



**Испытания лекарственных средств.
Фазы (Этапы).
Понятия о дизайне клинических
исследований.**

Клиническое испытание (КИ)

- **это контролируемое экспериментальное исследование, где испытуемые получают профилактические, диагностические или терапевтические средства для оценки их эффективности**



- **1974г. ВОЗ разработала «Методические рекомендации по оценке лекарств для применения у людей».**
- **1977 г. В США были разработаны национальные правила проведения КИ «Правила доброкачественной клинической практики» (Good clinical practice, GCP) Затем подобные правила были приняты другими странами: (ЕС, Япония, Канада, Австралия)**



- В целях гармонизации были проведены международные конференции (первая в 1991г., см WWW.ich.org), где сыграли роль производители лекарственных средств, поэтому GCP не вполне соответствует требованиям Хельсинкской декларации. Отличается и язык этих документов.
- В документах ИСН используется более общий термин «Исследования»



- **С 1998г. ВОЗ реализует проект «Внедрение международных стандартов в практику клинических испытаний стран Центральной и Восточной Европы»**
- **Правила GCP были разработаны для обеспечения уверенности, что данные и сообщаемые результаты КИ надежны и точны и защищают права, неприкосновенность и конфиденциальность испытуемых.**



- **Правила GCP охватывают всю цепочку клинических исследований:**

- Постановку
- Проведение
- Выполнение
- Контроль
- Инспектирование
- Регистрация
- Анализ
- Отчетность по КИ



Фазы клинических исследований

Фаза	Количество	Основные задачи
I	20-80	<ul style="list-style-type: none">первый опыт применения нового активного вещества у человека,оценка токсичности и безопасности,определение параметров фармакокинетики
II	100-800	<ul style="list-style-type: none">установление эффективности,определение оптимальных режимов дозирования,оценка безопасности
III	1000-4000	<ul style="list-style-type: none">подтверждение данных об эффективности и безопасности,сравнительные исследования со стандартными препаратами
IV	пострегистрационная десятки тысяч	<ul style="list-style-type: none">дальнейшее изучение эффективности для оптимизации применения ЛП,долгосрочные исследования безопасности,оценка редких нежелательных лекарственных реакций

Дизайн Исследования (Study design)

- Структура и порядок выполнения с описанием характерных особенностей исследования.



Классификация по Дизайну Исследования (Study design)

Обсервационные



Наблюдения, в которых одна или более групп испытуемых наблюдаются по определенным характеристикам

Описательные

Аналитические

Экспериментальные



Применяются различные вмешательства (упражнения, препарат, процедура, лечение и т. д.) участвуют несколько групп

Клинические испытания медицинских вмешательств



Описание случая или серии случаев

Поперечное (одномоментное) исследование - описание заболевания в многообразии его проявлений, что дает предпосылки для разработки диагностики, понимания прогрессирования, механизма развития болезни

Исследование «случай-контроль» – исследование, в котором болезнь (состояние) связывается с некоторыми признаками, так происходит выявление факторов риска развития болезни

Когортное исследование (проспективное) – выявление факторов риска, причины и распространенности заболеваний, прогноза, естественного развития заболевания.

Типы обсервационных исследований



Контролируемые исследования

Исходы в группе пациентов, подвергаемых вмешательству, сравниваются с исходами в контрольной группе (без вмешательства или с другим вмешательством)

Неконтролируемые исследования

Параллельный контроль

Последовательный
(самоконтроль,
перекрестный контроль)

Внешний контроль
(включая исторический)

ИСПОЛЬЗУЮТСЯ

Типы Экспериментальных исследований



Класификация Клинических Исследований по принципам

По цели исследования

Выдвигающие гипотезу (имеющие относительно меньшую доказательность и, соответственно, научную ценность)

Проверяющие гипотезу (доказательные, имеющие более высокую научную ценность)



По временным параметрам

Одномоментное (поперечное) – проводится однократное обследование участников или объектов исследования

Продольное (лонгитуденальное, динамическое наблюдение) - предусматривается многократное обследование участников или объектов исследования



По отсутствию или наличию вмешательства

Пассивное – осуществляется наблюдение за естественным течением заболевания, естественными (не управляемыми исследователем) действиями врачей

Активное – проводится изучение влияния медицинского вмешательства, т.е. метода диагностики, лечения или профилактики, способа организации помощи и т.д.



По соотношению времени сбора данных и формирования выборок

Перспективное – выборки для исследования формируются до сбора данных.

Ретроспективное – выборки формируются после сбора данных (используются ранее собранные с другими целями данные)



Основные типы организации исследований в порядке возрастания их доказательности

Описание отдельных случаев

Описание серии случаев

Исследование «случай-контроль»

Аналитическое одномоментное исследование

Проспективное когортное исследование

РКИ медицинских вмешательств

Мета-анализ исследований – обобщение результатов нескольких исследований

Описание отдельных случаев

- **Наиболее старый способ медицинского исследования, представляющий описание редкого наблюдения, «классического» случая или нового феномена.**

В данном случае изучается медицинская документация, которая дает общую характеристику больного и описание характера лечения и конечных результатов.



При этом научные гипотезы обычно не выдвигаются и не проверяются. Однако такой способ исследования важен в медицине, так как описание редких случаев или явлений может приводить к далеко идущим последствиям.

Например: в определенном районе впервые был выявлен случай цебоцефалии. В сообщении описывается клиника больного, известные и использованные методы лечения данного случая, исход, но результаты этого исследования не могут быть обычно применены для популяции.



Описание серии случаев

- **Исследование в котором проводится описание группы больных объединенных общим признаком, обычно при отсутствии исследовательской гипотезы.**

Исследование такого типа обычно предшествует другим исследованиям, и проводится, как правило, за короткий период времени. При этом пациенты обычно последовательно лечились в определенной клинике, анализируется характер их лечения и его конечные результаты без группы контроля.



В таких исследованиях впервые описываются новые болезни.

Например: в определенном регионе страны были зафиксированы несколько случаев болезни **Ленегра** (это дистрофические и склеротические изменения проводящей системы сердца неясной этиологии при отсутствии поражения остальной части миокарда и венечных артерий, проявляющиеся нарушениями предсердно-желудочковой проводимости).



Описательные исследования используются также в эпидемиологии, для изучения влияния неконтролируемых факторов на возникновения заболевания.

Преимущества – простота для ведения записей и возможность использования в последующих исследованиях.

Недостатки – возможны множественные смещения в процессе отбора объектов и характеристик.



Исследование «случай-контроль»

ИСК (case-control studies, англ.) – исследование, где изучается прошлое (по архивным данным или опросу) группы участников с определенным заболеванием (т.е. «случаев») и без него (т.е. «контроля»). Контроли подбираются схожими по ряду признаков, **например:** по полу и возрасту случаям.

ИСК отвечает на вопросы: «что произошло?»
«чем отличаются
случаи от контролей?»



Исследование «случай-контроль»

ИСК (case-control studies, англ.) – исследование, где изучается прошлое (по архивным данным или опросу) группы участников с определенным заболеванием (т.е. «случаев») и без него (т.е. «контроля»). Контроли подбираются схожими по ряду признаков, **например:** по полу и возрасту случаям.

ИСК отвечает на вопросы: «что произошло?»
«чем отличаются
случаи от контролей?»



Схема проведения исследования типа «случай-контроль»



Случаи и контроли сравниваются между собой по степени подверженности действию потенциально вредного фактора (экспозиции).

В случае обнаружения большей экспозиции в прошлом у случаев, можно сделать вывод относительно причин заболеваемости в популяции риска.

При изучении вредных эффектов – ИСК и когортные исследования остаются единственным способом исследования, поскольку искусственно подвергать людей потенциальному вредному воздействию (курению, вдыханию радиоактивных газов и т.д.) невозможно.



Преимущества – относительная простота, дешевизна и быстрота выполнения.

Недостатки – в исследованиях «случай-контроль» может быть множество систематических ошибок. В тех исследованиях, где изучаемых случаев мало, увеличивает число контролей, что увеличивает статистическую мощность исследования в известных пределах.



Поперечное исследование

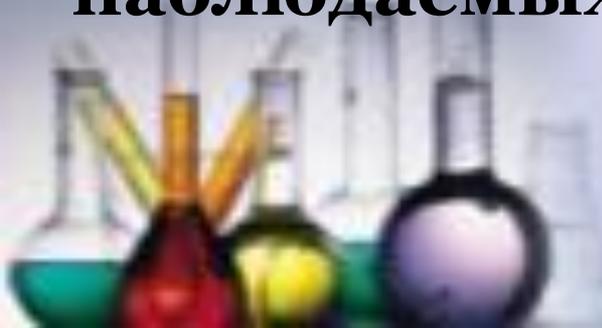
Одномоментное (поперечное) исследование

- Данные собираются в определенный момент времени
- Типы: Распространенности заболевания или исхода
- Изучение течения заболевания, стадийности
- Отвечают на вопрос «Сколько?»
- **Например:** Заболеваемость в определенной группе людей и т.д.



Преимущества – подходящий дизайн при изучении status quo заболеваний и состояний, быстрое получение результатов, простота, невысокая стоимость.

Недостатки – отсутствие хронологической связи; трудность формирования выборки, адекватно отражающей типичную ситуацию в изучаемой популяции больных (репрезентативной выборки), невозможность вывести связи из наблюдаемых признаков и их ассоциаций.

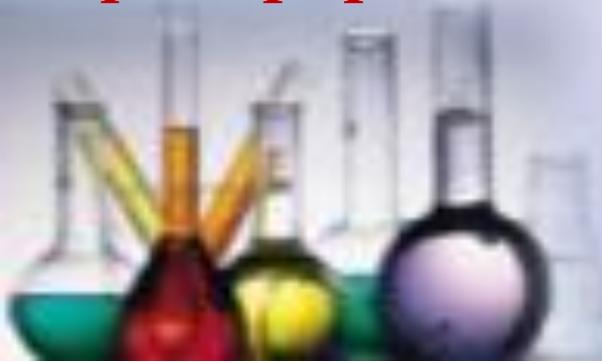


Перспективное (когортное, продольное) исследование

- ПРОВОДИТСЯ С ПРИВЛЕЧЕНИЕМ ОТОБРАННОЙ КОГОРТЫ УЧАСТНИКОВ, ЗА КОТОРЫМИ ВЕДЕТСЯ НАБЛЮДЕНИЕ В ТЕЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕННОГО ВРЕМЕНИ.
- Сначала выделяют когорту (или 2 когорты, например, лиц, **подвергшихся** и **не подвергшихся** фактору риска), а затем проводят наблюдение и сбор данных.

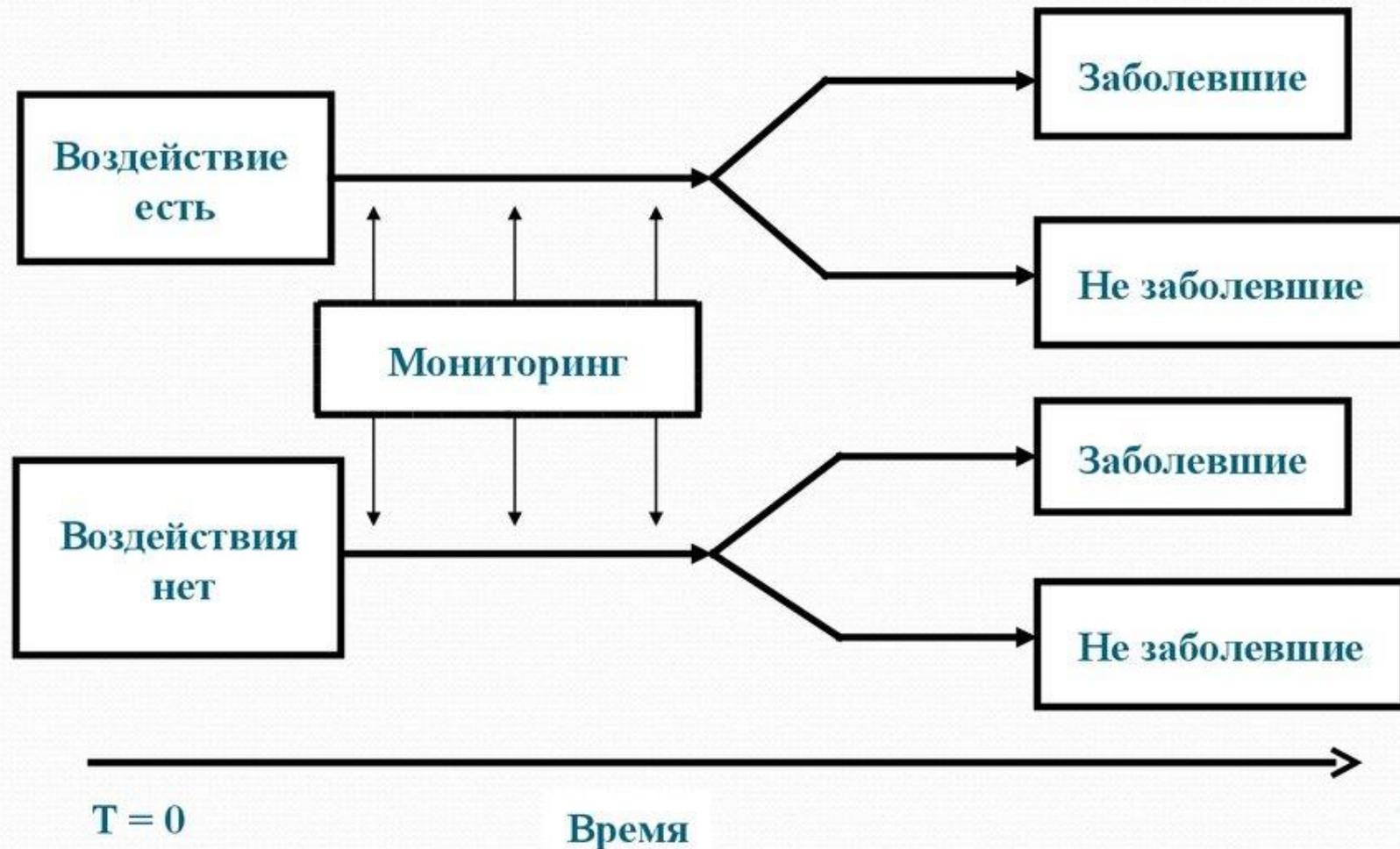
Такие исследования отвечают на вопрос –

«Заболеют ли люди, если они подверглись воздействию фактора риска (экспонированы)?»



Когортные исследования

- Дизайн



Преимущества — наиболее приемлемый дизайн для исследования причин развития заболеваний, факторов риска и результатов их воздействия.

По срокам проведения имеется возможность для получения строгих доказательств.

Именно этим способом проводится непосредственная оценка заболеваемости (т.е. абсолютного риска); при этом можно оценить связь между воздействием фактора риска и несколькими заболеваниями.



Недостатки — трудоемки, т.к. проводится продолжительное время, а когорты должны быть достаточно велики, т.к. выявляемые события обычно редки; требует значительных финансовых затрат; не могут использоваться при редких заболеваниях (требуется большая выборка); позволяют оценить связь заболевания с воздействием относительно небольшого числа факторов риска, выбранных в начале исследования.



Когортное исследование по ретроспективным данным

- **Вариант когортного исследования, в котором когорты формируются по архивным материалам и затем отслеживаются по документам или обследуются.**

Такие исследования относительно дешевы и оперативны, но ограничены объемом проведенных когда-то исследований и сохранившимися данными.



Схема проведения Когортного исследования

Настоящее

Будущее

Проспективное



Клиническое Испытание (КИ)

- Это проспективное сравнительное исследование эффективности двух и более вмешательств (лечебных, профилактических или диагностических), в котором сравниваются исходы в группах испытуемых, отличающихся примененным вмешательством.



При наличии контрольной группы (сравнения) говорят о контролируемом КИ, а при формировании групп методом рандомизации – о рандомизированном контролируемом испытании (РКИ, **randomized controlled trial** по классификации типов исследования в MEDLINE).



Преимущества — полученные РКИ результаты лучше отражают важные для пациентов различия в исходах; в наименьшей степени встречаются систематические ошибки; наиболее объективные для оценки эффективности и проверки вмешательств; результаты РКИ, выполненных строго по дизайну исследований, являются наиболее достоверными.



Недостатки

- длительное время,**
- Дорого**
- не подходят в случаях исследования редких заболеваний;**
- эти исследования имеют ограниченную обобщаемость результатов.**



Клинические испытания

Параллельная

Перекрестная

Последовательная

Парная

Факторный протокол

Адаптивная

Дизайн Зелена

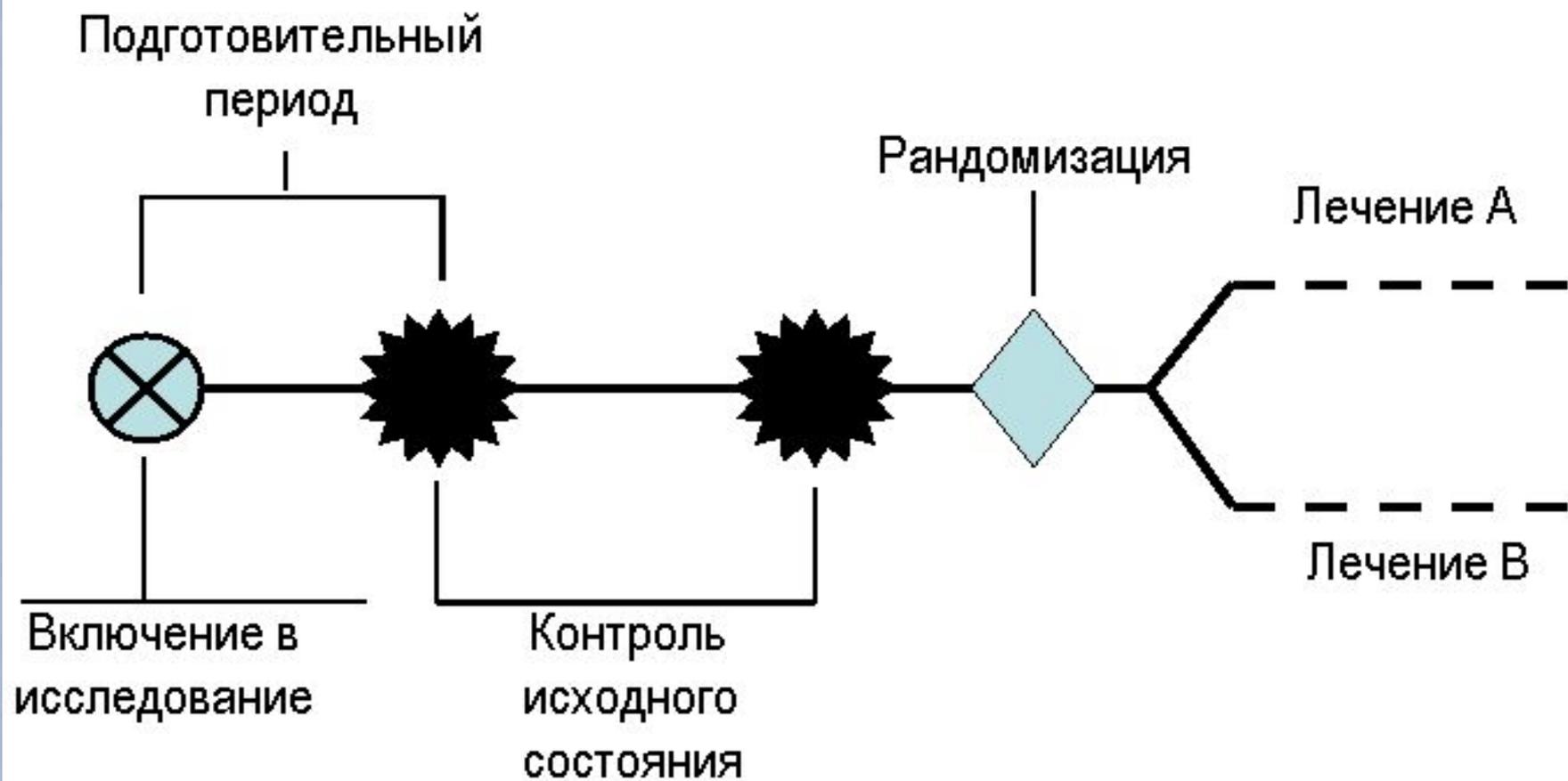
Мета-анализ



Параллельная – одновременное исследование в группах активного вмешательства и контроля проводится независимо друг от друга.

Является наиболее распространенной структурой исследования.





Модель исследования в параллельных группах



Перекрестная – исследование, проводимое в одной группе больных с последовательной сменой методов лечения, разделенных периодом «вымывания» (для исчезновения эффекта вмешательства).

Такие исследования проводятся у больных со стабильным и хроническими патологическими состояниями.

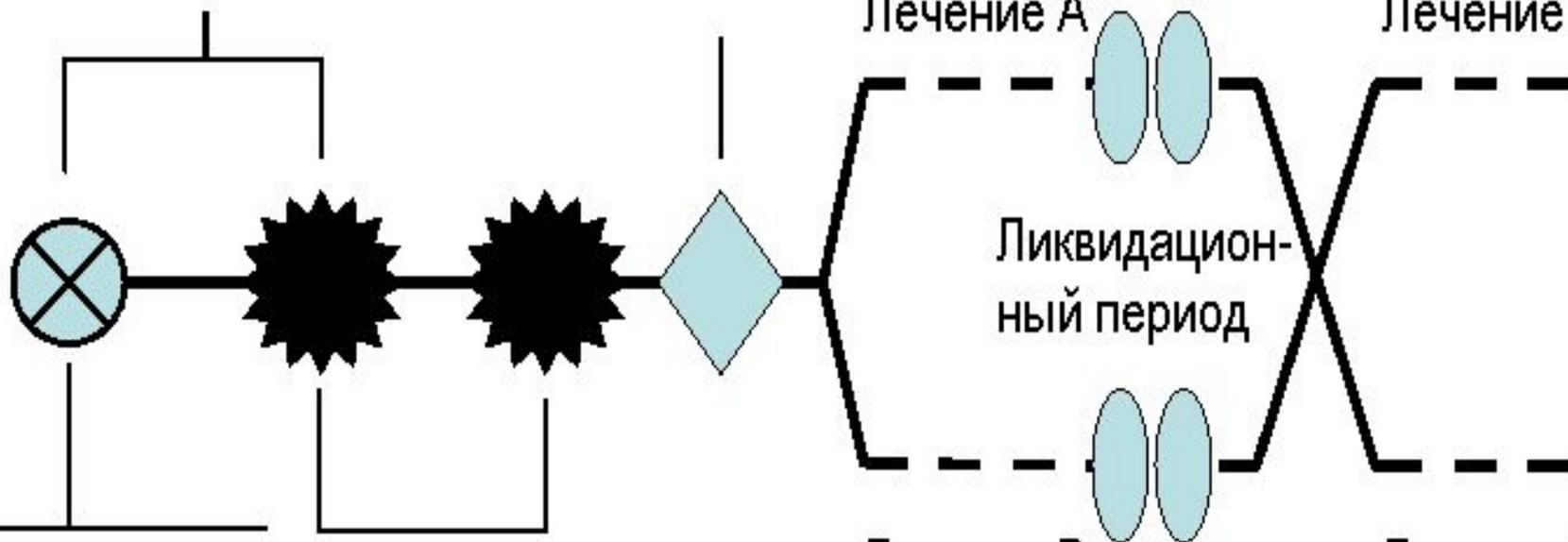


Подготовительный
период

Рандомизация

Лечение А

Лечение А



Включение
в исследо-
вание

Контроль
исходного
состояния

Лечение В

Лечение В

Перекрестная модель исследования

Парная – способ формирования групп в КИ, при котором каждому участнику основной группы соответствует участник в контрольной группе, обычно подобранный по каким-то общим признакам.



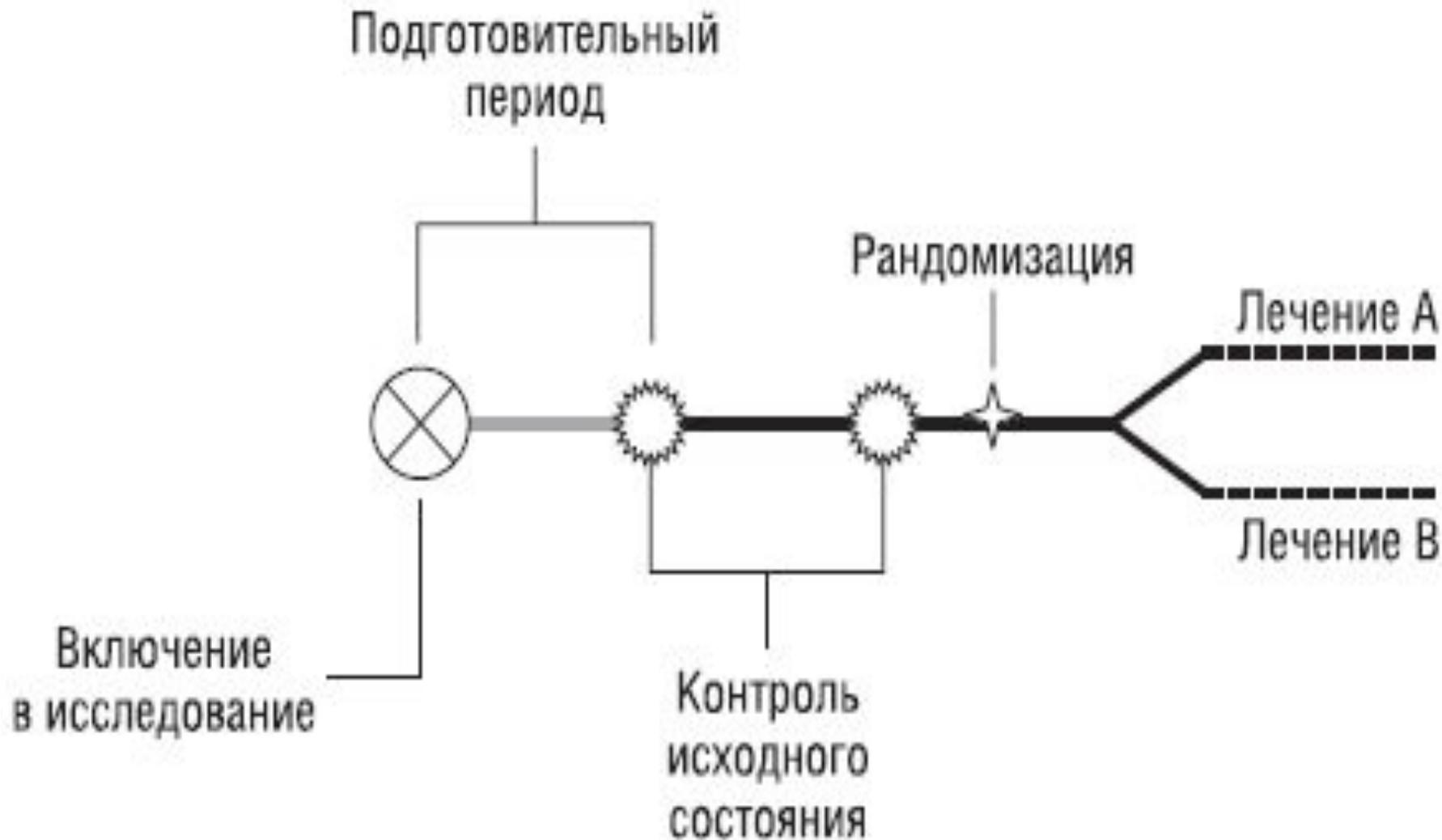


Схема структуры парной модели исследования

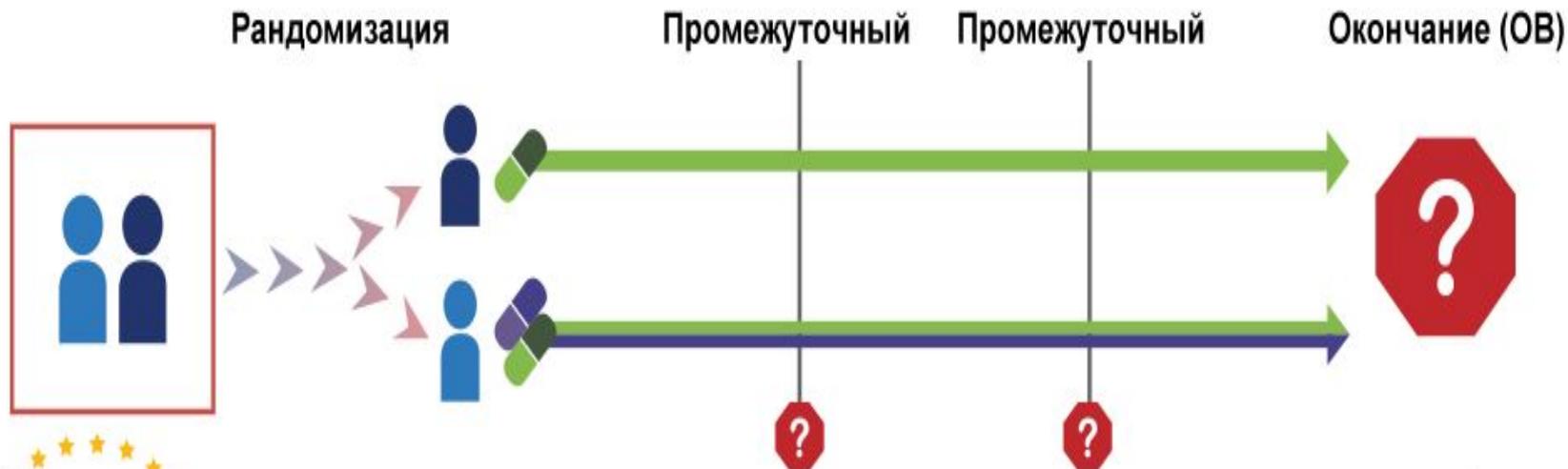


Последовательная – способ проведения исследования, когда решение о прекращении принимается при достижении различий между группами (обычно исследование прекращается в установленный заранее срок).



Дизайн с последовательными группами

Пример испытания с дизайном с последовательными группами.



Лечение 1

Лечение 2

ВБП = выживаемость без прогрессирования заболевания

ОВ = общая выживаемость

Возможное досрочное прекращение



Факторный протокол

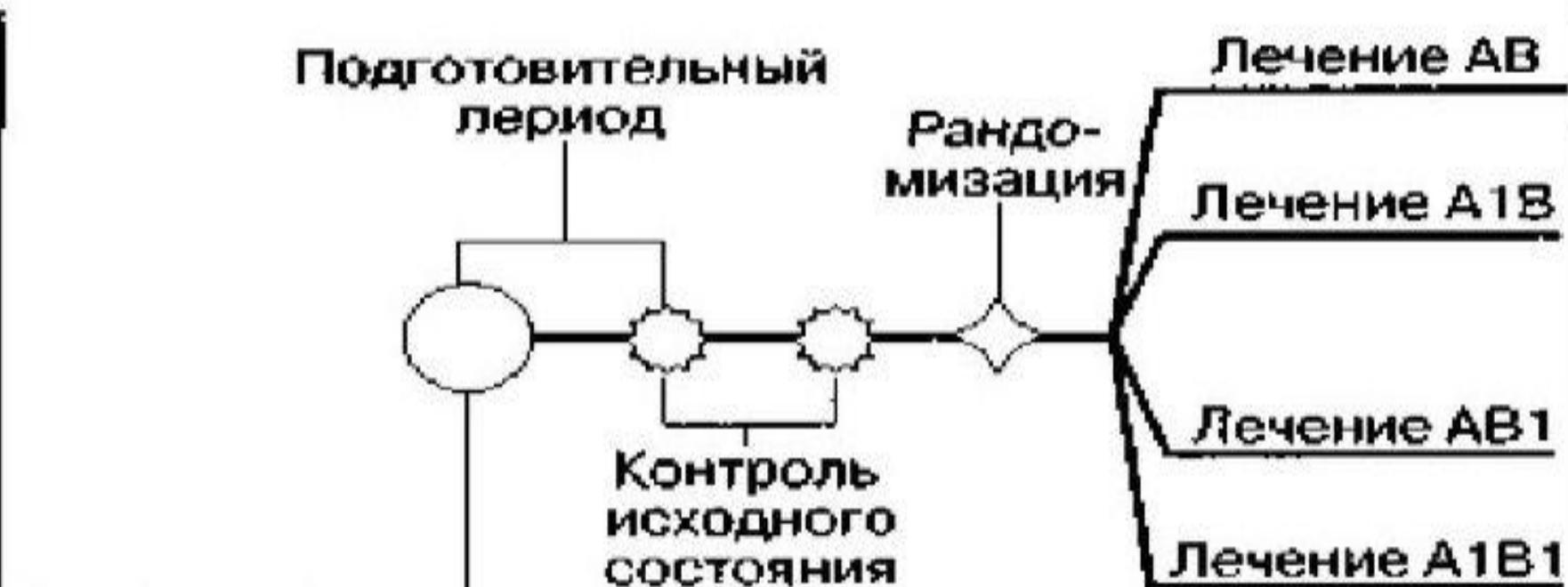
- исследование проводится в группах, в которых применяются комбинации вмешательств.

Например: 2×2 (для 2-х видов лечения) формируются 4 группы, в 2-х из которых применяется один из видов лечения, в третьей – ни 1 из них, в четвертой – оба.

Используется при оценке воздействия различных доз одного ЛС и комбинаций ЛС.



Схема структуры факториальной модели исследования



Включение
в исследование

АВ — низкая доза А, низкая доза В
А1В — высокая доза А, низкая доза В
АВ1 — низкая доза А, высокая доза В
А1В1 — высокая доза А, высокая доза В

Адаптивная

– набор участников в группу, получающую худшее, по накапливаемым оценкам, лечение, по ходу исследования уменьшается.



Дизайн Зелена

- участникам, распределенным в группу изучаемого вмешательства, предоставляется возможность отказаться от него и перейти в группу контроля.

Применяется при изучении вмешательств, в отношении которых у пациентов есть сильные предпочтения.



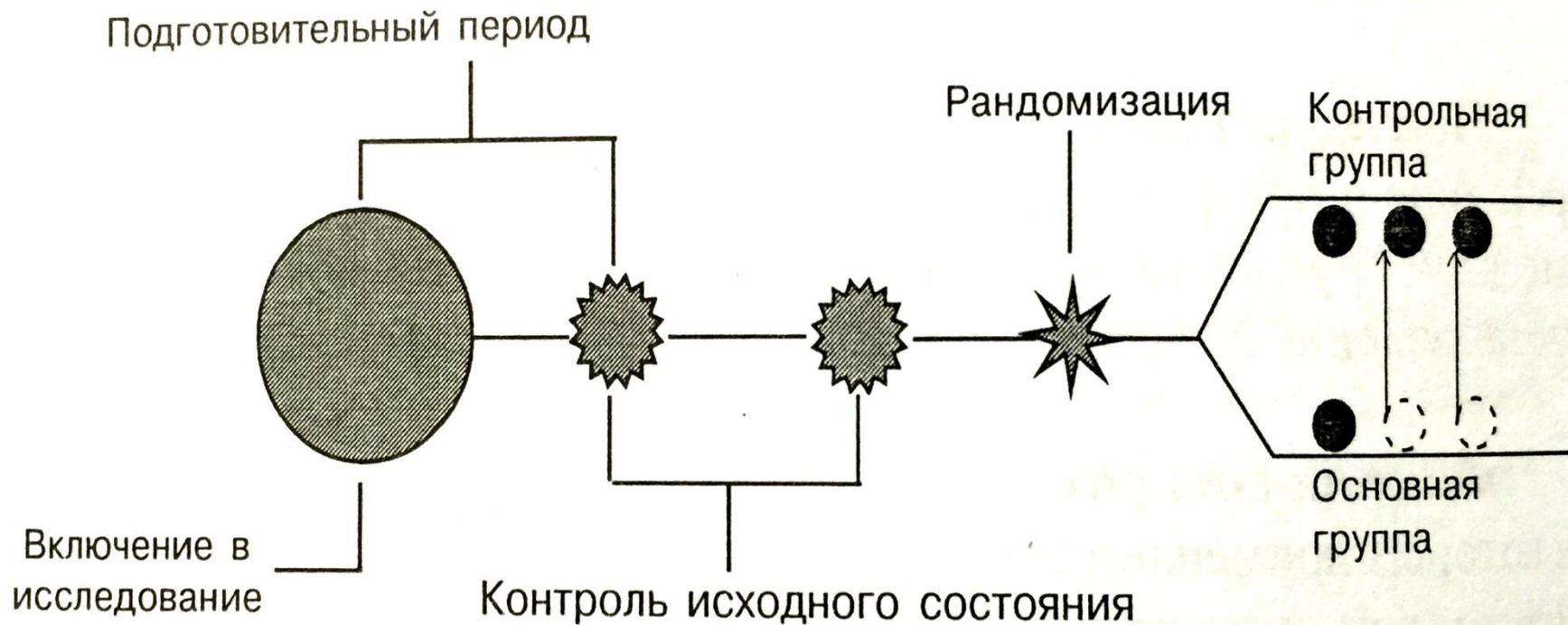


Рис. 3.8. Схема структуры исследования в дизайне Зелена

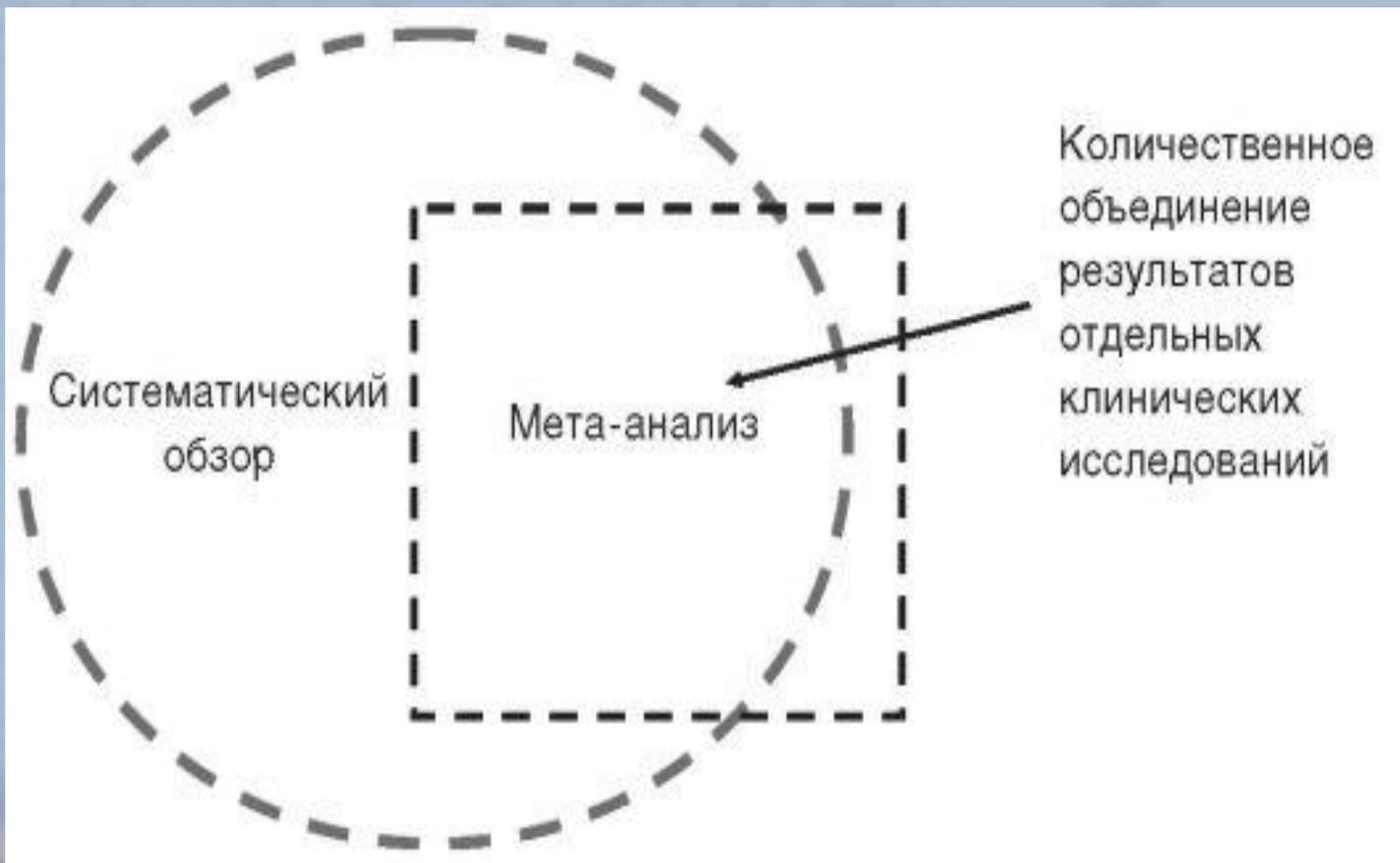


Мета-анализ (МА)

- Это статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований.

Например: можно объединить результаты ряда выборочных исследований для того, чтобы уточнить частоту беременностей плодом с синдромом Дауна в целом для населения страны.





Мета-анализ



Сидоров, 2000



Иванов и соавт., 1999



Brown et al., 1990



Smith, 1987



Jones, 1978

**Благодарю за
внимание!**

