досліджень [14; 39].

В таблиці 2.2.1 наведено перелік та долю країн світу на міжнародному ринку клінічних досліджень [29; 39].

Таблиця 2.2.1

Міжнародний ринок клінічних досліджень

Країна	Кількість КД	Населення (млн чол.)	Число КД на 1 млн населення
Бельгія	777	10,414	74,6
Канада	2206	33,487	65,3
США	13348	309,962	43,1
Чехія	302	10,212	30
Франція	1881	64,420	29,1
Іспанія	929	40,525	22,9
Великобританія	1390	61,113	22,7
Німеччина	1768	82,330	21,5
Італія	1111	58,126	19,1
Польща	515	38,483	13,4
Україна	140	45,700	3,1
Бразилія	516	198,739	2,6

Як бачимо з таблиці 2.2.1, найбільшу частку на 1 млн населення в світовому ринку клінічних досліджень займає Бельгія (74,6), а за загальною кількістю КД на першому місці Сполучені штати Америки (13348). В Україні кількість КД на 1 млн населення складає всього 3,1, а загальна кількість КД – 140. При цьому в останні 2 роки ринок клінічних досліджень в Україні, як і низка інших сфер діяльності, отримали багато складних викликів через війну. Розглянемо в 3 розділі проблеми та перспективи ринку КД в нашій країні більш детально.

## Висновки до 2 розділу

Перш ніж дозволити дослідникам випробувати свої методи лікування на людях, вони проводять лабораторні дослідження. Ці результати мають бути оцінені та схвалені відповідним органом управління з контролю за продуктами й лікарськими засобами.

Клінічні дослідження загалом включають 4 фази (етапи).

Етап I: фаза безпеки. Це перша фаза тестування на людях, призначена для оцінки безпеки лікування. Дослідники перевіряють нове лікування на невеликій групі добровольців, як правило, від 20 до 80 осіб. Іноді ці тести проводяться на здорових індивідуумах. На цьому етапі визначаються деякі потенційні побічні ефекти лікування.

Фаза II: ефективність. Цей наступний етап КД має на меті відповісти на запитання: чи справді це нове лікування працює? Ефективність стосується реальних результатів. Дослідження фази II тривають від кількох місяців до кількох років, і в цій фазі задіяно набагато більше добровольців — до кількох сотень.

Етап III: порівняння. Третя фаза клінічних досліджень пов'язана з визначенням того, чи це нове лікування є кращим або порівнянним із уже доступним або «стандартним» лікуванням. Якщо нове лікування не є принаймні таким же хорошим або навіть кращим, ніж стандартне лікування, тоді немає жодної користі в тому, щоб довести нове лікування до громадськості. Це означає порівняння результатів лікування, вартості та побічних ефектів.

Фаза IV: Постмаркетингові спостереження. Ця остання фаза клінічних досліджень контролює безпеку та ефективність протягом тривалого періоду часу. Деякі методи лікування, які добре працюють в умовах дослідження, можуть не працювати так добре в реальних обставинах, а деякі побічні ефекти можуть стати очевидними лише з часом. Звичайно, іноді певні методи лікування з часом стають кращими, і це також важливо знати. Залежно від результатів фази IV маркування та заяви можуть бути змінені.

## РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В УКРАЇНІ В ПЕРІОД ДІЇ ВІЙСЬКОВОГО СТАНУ

### 3.1 Правове регулювання клінічних досліджень в Україні

Розвитку клінічних досліджень в Україні сприяють Українська асоціація клінічних досліджень «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». Правові акти, що регламентують проведення клінічних досліджень в Україні, слід розташувати в такій послідовності згідно з їхньою нормативною силою:

1. Конвенція про права людини та біомедицину.
2. Цивільний кодекс України (ЦК).
3. Закон України «Про лікарські засоби» [23].
4. Основи законодавства про охорону здоров'я [20].
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» від 23 вересня 2009 р. № 690 [25].
6. Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗ України 42-7.0:2008», затверджене наказом МОЗ України від 16.02.2009 № 95 [16].
7. Державна фармакопея України.

При проведенні клінічних досліджень в Україні дотримуються «Міжнародного пакту про громадянські та політичні права», відповідного до якого жодна людина не повинна без її вільної згоди піддаватись медичним, науковим чи іншим експериментам. В Конституції України статтею 3 передбачено визнання людини, її життя і здоров'я, честі і гідності, недоторканності і безпеки як найвищої соціальної цінності в країні. Також слід зазначити, що статтею 32 КУ прямо закріплено заборону на збирання,

зберігання, використання і розповсюдження конфіденційної інформації про людину без її згоди [1; 6; 19].

Загалом в Україні правові аспекти проведення клінічних досліджень корелюються з міжнародними. Проте є і власні Закони, постанови. Так, наприклад, правовідносини, пов'язані зі створенням, реєстрацією, виробництвом, контролем якості та реалізацією лікарських засобів регулюються Законом України «Про лікарські засоби» від 04 квітня 1996 року. Цим Законом також визначаються права та обов'язки підприємств, установ, організацій і громадян, а також повноваження у цій сфері органів виконавчої влади і посадових осіб [4; 23].

Проте варто зазначити, що в Українському законодавстві немає актів чи Законів, які б регулювали порядок проведення КД в надзвичайних станах, а також за участі окремих верств населення – вагітних, неповнолітніх дітей, годуючих жінок. Коляда Т.А. вважає необхідним запровадження «інституту омбудсмена з прав пацієнта», концепція якого поширювалась би на сферу дотримання конституційних прав і свобод людини при проведенні клінічних досліджень (випробувань) лікарських засобів» [9].

### **3.2 Сучасний стан клінічних досліджень в Україні**

На сьогоднішній день в Україні, незважаючи на військовий стан, актуальні і проводяться різні клінічні дослідження. Так на 01 січня 2023 року було затверджено та проводились на різних етапах 662 клінічні дослідження з яких 487 розпочаті КВ та 175 КВ затверджені МОЗ до проведення в Україні.

Розглянемо на прикладі діаграми кількість розпочатих в Україні КД (рис. 3.2.1), завершених (рис. 3.2.2), затверджених наказом МОЗ (рис. 3.2.3) та знятих з розгляду (рис. 3.2.4) КД станом на вересень 2023 року [3; 6; 8].

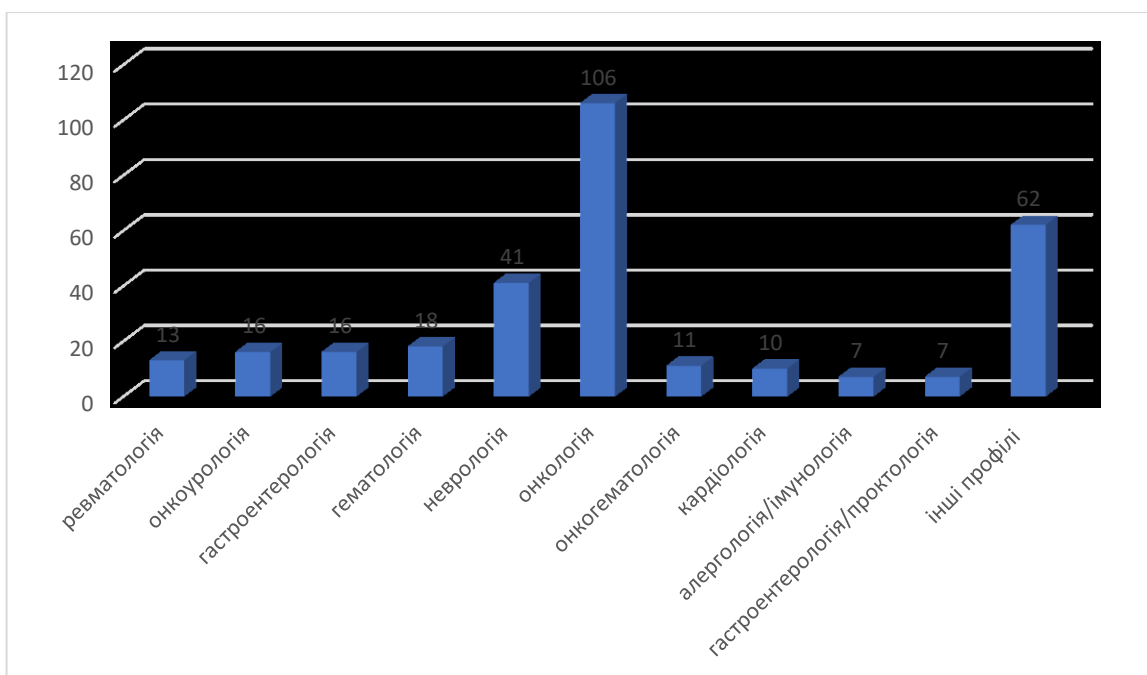


Рисунок 3.2.1 - Розпочато КД в Україні, діаграма по профілям випробувань

Як бачимо з рисунку 3.2.1 – найбільше клінічних досліджень розпочато в галузі онкології (106) та неврології (41).

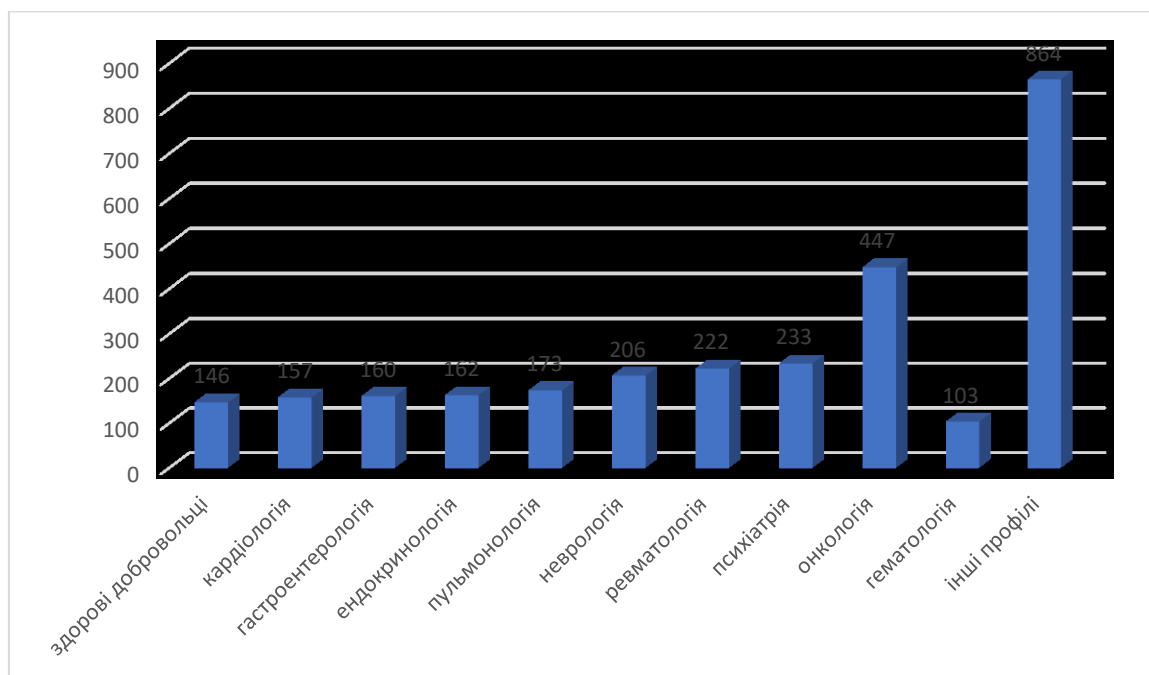


Рисунок 3.2.2 - Завершено КД в Україні, діаграма по профілям випробувань

Як бачимо, завершених КД в Україні найбільше було знову таки в сфері онкології (447), приблизно однакова кількість в неврології, ревматології та психіатрії (206, 222 та 233 відповідно). При цьому кількість здорових добровольців склала 146 чоловік.

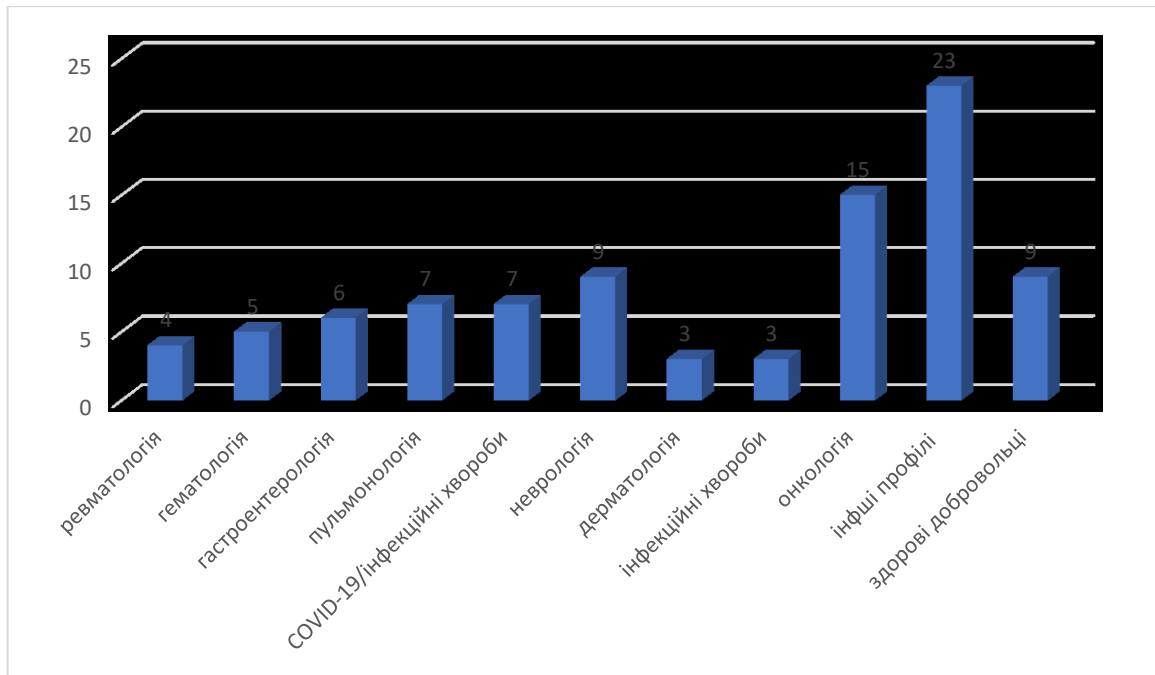


Рисунок 3.2.3 – Затверджено для проведення КД МОЗ України

Протягом січня-вересня 2023 року в КД, які проводяться в Україні, було зроблено тимчасову зупинку КД (9 КД), тимчасову зупинку набору пацієнтів (загалом в 3 КД), а також зроблене дострокове завершення КД. Найважливішою причиною таких явищ стало введення в Україні військового стану. Проте дострокове завершення деяких КД мало і інші причини – економічні (5) і ефективність (5). Ці зміни зобразимо на діаграмі 3.2.4.





Хорватія	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Чехія	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
рф	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
Болгарія	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Литва	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Канада	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Франція	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Всього:	3	17	1	5	4	20	3	23	3	79

У вигляді діаграми переміщеність пацієнтів виглядає наступним чином (рис. 3.2.5).

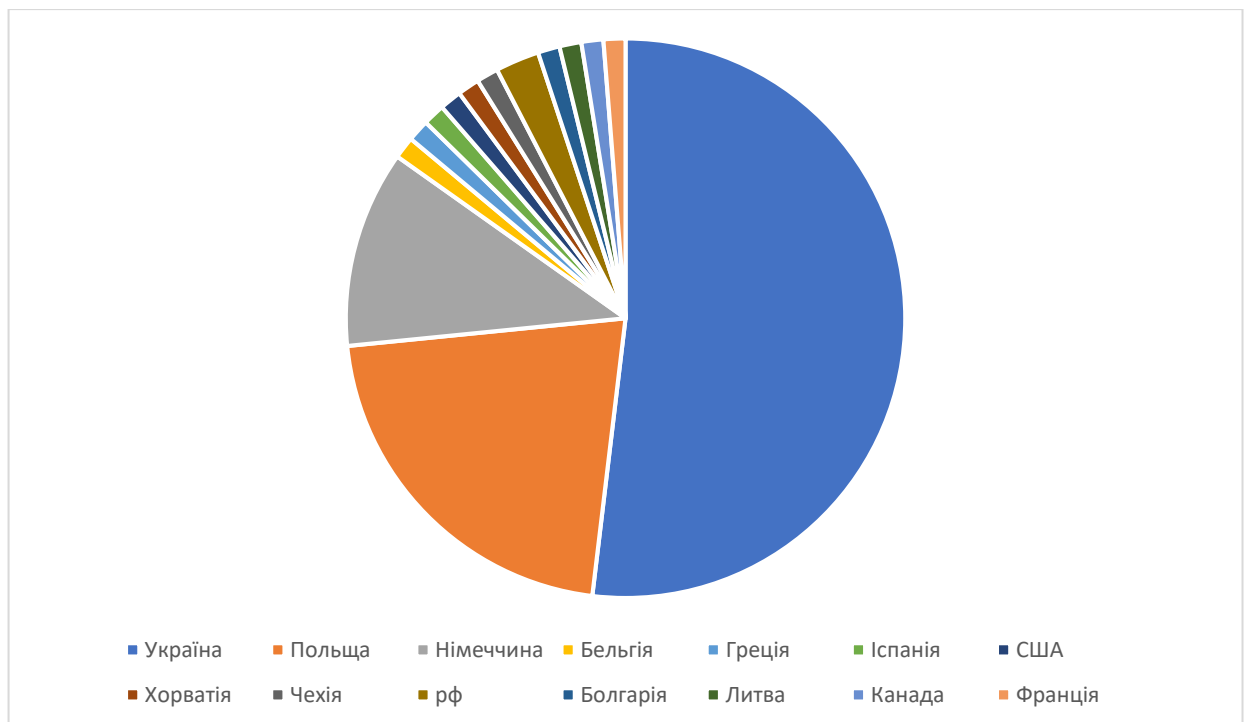


Рисунок 3.2.5 - Кількість досліджуваних, переміщених в інші місця проведення КД протягом I, II та III кварталів 2023 року

Найбільша кількість переміщених пацієнтів відбулась в онкологічній терапевтичній області (36), найменше – в ендокринологічній (1). Розглянемо на прикладі діаграми 3.2.6.

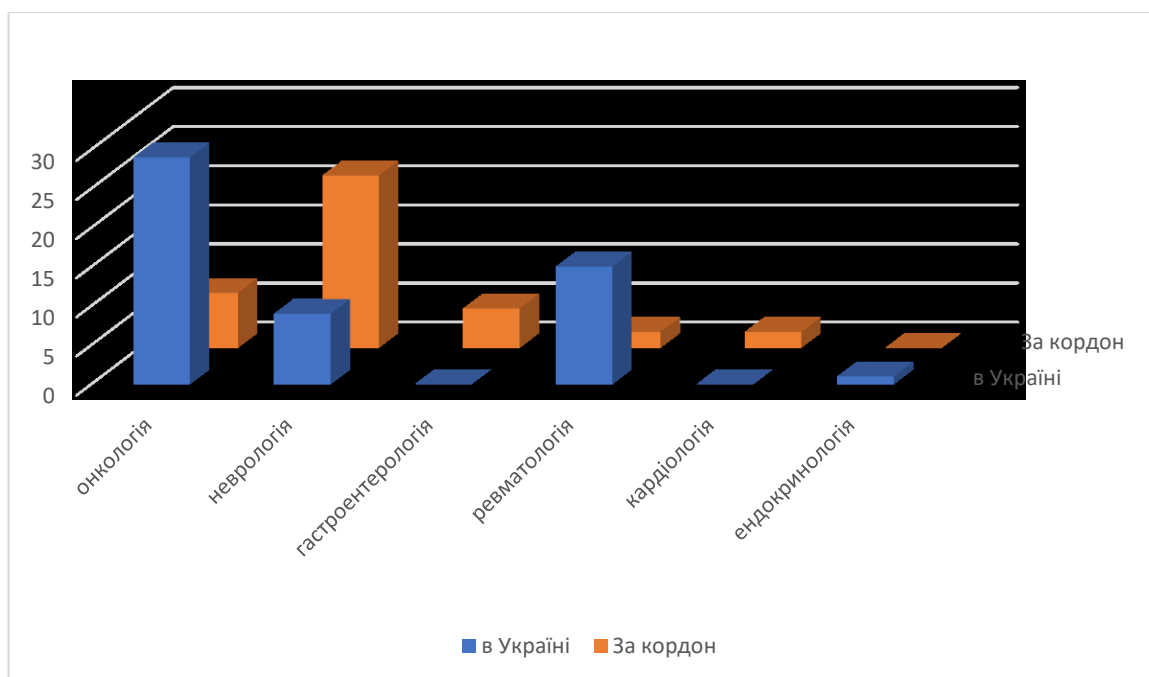


Рисунок 3.2.6 - Кількість досліджуваних, переміщених в інші місця проведення КД протягом I, II та III кварталів 2023 року в області терапевтичних областей проведення КД

Проаналізувавши дані місця проживання пацієнтів-учасників КД в останні місяці спостерігається повернення людей з-за кордону в затвердженні місця випробувань в Україні – табл. 3.2.2.

Таблиця 3.2.2

Повернення пацієнтів в затверджені місця проведення КД

Терапевтична область КД	Всього
Кардіологія	1
Неврологія	7
Онкологія	5

Варто також зазначити основні терапевтичні галузі проведення КД в Україні:

- онкологія – 252 КД;

- психіатрія та неврологія – 182 КД;
- гастроентерологія – 148;
- ревматологія – 90;
- пульмонологія – 82.

Більшість КД, що проводяться в Україні є КД пізніх фаз. Якість проведення КД постійно регулюється Державним експертним центром МОЗ України (1014 аудитів з 1999 року), міжнародними агенціями ЕМА, PDMA, SMCAL разом з ДЕЦ (7 інспекцій) та FDA США (40 інспекцій) з 2009 року.

Загалом в Україні в 2022 році було затверджено проведення 81 клінічного дослідження. З них 30 було затверджено до початку війни і 51 (починаючи з 13 березня 2022 року) – в період військового стану. Це ще раз доводить актуальність клінічних досліджень та компетентність організацій, які їх проводять. Серед найчастіших галузей проведення – COVID-19 (9), рак легені недрібноклітинний (7), вірусний гепатит та шизофренія (по 5 кожне) (табл. 3.2.3).

Таблиця 3.2.3

Затвержені в 2022 році для проведення КД в Україні за галузями  
спрямування

№ п/п	Діагноз(и)	Кількість
1	Синдром сімейної хіломікронемії	1
2	Біполярний розлад I типу, Депресія	2
3	Бронхоектаз	1
4	ВІЛ інфекція	1
5	Вірусний гепатит	5
6	Вовчаковий нефрит	1
7	Вроджена гіперплазія кори наднирників	1
8	Гіпертензія легенева	1
9	Демієлінізуюче захворювання головного мозку	1
10	Депресія	1
11	Дефіцит гормону росту	1

12	Ендометриоз	1
13	Епілепсія	1
14	Жирова хвороба печінки	1
15	Інсульт	1
16	Інфекції сечовивідних шляхів, Пієлонефрит	1
17	Коронавірусна хвороба COVID-19	9
18	Кропив'янка хронічна	1
19	Лімфома неходжкінська	1
20	Макулярна дегенерація	3
21	Меланома шкіри	1
22	Менопауза	1
23	Міастенія	1
24	Неспецифічний виразковий коліт	3
25	Пароксизмальна нічна гемоглобінурія	1
26	Пухлини солідні	3
27	Рак ендометрію	1
28	Рак легені дрібноклітинний	3
29	Рак легені недрібноклітинний	7
30	Рак молочної залози (HER2-), Рак молочної залози (HER2+)	1
31	Рак нирки	1
32	Рак сечового міхура	2
33	Респіраторно-синцитіальний вірус	1
34	Розсіяний склероз	4
35	Саркома	1
36	Серцева недостатність	1
37	Синдром Леннокса-Гасто	1
38	Системний червоний вовчак	1
39	Стенокардія	1

40	Хвороба Крона	1
41	Хвороба Німана-Піка	1
42	Хронічна хвороба нирок	1
43	Церебральний параліч у дітей	1
44	Цукровий діабет 2 типу	2
45	Шизофренія	5

Як видно з даної таблиці, в 2022 році було затверджено проведення КД при 45 різних діагнозів. Для порівняння розглянемо дані за 2023 рік (табл. 3.2.4).

*Таблиця 3.2.4*

Затвержені в 2023 році для проведення КД в Україні за галузями спрямування

№ п/п	Діагноз(и)	Кількість
1	Алергія	6
2	Артрит ревматоїдний	1
3	Бронхіальна астма	3
4	Вірусний гепатит	2
5	Епілепсія	1
6	Ідіопатичний фіброз легень	1
7	Коронавірусна хвороба COVID-19	1
8	Мієлома	2
9	Пухлини солідні	1
10	Рак	1
11	Рак сечового міхура	1
12	Розсіяний склероз	1
13	Шизофренія	1

Як бачимо з таблиці 3.2.4, в 2023 році найбільше було затверджено КД з лікування алергії (6). Загалом кількість досліджень значно нижча, ніж в попередньому 2022 році – всього 22 затверджених клінічних досліджень.

Резюмуючи аналіз стану клінічних досліджень в Україні зазначимо, що попри війну на сьогоднішній день продовжено проведення 344 КД, серед яких 36 – у 2023 році. М. Лобас проінформував також, що «Завдяки безперервній діяльності МОЗ та ДЕЦ у 2022 р. подано 59 заяв щодо проведення клінічних випробувань, затверджено загалом 112 клінічних протоколів, а за 5 міс 2023 р. подано до МОЗ 13 заяв щодо проведення клінічних випробувань, рекомендовано та затверджено до проведення 17 протоколів».

Не менш важливим є те, що МОЗ України пропонує законодавчі ініціативи у сфері проведення КД, зокрема:

- внесення змін до Порядку проведення КД ЛЗ та експертизи матеріалів КД і Типового положення про комісії з питань етики, затвердженого наказом МОЗ від 23.09.2009 р. № 690 задля вдосконалення системи КД в Україні в цілому та для гармонізації із законодавчою базою Європейського союзу;
- запровадження процедури проведення КД в Україні в умовах надзвичайного стану;
- розробка більш досконалої системи доступу пацієнтів-учасників КД до ЛЗ, який ще не зареєстровано та після проведення КД з даним ЛЗ.

### Висновки до 3 розділу

На сьогоднішній день в Україні продовжуються проведення клінічних досліджень, затверджених раніше та реєструються нові заявки на проведення КД. Більшість КД, які проводяться в нашій країні – дослідження пізніх фаз.

В 2022 році галузь клінічних досліджень досить швидко адаптувалась до нових умов, пов'язаних з військовим станом. Лише 17% КД було скасовано, а більше 80% було продовжено завдяки спільним зусиллям регуляторних і державних органів, підтримці бізнесу та власне готовності пацієнтів.

Голова громадської організації «Українська асоціація клінічних досліджень», керуючий директор європейської мережі дослідницьких центрів FutureMeds в Україні Іван Вишнівецький вважає, що для майбутнього КД в Україні синхронізація українського законодавства в цій галузі з європейським; скорочення періоду запровадження КД; цифровізація сфери КД; проведення просвітницької діяльності серед населення.

## ВИСНОВКИ

Клінічні дослідження лікарського засобу є необхідним етапом розробки будь-якого нового ЛЗ, або розширення його показань. За аналізом літературних джерел встановлено, що згадка про найбільш раннє обсерваційне дослідження датується майже 1000 років тому в Китаї у результаті якого було задокументовано випробування женьшеню в медичних цілях. Сонг Су - відомий учений, адміністратор, дипломат і військовий стратег склав і відредагував в 1061 році Атлас *Materia Medica* (Бен Цао Ту Цзин).

Встановлено, що на сьогодні проводяться такі види клінічних досліджень:

- Пілотне дослідження призначене для отримання попередніх даних, важливих для планування подальших етапів дослідження.
- Рандомізоване клінічне дослідження, в якому пацієнти розподіляються по групах лікування випадковим чином і мають однакову можливість отримати досліджуваний або контрольний препарат.
- Контрольоване клінічне дослідження, в якому досліджуваний лікарський засіб, ефективність і безпека якого до кінця ще не вивчені, порівнюють із препаратом, ефективність і безпека якого добре відомі.
- Відкрите дослідження - коли всі учасники дослідження знають, який препарат отримує пацієнт, а сліпе, коли одна або кілька сторін, які беруть участь у дослідженні, тримаються у невіданні стосовно розподілу пацієнтів за групами лікування.
- Проспективне дослідження проводиться з розподілом учасників на групи, які отримуватимуть або не отримуватимуть досліджуваний лікарський засіб, до того, як настали результати. На відміну від нього, у ретроспективному дослідженні вивчають результати проведених раніше клінічних досліджень, тобто результати настають до того, як розпочато дослідження.
- У паралельному дослідженні порівнюють дві або більше групи випробовуваних, одна або більше з яких отримують досліджуваний препарат, а одна група є контрольною.



- Когортне дослідження - це обсерваційне дослідження, у якому за виділеною групою людей спостерігають упродовж деякого часу.

Усі види клінічних досліджень проводяться в 4 етапи (фази). Аналіз українського ринку клінічних досліджень показав, що більшість досліджень, які в нас проводяться, - КД пізніх фаз (III та IV фаз дуже рідко II фаза).

2 Аналіз правових аспектів проведення КД в Україні та світі показав, що основним регуляторним документом проведення КД є Гельсінська декларація 1964 року, Нюрнберський кодекс 1947 р. та власні державні закони і постанови МОЗ. До українських нормативних документів, які регулюють проведення клінічних досліджень, відносяться (у послідовності згідно їх нормативного впливу): Конвенція про права людини та біомедицину; Цивільний кодекс України; Закон України № 123/96-ВР від 04.04.1996 «Про лікарські засоби»; Основи законодавства про охорону здоров'я; Наказ МОЗ України від 23.09.2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики»; Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008», затверджена наказом МОЗ від 16.02.2009 N 95 та Державна фармакопея України, доповнення 2.

3. Аналіз затверджених, скасованих та тих, що проводяться КД в Україні в 2022/2023 роках показав, що дана галузь діяльності досить швидко адаптувалась до умов війни. Лише 17% всіх КД в Україні було скасовано після 24.02.2022. вже з 17 березня почали відновлюватись проведення КД та реєструватись нові заяви. Найбільше КД в Україні проводиться в галузі онкології. У 2023 році сфера клінічних досліджень в нашій країні почала зазнавати відчутних позитивних змін – збільшилась кількість спонсорів з міжнародного простору, повертаються з-за кордону пацієнти-учасники досліджень на зареєстровані місця проведення досліджень. КД в нашій країні – досить перспективний напрямок у системі ОЗ, але для її ефективнішого функціонування варто працювати із удосконалення правової бази для більш широкого залучення міжнародних спонсорів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1 Берзіна А.Б. Правове регулювання проведення медико-біологічних експериментів в Україні.
- 2 Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження". URL: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990\\_005](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005).
- 3 Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Інформація щодо клінічних випробувань в Україні. URL: <https://clinicaltrials.dec.gov.ua/>
- 4 Деякі заходи щодо забезпечення якості лікарських засобів : постанова Кабінету Міністрів України від 28 жовтня 2004 року No 1419 / Верховна Рада України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1419-2004-%D0%BF>
- 5 Єфимцева, В.В. Лібіна, И.А. Зупанец и др. Киев, 2003. 40 с. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / Н.А. Горчакова, И.С. Чекман, И.В. Данильчук, В.В. Данильчук, Г.И. Степанюк, И.А. Зупанец и др.; под ред. А.В. Стефанова. Киев: Авиценна, 2002. 568 с.
- 6 Євгенія Лук'янчук. Світ клінічних досліджень: до і після вторгнення росії в Україну. URL: <https://www.apteka.ua/article/635071>
- 7 Кашканова Н. Правове регулювання клінічних випробувань лікарських засобів та їхнє місце в медикобіологічному дослідженні людини. Теорія і практика інтелектуальної власності. 2015. No 4. С. 80–86
- 8 Клінічні випробування в Україні. URL: [https://crupp.org/uk/trials-info-ua\\_uk/](https://crupp.org/uk/trials-info-ua_uk/)
- 9 Коляда Т.А. Правове регулювання клінічних досліджень в Україні: стан, проблеми, перспективи. Національний фармацевтичний університет. «Молодий вчений» • No 5 (69) • травень, 2019 р.
- 10 Конвенція про права людини і біомедицину. 4.04.1997 URL: <https://rm.coe.int/168007d004>
- 11 Корнацький В. Правові проблеми клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. 2012. URL: <http://irbis->

[nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis\\_nbuv/cgiirbis\\_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE\\_FILE\\_DOWNLOAD=1&Image\\_file\\_name=PDF/vaau\\_2012\\_2\\_5.pdf](http://nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/vaau_2012_2_5.pdf).

12Методичні рекомендації з упорядкування і затвердження інструкцій для медичного застосування лікарських засобів. В.І. Мальцев, Т.К. Єфімцева, Л.Т. Мала, В.М. Коваленко, О.П. Вікторов, В.П. Черних, І.А. Зупанець та ін. К.: ДНЕЦ МОЗ України, 1999. 96 с.

13Методологічні принципи організації системи управління даними у клінічних випробуваннях (136.12/13.13): метод. рек. В.Є. Доброва, Г.А. Зупанець, А.М. Морозов та ін. К., 2012. 32 с.

14Міжнародна платформа реєстру клінічних випробувань (ICTRP). URL: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/reporting-on-findings>

15Міжнародний пакт про громадянські і політичні права / База даних «Законодавство України». URL: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995\\_043](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_043)

16Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова, Т. Єфімцева, Л. Ковтун, І. Зупанець та ін. К. 2009.-48 с.

17Наукове обґрунтування методології статистичної оцінки переносимості лікарських засобів при проведенні клінічних випробувань (125.12/262.12): метод. рек. В.Є. Доброва, І.А. Зупанець, А.М. Морозов та ін. К., 2012. 32 с.

18Наукове обґрунтування моделі організації та проведення клінічних випробувань за участі здорових добровольців. І.А. Зупанець, А.М. Морозов, В.В. Ніколаєва та ін. К., 2011. 31 с.

19Немченко А.С., Міщенко В.І., Тімофєєв С.В. та ін. Аналіз нормативно-правового регулювання клінічного випробування / дослідження дієтичних добавок та парафармацевтики в Україні. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/12914/1/156-158.pdf>

20Основи законодавства України про охорону здоров'я URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.

- 21Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року: постанова Кабінету Міністрів України від 5 грудня 2018 року No 1022. Верховна Рада України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF>
- 22Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів : наказ МОЗУ від 16.02.2009 року No 95. Верховна Рада України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>
- 23Про лікарські засоби: Закон України від 4 квітня 1996 No 123/96-ВР . Верховна Рада України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
- 24Про затвердження плану заходів щодо державного контролю за обігом лікарських засобів і виробів медичного призначення: розпорядження Кабінету Міністрів України від 10 вересня 2008 року No 1247. Верховна Рада України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1247-2008-%D1%80>
- 25Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики. Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>
- 26Рандомізація. Фармацевтична енциклопедія. URL: [www.pharmencyclopedia.com.ua](http://www.pharmencyclopedia.com.ua).
- 27Т. Стасенко. Потенціал клінічних досліджень в Україні використовується не повністю. ВЗ. 02/04/2020. URL: <https://www.vz.kiev.ua/potentsial-klinichnyh-doslidzen-v-ukraini-vykorystovuyetsya-ne-povnistyu/>
- 28Українська асоціація клінічних досліджень. URL: <https://uacr.org/>
- 29ClinicalTrials.gov by the U.S. National Library of Medicine: website. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
- 30Coffee — rat poison or miracle medicine? Uppsala Universitet URL: <http://www2.linnaeus.uu.se/online/pharm/kaffete.html>
- 31GlaxoSmithKline fined over controversial vaccine trials on Argentine babies. Pharmaceutical Technology. 10.01.2012. URL: <https://www.pharmaceutical->

technology.com/news/newsgsk-fined-over-controversial-vaccine-trials-on-argentinean-babies/

32 Good Clinical Practice: Question & Answer Reference Guide/ Edited by M.P. Mathieu Barnett International - May 2007.

33 Kaiser J. DNA-spiked gel heals the skin wounds of ‘butterfly children’. Science.org. 28 MAR 2022. URL: <https://www.science.org/content/article/dna-spiked-gel-heals-skin-wounds-butterfly-children>

34 Podvorchanska V. Ukraine: New forms for handling clinical trials data Asters Law, Kiev. URL: <https://www.dataguidance.com/opinion/ukraine-new-formshandling-clinical-trials-data>.

35 Sulmasy D. P. Are SARS-CoV-2 Human Challenge Trials Ethical? JAMA Intern Med. 2021;181(8):1031-1032. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2614. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2780744>

36 Thoma A. et al. How to optimize patient recruitment. 2010 Jun; 53(3): 205–210. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2878987/>.

37 Watson JM, Torgerson DJ. Increasing recruitment to randomised trials: a review of randomised controlled trials. BMC Med Res Methodol. 2006 Jul 19; 6():34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1559709/>.

38 White Junod S. FDA and Clinical Drug Trials: A Short History. URL: <https://www.fda.gov/media/110437/download>.

39 WHO updates its widely-used gender mainstreaming manual. WHO.int, 06.07.2022. URL: <https://www.who.int/news/item/06-07-2022-who-updates-widely-used-gender-mainstreaming-manual>

