

## Структура и физико-химические свойства синтезированных соединений

Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	Y	Брутто-формула	Т. пл., °С	Выход, %
1	H	–	CH <sub>3</sub>	связь	связь	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	119–122	60
2	CH <sub>3</sub>	–	H	CH <sub>2</sub>	–	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	103–105	86
3	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	–	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	194–197	87
4	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH	–	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>		47
5	H	–	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	–	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	126–129	62
6*	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH	–	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	162–163	28
7	CH <sub>3</sub>	–	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	136–139	79

\* – соединение 6 выделено в виде гидрохлорида.

В результате исследования анти-ВИЧ-1 активности было установлено, что в ряду 1-(бензилоксиметил)-5-(фениламино)урацила введение метильных групп в ариламидный фрагмент значительно повышает эффективную концентрацию до величины EC<sub>50</sub> > 100 мкМ с одновременным понижением цитотоксического порога CC<sub>50</sub> = 40,3 мкМ (соединение 1) в сравнении с исходным 1-(бензилоксиметил)-5-(фениламино)урацилом (EC<sub>50</sub> = 88,5 мкМ; CC<sub>50</sub> > 100 мкМ) [3].

Наоборот, в ряду 1-(бензилоксиметил)-5-(бензиламино)урацила введение дополнительных метильных групп в ариламидный фрагмент на порядок понижает эффективную концентрацию (для соединений 2 и 3 значения EC<sub>50</sub> = 6,1 и 8,4 мкМ соответственно) с сохранением низкой цитотоксичности (CC<sub>50</sub> > 100 мкМ для обоих веществ), а для соединения 5 этого ряда эффективная концентрация снизилась на два порядка и составила EC<sub>50</sub> = 0,7 мкМ при значительно меньшем увеличении цитотоксичности (CC<sub>50</sub> = 43,1 мкМ). Было отмечено, что введение пропильного фрагмента (соединение 4) значительно повышало эффективную и понижало цитотоксическую концентрации (EC<sub>50</sub> > 100 мкМ и CC<sub>50</sub> = 19,0 мкМ), т. е. ухудшало антивирусные свойства соединения.

В ряду соединений ряда 1-(бензилоксиметил)-5-(фенетиламино)-урацила дополнительное метилирование также оказывает существенное влияние на величину эффективной и цитотоксической концентраций, при этом введение метильной группы к экзотрициклическому атому азота усиливает противовирусный эффект более чем в 4 раза (соединение 7) – EC<sub>50</sub>

= 19,9 мкМ и CC<sub>50</sub> > 100 мкМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее выраженные антивирусные свойства в отношении ВИЧ-1 *in vitro* продемонстрировал 1-(бензилоксиметил)-5-(3,5-диметилбензиламино)урацил с величиной эффективной концентрации 0,7 мкМ, который может служить основой для дальнейшей структурной модификации с целью поиска новых высокоактивных анти-ВИЧ-1 агентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Озеров А.А., Новиков М.С. // Вестн. ВолГМУ. – 1999. – Т. 55, Вып. 5. – С. 44–46.
2. Озеров А.А., Новиков М.С., Брель А.К. // Современные проблемы фармацевтической науки и практики. – М., 1999. – Ч. 2. – С. 75–79.
3. Озеров А.А., Новиков М.С., Брель А.К. и др. // Химия гетероциклических соединений. – 1998. – Вып. 5. – С. 691–697.
4. Озеров А.А., Новиков М.С., Лобачев А.А., Гнатюк В.П., Бужайт П.У. // Бюлл. ВНИЦ РАМН и АВО. – 2004. – № 1. – С. 26–28.
5. Buckheit R.W. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – Vol. 45. – P. 393–400.
6. Buckheit R.W., White E.L., Fliakas-Boltz V., et al. // Antimicrob. Agents Chemoter. – 1999. – Vol. 43. – P. 1827–1834.
7. Louie J.K., Hsu L.C., Osmond D.H., et al. // J. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 186, № 7. – P. 1023–1027.
8. Nishimura T., Shimizu B., Iwai I. // Chem. Pharm. Bull. – 1963. – Vol. 11, № 11. – P. 1470–1472.

© Коллектив авторов, 2006

УДК 615.3:001:616–052

## ИНФОРМИРОВАННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.Л. Аджиенко

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии, клинической аллергологии, восстановительной терапии и курортологии ФУВ ВолГМУ*

Сложность набора испытуемых в клинические исследования (КИ) лекарственных средств (ЛС) является распространенной проблемой, стоящей в од-

ном ряду с важнейшими вызовами современной биоэтики и фармакологии [2]. При ее решении затрагиваются вопросы информированного согласия на уча-

стие в КИ, в том числе пациентов, не способных дать его самостоятельно, справедливой материальной компенсации пациенту за участие в исследовании, целесообразного и допустимого соотношения рисков и пользы при проведении КИ. Одним из эффективных подходов к ее решению является правильное информирование потенциальных участников КИ [5].

Взаимодействие между врачами и фармацевтическими компаниями (ФК) широко распространено и во многом определяется интересами ФК в процессе их маркетинговой деятельности [1]. Наиболее спорно из 16 известных способов прямого и непрямого взаимодействия между врачами и ФК [4] выглядит финансовая поддержка врачей, "успешно" назначающих произведенные этими компаниями ЛС.

Опрос более 5 тыс. потенциальных участников КИ показал, что для большинства опрошенных (64–87%) информация о финансовом конфликте интересов (особенно с вовлечением врача-исследователя) "очень важна" при принятии решения о своем участии в КИ и должна предоставляться на этапе получения информированного согласия [3].

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Оценить влияние источников информации о КИ ЛС на отношении пациентов к участию в КИ.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Анонимный опрос 400 пациентов 4 крупных лечебно-профилактических учреждений г. Волгограда. В опросе участвовало 130 мужчин и 270 женщин. В возрасте от 18 до 24 лет было 16,5% опрошенных, от 25 до 39 лет – 29%, от 40 до 55 лет – 28,3%, старше 55 лет – 26,2%. Высшее образование имели 34% респондентов, неоконченное высшее – 7,2%, среднее – 23,5%, средне-специальное – 35,3%. Работали по медицинским специальностям 23,5% опрошенных пациентов. Среди родственников и друзей 73% респондентов есть медики.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОСБУЖДЕНИЕ**

Считают принимаемые ими ЛС эффективными 51,8% респондентов. Оценивает принимаемые ими ЛС как малоэффективные 21% пациентов, а 1% – как неэффективные (рис. 1), затруднились с ответом 26,2% респондентов. Принимают дорогие ЛС 22% пациентов; 54,5% считают потребляемые ЛС не очень дорогими и только 9,7% – не дорогими (рис. 2), затруднились с ответом 13,8% пациентов.

На вопрос об использованном источнике информации о КИ ЛС затруднились дать ответ 30,5% респондентов (рис. 3). Узнали о КИ ЛС от врачей 21% пациентов; получили эти сведения из средств массовой информации (СМИ) – 37,2%; из научно-популярной литературы – 8,2%; от своих друзей, родных и знакомых – 7,8%. Специально интересовались о КИ ЛС 6,2% респондентов.



Рис. 1. Оценка респондентами эффективности принимаемых ими ЛС



Рис. 2. Оценка респондентами стоимости принимаемых ими ЛС

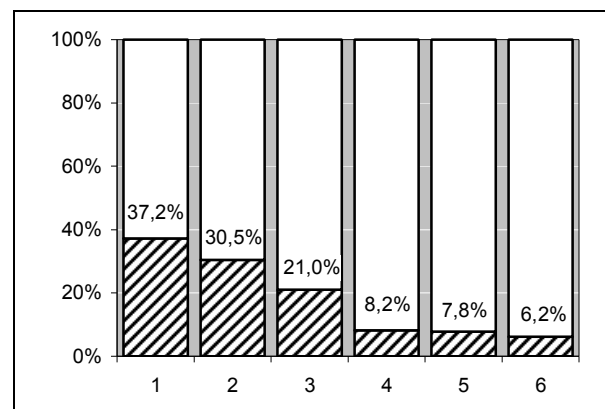


Рис. 3. Источники информации о КИ ЛС, указанные пациентами:

1 – средства массовой информации; 2 – затрудняюсь ответить; 3 – врачи; 4 – научно-популярная литература; 5 – друзья, родные, знакомые; 6 – специально интересовался

Если пол и возраст пациента не оказывали влияния на его выбор источника информации о КИ ЛС, то образование пациента имело существенное значение. Из СМИ пациенты со средним образованием узнают о КИ ЛС в 2 раза реже других респондентов.

тов (табл. 1).

Таблица 1

**Зависимость между использованием СМИ как источника информации о КИ ЛС и образованием пациента**

Образование	Получение информации из СМИ, кол-во чел.		Всего
	да	нет	
высшее	54 (39,7%)	82 (60,3%)	136
неоконченное высшее	14 (48,3%)	15 (51,7%)	29
средне-специальное	62 (44,0%)	79 (56,0%)	141
среднее	19 (20,2%)	75 (79,8%)	94

Примечание. Метод Пирсона;  $\chi^2=16,26$ ;  $p=0,001$ .

Научно-популярную литературу, как источник информации о КИ чаще используют пациенты с высшим и неоконченным высшим образованием (табл. 2).

Пациенты, принимающие "не очень дорогие" ЛС, чаще всего узнают о КИ ЛС из СМИ (табл. 3). Реже всего используют СМИ как источник информации о КИ ЛС пациенты, принимающие ЛС низкой стоимости.

Таблица 2

**Зависимость между использованием научно-популярной литературы как источника информации о КИ ЛС и образованием пациента**

Образование	Получение информации из научно-популярной литературы, кол-во чел.		Всего
	да	нет	
высшее	18 (13,2%)	118 (86,8%)	136
неоконченное высшее	4 (13,8%)	25 (86,2%)	29
средне-специальное	9 (6,4%)	132 (93,6%)	141
среднее	2 (2,1%)	92 (97,9%)	94

Примечание. Метод Пирсона;  $\chi^2=10,95$ ;  $p=0,012$ .

Таблица 3

**Ассоциация использования СМИ как источника информации о КИ ЛС и стоимости принимаемых пациентом ЛС**

Стоимость ЛС	Получение информации из СМИ, кол-во чел.		Всего
	да	нет	
высокая	31 (35,2%)	57 (64,8%)	88
средняя	94 (43,1%)	124 (56,9%)	218
низкая	7 (17,9%)	32 (82,1%)	39
затрудняюсь ответить	17 (30,9%)	38 (69,1%)	55

Примечание. Метод максимального правдоподобия;  $\chi^2=11,22$ ;  $p=0,011$ .

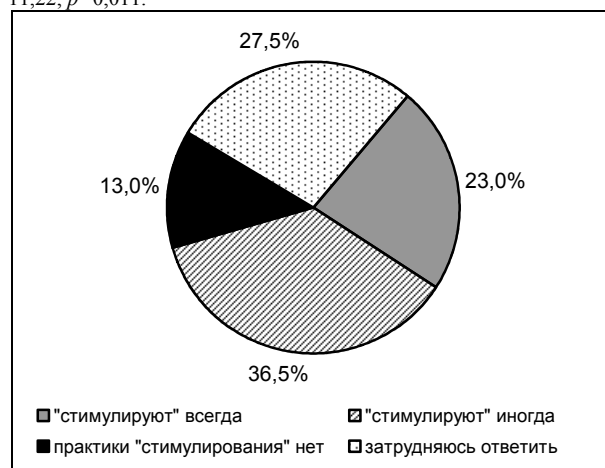


Рис. 4. Мнение пациентов о распространенности стимуляции врачей фирмами к назначению производимых этими фирмами ЛС

Пациентам был задан вопрос: "Считаете ли Вы, что ФК стимулируют врачей назначать пациентам производимые ими ЛС?". На него ответили: "да, всегда", – 23% пациентов (рис. 4). Придерживаются мнения, что это происходит только иногда 36,5% респондентов, а 13% считают, что такой практики не существует. Затруднились с ответом 27,5% пациентов.

Чем младше респонденты, тем меньше у них возникает затруднений при ответе на вопрос о стимулировании врачей со стороны ФК назначать их ЛС (табл. 4). Почти половина респондентов в возрасте 18–24 лет считает, что ФК иногда стимулируют врачей и 18% респондентов из этой же возрастной группы считает, что ФК это делают всегда. Можно отметить, что до 70% респондентов в возрасте от 18 до 39 лет считают, что ФК всегда или время от времени стимулируют врачей назначать производимые ими ЛС.

Считают, что врачи всегда стимулируются ФК к назначению определенных ЛС с практически одинаковой частотой пациенты с высшим, неоконченным высшим и средне-специальным образованием (табл. 5). В два раза реже высказывают такое мнение пациенты со средним образованием, кроме того, они гораздо чаще других затрудняются с ответом на этот вопрос. Почти половина пациентов с высшим образованием считает, что ФК "иногда" стимулируют врачей назначать свои ЛС, они же реже других высказывают мнение об отсутствии влияния ФК на врачебные назначения ЛС, с ними практически согласны пациенты со средне-специальным образованием.

Принадлежность пациента к медицинской профессии оказывает существенное влияние на его мнение о практике стимулирования врачей. Больше 70% пациентов этой группы считает, что ФК всегда или время от времени стимулируют врачей назначать выпускаемые ими ЛС (табл. 6).

Пациенты, имеющие медиков в числе своих близких, чаще остальных пациентов высказывают

мнение, что ФК всегда или, по крайней мере, иногда стимулируют врачей назначать выпускаемые ими ЛС (табл. 7).

Таблица 4

**Зависимость между мнением о стимулировании врачей со стороны ФК и возрастом пациента**

Возраст, лет	ФК стимулируют врачей, кол-во чел.			Затрудняюсь ответить, кол-во чел.	Всего
	всегда	иногда	никогда		
18–24	12 (18,2%)	32 (48,5%)	10 (15,2%)	12 (18,2%)	66
25–39	28 (24,1%)	52 (44,8%)	11 (9,5%)	25 (21,6%)	116
40–55	27 (23,9%)	39 (34,5%)	14 (12,4%)	33 (29,2%)	113
Старше 55	25 (23,8%)	23 (21,9%)	17 (16,2%)	40 (38,1%)	105

Примечание. Метод Пирсона;  $\chi^2=22,03$ ;  $p=0,009$ .

Таблица 5

**Зависимость между мнением о стимулировании врачей со стороны ФК и образованием пациента**

Образование	ФК стимулируют врачей, кол-во чел.			Затрудняюсь ответить, кол-во чел.	Всего
	всегда	иногда	никогда		
Высшее	36 (26,5%)	64 (47,1%)	12 (8,8%)	24 (17,6%)	136
Неоконченное высшее	8 (27,6%)	10 (34,5%)	6 (20,7%)	5 (17,2%)	29
Средне-специальное	36 (25,5%)	50 (35,5%)	15 (10,6%)	40 (28,4%)	141
Среднее	12 (12,8%)	22 (23,4%)	19 (20,2%)	41 (43,6%)	94

Примечание. Метод максимального правдоподобия;  $\chi^2=36,75$ ;  $p < 0,001$ .

Таблица 6

**Ассоциация мнения о стимулировании врачей со стороны ФК и профессии**

Профессия	ФК стимулируют врачей, кол-во чел.			Затрудняюсь ответить, кол-во чел.	Всего
	всегда	иногда	никогда		
Связана с медициной	28 (29,8%)	41 (43,6%)	7 (7,4%)	18 (19,1%)	94
Не связана с медициной	64 (20,9%)	105 (34,3%)	45 (14,7%)	92 (30,1%)	306

Примечание. Метод максимального правдоподобия;  $\chi^2=10,63$ ;  $p=0,014$ .

Таблица 7

**Ассоциация мнения о стимулировании врачей со стороны ФК и наличия медиков среди близких**

Медики среди близких	ФК стимулируют врачей, кол-во чел.			Затрудняюсь ответить, кол-во чел.	Всего
	всегда	иногда	никогда		
Есть	71 (24,3%)	115 (39,4%)	33 (11,3%)	73 (25,0%)	292
Нет	21 (19,4%)	31 (28,7%)	19 (17,6%)	37 (34,3%)	108

Примечание. Метод Пирсона;  $\chi^2=8,14$ ;  $p=0,043$ .

Если бы респондентам было известно о том, что врач получает деньги от ФК за назначение ЛС, то 38 % респондентов согласились бы принимать это ЛС при условии, что оно помогает; 28,5 % при условии, что доверяют врачу (рис. 5). Не стали бы принимать это ЛС 23,8 % респондентов; 11,2 % затруднились с ответом.

Более половины наиболее молодых пациентов склонны выполнять назначения врача, даже если им известно, что врач получает за это назначение деньги

от ФК, но при условии, что ЛС "помогает", т. е. по мнению пациента эффективно (табл. 8).

Чем старше пациент, тем выше вероятность отказа пациента выполнять назначение врача при известном пациенту факте оплаты врачу за назначение ЛС (табл. 9).

Образование респондентов не влияло на их отношение к выполнению оплаченных ФК назначений врача, в то же время профессиональная принадлежность существенно отражалась в установках пациен-

тов. Так, лица медицинских профессий в 1,5 раза чаще остальных пациентов склонны отказаться от выполнения врачебного назначения ЛС, если выпи- савший ЛС врач получает за это деньги от ФК (табл. 10).

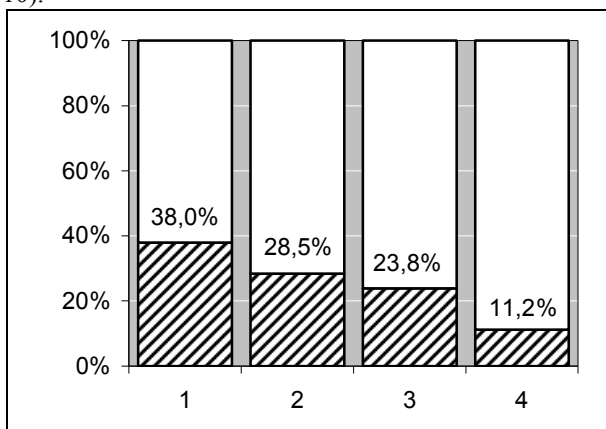


Рис. 5. Отношение респондентов к приему ЛС, за назначение которого врач получает оплату от ФК:  
1 – принимал бы, если ЛС помогает; 2 – принимал бы, если я доверяю врачу; 3 – не стал бы принимать; 4 – затрудняюсь ответить

Таблица 8

#### Зависимость между согласием принимать ЛС и возрастом респондента

Возраст, лет	Согласие принимать ЛС		Всего
	есть	нет	
18–24	36 (54,5%)	30 (45,5%)	66
25–39	45 (38,8%)	71 (61,2%)	116
40–55	38 (33,6%)	75 (66,4%)	113
старше 55	33 (31,4%)	72 (68,6%)	105

Примечание. Метод Пирсона;  $\chi^2=10,54$ ;  $p=0,015$

Таблица 9

#### Зависимость между отказом от приема ЛС и возрастом респондента

Возраст, лет	Отказ от приема ЛС		Всего
	да	нет	
18–24	7 (10,6%)	59 (89,4%)	66
25–39	19 (16,4%)	97 (83,6%)	116
40–55	27 (23,9%)	86 (76,1%)	113
Старше 55	42 (40,0%)	63 (60,0%)	105

Примечание. Метод Пирсона;  $\chi^2=25,09$ ;  $p < 0,001$ .

Таблица 10

#### Зависимость между отказом от приема ЛС и профессией респондента

Профессия	Отказ от приема ЛС		Всего
	да	нет	
Связана с медициной	30 (31,9%)	64 (68,1%)	94

Не связана с медициной	65 (21,2%)	241 (78,8%)	306
------------------------	------------	-------------	-----

Примечание. Метод Пирсона;  $\chi^2=4,52$ ;  $p=0,033$ .

Таблица 11

#### Зависимость между отказом от приема ЛС и наличием медиков среди близких респондента

Медики среди близких	Отказ от приема ЛС		Всего
	да	нет	
есть	79 (27,1%)	213 (72,9%)	292
нет	16 (14,8%)	92 (85,2%)	108

Примечание. Метод максимального правдоподобия;  $\chi^2=7,0$ ;  $p=0,008$ .

Не менее значимое влияние оказывало наличие в числе близких респондента лиц медицинской профессии – такие пациенты практически в 2 раза чаще отказались бы принимать ЛС, назначенные врачом, который получает за это деньги от ФК (табл. 11).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее информированы о КИ ЛС пациенты с высшим образованием и медицинской профессией либо имеющие в своем окружении представителей медицинских профессий, потребляющих дорогостоящие ЛС. Эта категория потенциальных испытуемых чаще получает информацию о КИ ЛС из СМИ и научно-популярной литературы. Способствует же согласию пациента участвовать в КИ ЛС получение информации о КИ ЛС от врача, поскольку СМИ и научно-популярная литература формируют скорее негативные установки пациентов на участие в КИ ЛС.

Пациенты считают распространенной практику стимулирования врачебных назначений ЛС фирмами-производителями. В то же время пациенты, как правило, считают возможным принимать назначенное врачом под финансовым влиянием фармацевтической фирмы ЛС при условии, что оно "помогает" либо если они доверяют врачу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Blumenthal D. // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351(18). – P. 1885–1890.
2. Breslin J.M., MacRae S.K., Bell J., et al. // BMC Medical Ethics. – 2005, № 6. – P. 5.
3. Kim S.Y.H., Millard R.W., Nisbet P., et al. // J. Med. Ethics. – 2004. – № 30. – P. 73–79.
4. Moynihan R. // BMJ. – 2003. – Vol. 326. – P. 1193–1196.
5. Watson J.M., Torgerson D.J. // BMC Med. Res. Methodol. – 2006. – № 6. – P. 34.