

# **Рандомизированные контролируемые клинические испытания**

**Пивина Л.М.**

# Типы клинических вопросов

Отклонение от нормы	Здоров или болен
Диагноз	Насколько точны методы
Частота заболевание	Насколько часто встречается данное
Риск	Какие факторы связаны с повышенным риском заболевания
Прогноз	Каковы последствия заболевания
Лечение лечения?	Как изменится течение заболевания при
Профилактика	Существуют ли методы предупреждения болезни у здоровых? Улучшается ли течение заболевания при его раннем распознавании и лечении?
Причина	Какие факторы приводят к заболеванию?
Стоимость	Сколько стоит лечение данного заболевания?

# Каждый вопрос подразумевает дизайн исследования и доказательство

- Частота → • Когортное, распространённости
- Риск → • Когортное, случай-контроль, распространённости
- Прогноз → • Когортное, РКИ
- Лечение → • Рандомизированное испытание
- Профилактика → • Рандомизированное испытание
- Причина → • Когортное, случай-контроль, РКИ

# Иерархия доказательности дизайнов исследований



# **РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИСПЫТАНИЕ (РКИ) (Controlled Clinical Trials, CCT)**

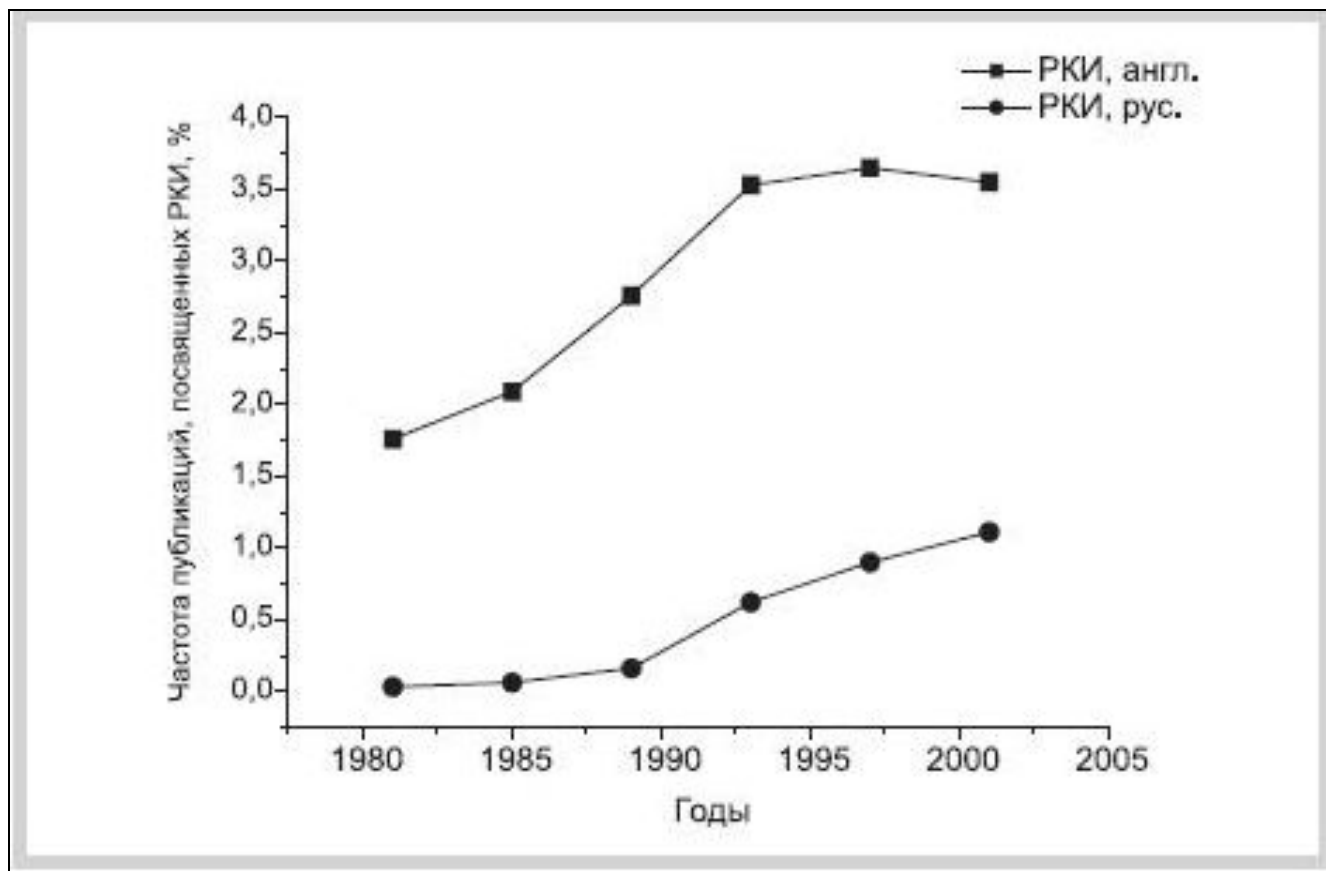
- - ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ЛЮБОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.**
- Обычно это исследование, в котором участников в случайном порядке (рандомизированно) распределяют в две группы - основную (где применяется изучаемое вмешательство) и контрольную (где применяется плацебо или другое вмешательство). Такая структура исследования позволяет сравнить эффективность вмешательств.**

1948 г. British Medical Research Council опубликовал результаты испытания стрептомицина при туберкулезе (считалось первым контролируемым испытанием), которое соответствует современным методологическим стандартам рандомизации и проведения статистического анализа

**В.В.Власов, 2005 г.**

**Российское отделение Кокрановского Сотрудничества**

# Частота РКИ в % от общего числа биомедицинских исследований в англоязычных и русскоязычных публикациях, данные MEDLINE



**В.В.Власов, 2005 (МЖМП №4)**

# Клинические испытания

- **Контролируемые**
  - Сравнение препаратов или процедур с другими препаратами или процедурами
  - Более распространены, вероятность выявления различий в лечении больше
- **Неконтролируемые**
  - Опыт применения препарата или процедуры, но без сравнения с другим вариантом лечения
  - Менее распространено, менее достоверно
  - Вероятность проведения для сравнения процедур больше, чем для сравнения препаратов

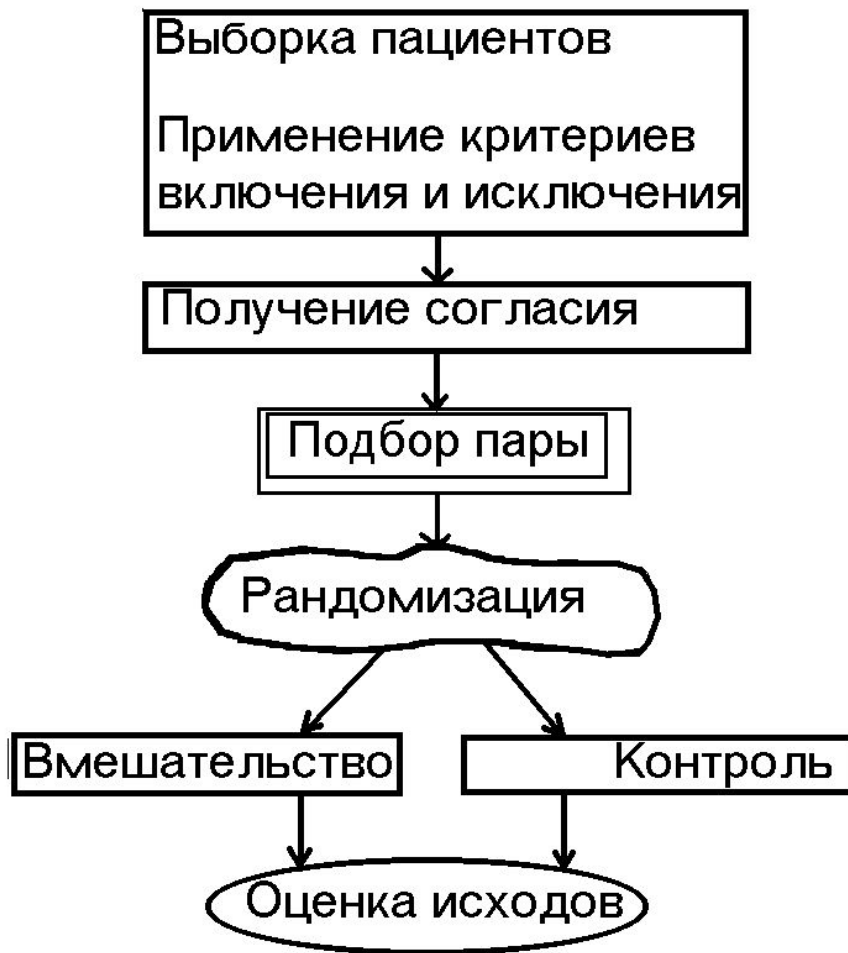


# Рандомизированные контролируемые испытания

## Критерии оценки лечения (Структура исследования)

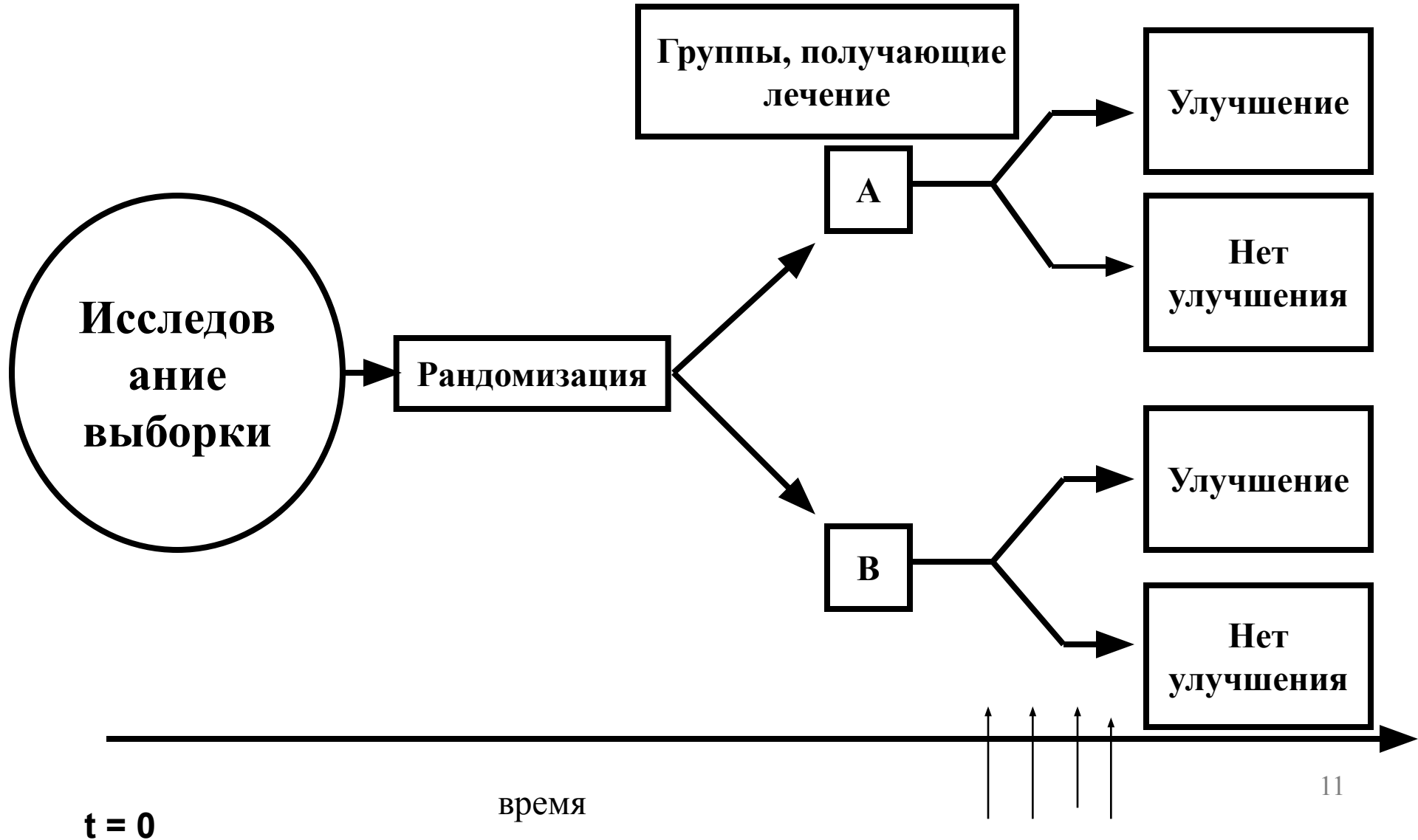
4. Случайный метод распределения больных по группам (рандомизация).
5. “Слепое” лечение.
6. “Слепая” оценка результатов лечения.

# Схема типичного РКИ



• Дизайн

# РКИ



# **РКИ:**

## **Виды контрольных групп**

- **Плацебо-контроль**
- **Активное лечение**
- **Сравнительная характеристика доз**

# **Рандомизация – («random»)**

**Это процедура, направленная на обеспечение пациентам равных шансов получения исследуемого препарата**

**Позволяет минимизировать различие между характеристиками групп сравнения**

**Создает условия для корректного использования статистических тестов на достоверность**

**Современная норма и стандарт качества исследования эффективности и безопасности лекарственных средств.**

# **Виды рандомизации**

**простая - (подбрасывание монетки, применение открытой таблицы случайных чисел,**

**метод конвертов**

**использование компьютерных программ**

**генератора случайных чисел) – используется в больших РКИ**

**Блочная – обеспечивает равное количество участников в группах сравнения при небольших РКИ**

**Стратифицированная – выделение подвыборок по признаку, который может влиять на результаты исследования, например по полу**

**Открытое** – все все знают

**Простое слепое** - не знает больной

**Двойное слепое** – не знает больной и  
врач-исследователь

**Тройное слепое** – не знает больной,  
врач исследователь и статист

**Полное слепое** – не знают парамедицинские  
службы, обслуживающие исследование  
(клиническая лаборатория,  
рентгенографы и т д)

# Дизайн открытых и слепых КИ

<b>Кто знает о лечении</b>	<b>Пациент</b>	<b>Врач</b>	<b>Статистика</b>
<b>Открытое</b>	<b>Да</b>	<b>Да</b>	<b>Да</b>
<b>Простой слепой дизайн</b>	<b>Нет</b>	<b>Да</b>	<b>Да</b>
<b>Двойной слепой дизайн</b>	<b>Нет</b>	<b>Нет</b>	<b>Да</b>
<b>Тройной слепой дизайн</b>	<b>Нет</b>	<b>Нет</b>	<b>Нет</b>



# Контролируемое клиническое исследование



# Рандомизированные контролируемые испытания

Должны быть использованы  
**объективные** критерии конечных  
результатов.

- **смертность от данного заболевания**
- **общая смертность**
- **частота развития “больших”  
осложнений**
- **частота повторных госпитализаций**
- **оценка качества жизни**

# Рандомизированные контролируемые испытания

## Истинные критерии

(первичные) - основные показатели, связанные с жизнедеятельностью больного (смерть от любой причины или основного - исследуемого заболевания)

(вторичные) - улучшение качества жизни (снижение частоты осложнений, облегчение симптомов заболевания)

*Суррогатные* (косвенные) критерии (третичные) - результаты лабораторных и инструментальных исследований, которые как предполагается, связаны с истинными конечными точками.

# **Преимущества и недостатки Контролируемые клинические ИСПЫТАНИЯ**

- **Недостатки**
  - чаще требует длительного времени
  - Очень дорого
  - Не подходит для редких заболеваний
  - Ограниченная возможность обобщаемости
- **Преимущества**
  - самые лучшие данные для пациентов
  - меньше смещение (систематическая ошибка)
  - лучшее для оценки эффективности и проверки вмешательств
  - Если рандомизированное, самые строгое по дизайну и достоверные

# Что такое контролируемое клиническое исследование

- Строгий протокол
- Рандомизированное
- Сравнительное
- Проспективное
- Слепое
- Многоцентровое

# Разработка Протокола исследования

- Протокол (программа) клинического исследования представляет собой документ, в котором содержатся инструкции для всех, кто принимает участие в клиническом исследовании, с конкретными задачами каждого участника и указаниями по выполнению этих задач.
- Протокол обеспечивает квалифицированное проведение исследований, а также сбор и анализ данных, которые затем поступают на рецензию в органы контрольно-разрешительной системы.

# Разделы, которые должны быть включены в Протокол клинического исследования

- Введение (краткое описание проблемы и схемы лечения).
  - Цели исследования.
  - Длительность исследования.
  - Количество испытуемых.
  - Информированное согласие.
  - Рецензия Этического комитета.

# Разделы, которые должны быть включены в Протокол клинического исследования

- Критерии отбора испытуемых:
  - критерии включения;
  - критерии исключения.
- Методология:
  - план исследования;
  - календарный план (схема) исследования;
  - визиты для исследования;
  - оценки/процедуры исследования;
  - определение конечных показателей эффективности;
  - курсы лечения.



# Разделы, которые должны быть включены в Протокол клинического исследования

- • Отчетность по безопасности:
  - случаи неблагоприятных реакций;
  - тяжелые случаи неблагоприятных реакций;
  - неправильные результаты лабораторных тестов;
  - неправильные результаты по другим параметрам безопасности;
  - исключение из исследования.
- Клинические лабораторные параметры.
- Другие параметры безопасности.
- Сопутствующая терапия.
- Анализ данных.
- Приложения.

# Разработка Индивидуальной регистрационной карты

- Индивидуальная регистрационная карта (ИРК) представляет собой средство сбора данных исследования на бумажных носителях, проводимого в исследовательском центре. В некоторых исследованиях для этих целей используются также электронные средства.

# Индивидуальные регистрационные карты служат

## выполнению нескольких задач:

- • обеспечивают сбор данных в соответствии с Протоколом;
- обеспечивают удовлетворение требований органов контрольно-разрешительной системы для сбора информации;
- способствуют эффективной и полной обработке данных, их анализу и отчетности по результатам;
- способствуют обмену данными по безопасности среди проектной группы и других подразделений организации.
- Данные, собранные во время проведения испытания в исследовательском центре, должны быть полными и точно отражать, что произошло с каждым испытуемым. Только в случае соответствия этим критериям исследование достоверно отвечает на вопросы об эффективности и безопасности изучаемого лекарственного средства.

# **Во всех ИРК должны быть указаны данные по следующим позициям:**

- **номер, название исследования;**
- **фамилия исследователя;**
- **идентификационные данные испытуемого/пациента (номер и инициалы);**
- **информация о критериях включения/исключения;**
- **демографические данные;**
- **детальное описание дозирования исследуемого препарата;**
- **сопутствующий курс лечения;**
- **случаи неблагоприятных реакций (побочные эффекты и интеркуррентные заболевания);**
- **заключение о состоянии здоровья испытуемого;**
- **подпись исследователя и дата.**

## **В состав Индивидуальных регистрационных карт должны быть включены модули**

- история болезни;
- данные физического обследования;
- основной и сопутствующий диагноз;
- предыдущий релевантный курс лечения;
- характеристика исходного состояния, промежуточные исследования и измерения конечных показателей эффективности, лабораторные тесты, процедуры и т.д.

# Этапы (фазы) клинического исследования

- На первом этапе (I фаза) клинического исследования исследователи изучают новое лекарство или метод лечения на небольшой группе людей (20-80 человек), для того чтобы сначала определить его безопасность, установить интервал безопасных доз и идентифицировать побочные эффекты.
- На втором этапе (II фаза) изучаемое лекарство или метод лечения назначается большей группе людей (100-300 человек), с целью убедиться, является ли оно эффективным, а также для дальнейшей проверки его безопасности.

# Этапы (фазы) клинического исследования

- На третьем этапе (III фаза) изучаемое лекарство или метод лечения назначается еще большим группам людей (1000-3000 человек) для подтверждения эффективности и безопасности, контроля побочных эффектов, а также для сравнения с часто используемыми препаратами и методами лечения, накопления информации, которая позволит использовать это лекарство или метод лечения безопасно.
- Четвертый этап (IV фаза) исследований проводится после того, как лекарство или метод лечения были разрешены для применения Министерством здравоохранения РК. Эти исследования продолжают тестирование изучаемого препарата или метода лечения с целью дальнейшего сбора информации о его воздействии на различные группы людей и выявлении любых побочных эффектов, проявляющихся при длительном использовании.

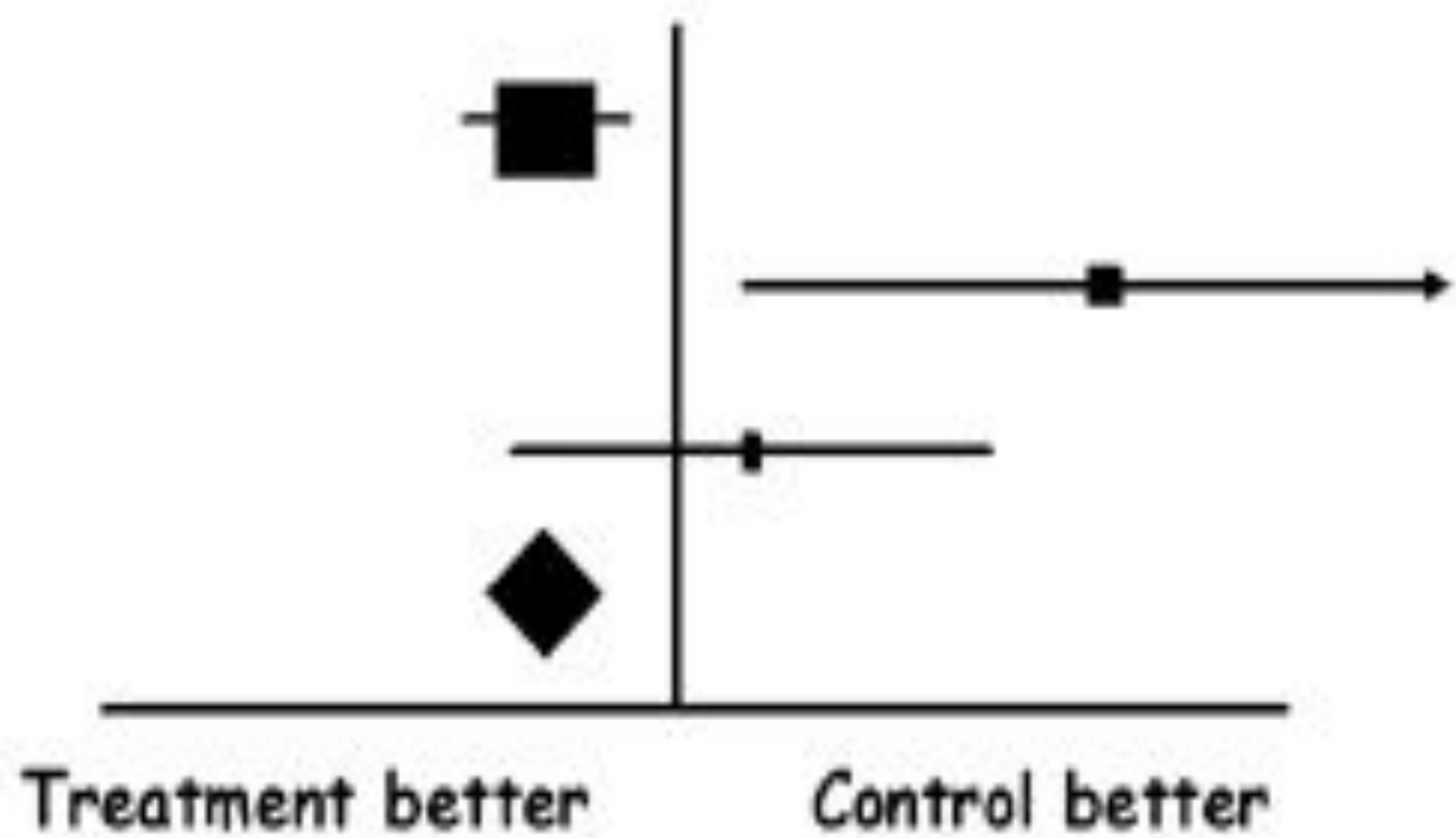
# **Систематический обзор (systematic review)**

- **Обзор, представляющий собой серьезное научное исследование, в котором четко сформулирован изучаемый вопрос, подробно описаны методы, применяемые для поиска, отбора, оценки и обобщения результатов различных исследований, соответствующих изучаемому вопросу. Систематический анализ может включить в себя мета-анализ (но его применение необязательно).**



# Мета-анализ (meta-analysis)

- **Суммирование результатов нескольких исследований, посвященных одной и той же тематике**
- **В основном составляется на основе систематизированных обзоров. Метод статистического анализа, в ходе которого объединяются результаты нескольких исследований, а итоговая оценка представлена в виде одного взвешенного показателя (при этом больший вес обычно присваивают крупным исследованиям или исследованиям более высокого методологического качества).**

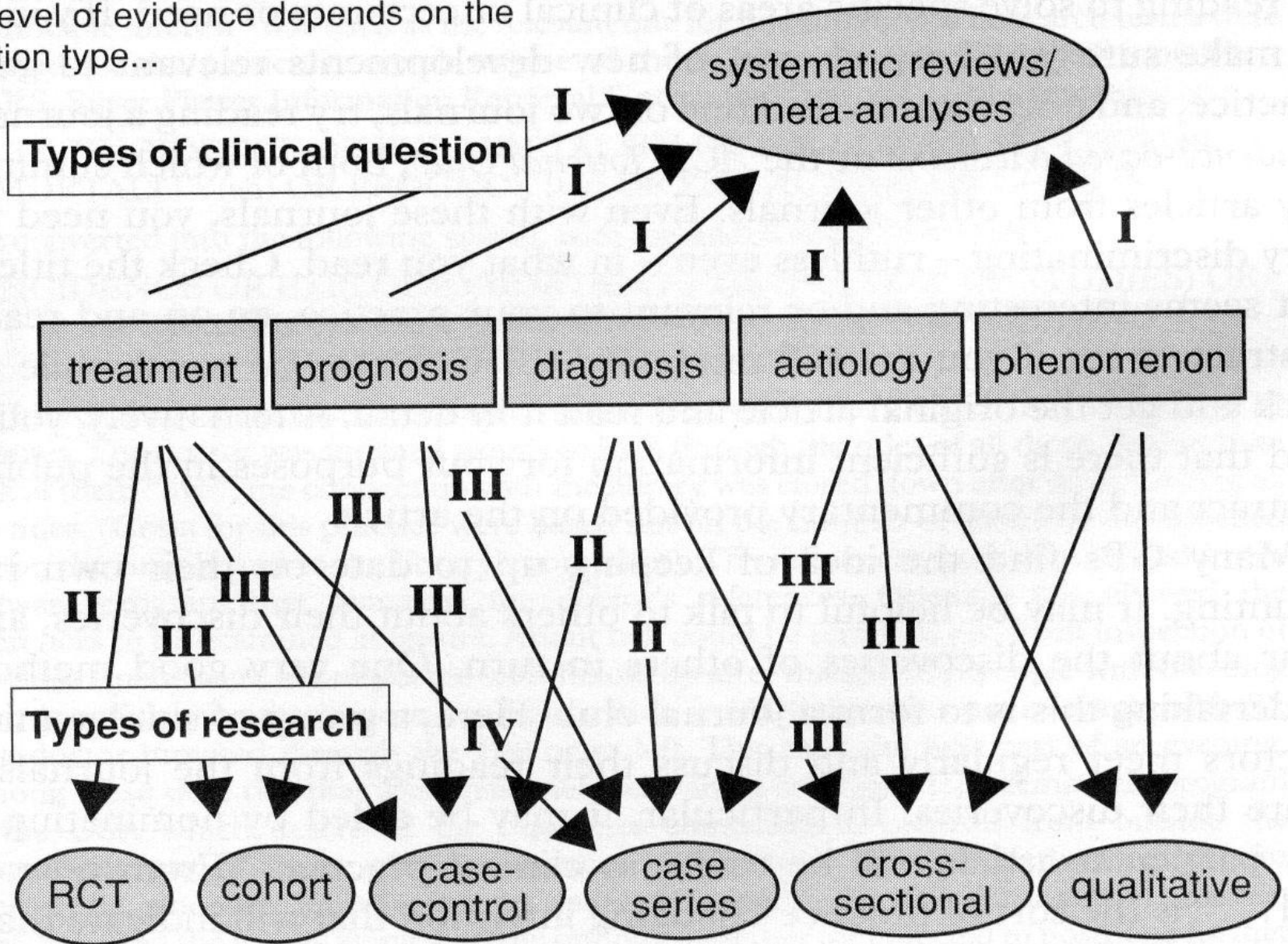


# Дизайн медицинских исследований

## Выводы

- **РКИ** – максимальное по силе , но часто дорогое и время- затратное
- Хорошо подготовленные **обсервационные исследования** дают хорошие результаты выявления причин заболеваний, но не достаточно доказательны
- **Когортные исследования** –лучшие для исследования течения болезней и выявлении факторов риска
- **Исследования случай-контроль** быстрые и недорогие

The level of evidence depends on the question type...



# Выбор методики исследования

- **Количественное исследование:** призвано ответить на вопросы: “Сколько” и “Какое количество?” Направлено на выявление взаимосвязей, как правило, причинно-следственных связей между переменными.
- **Сбор информации по интересующей проблеме и математический анализ полученных количественных данных.**
- **Целью является выявление общих закономерностей, характерных не только для обследованной группы людей, но и для всей популяции в целом, что позволит исследователю интерпретировать проблему и сделать прогнозы.**

# Качественное исследование

- Призвано ответить на вопросы: “Кто? Почему? Когда? и Где?” и направлено на более глубокое изучение проблемы.
- Проблема рассматривается с различных точек зрения.
- Целью исследования является раскрытие характерных для исследуемой популяции принципов (паттернов) по которым протекают интересующие нас явления и которые позволят дать более глубокое понимание проблемы.

# Достоверность доказательств

<b>Достоверность рекомендаций</b>	<b>Уровень достоверности</b>	<b>Мероприятие</b>
<b>A</b>	1a	Систематический обзор РКИ
	1b	РКИ
<b>B</b>	2a	Систематический обзор когортных исследований
	2b	Когортное исследование
	3a	Систематический обзор «случай – контроль» исследований
	3b	Исследование «случай- контроль»
<b>C</b>	4	Серия случаев
<b>D</b>	5	Мнения экспертов

# Применение классификации рекомендаций и уровни их обоснованности

	<p style="text-align: center;"><b>Класс I</b> Польза &gt;&gt;&gt; риска <i>Должно</i> быть выполнено</p>	<p style="text-align: center;"><b>Класс IIa</b> Польза &gt;&gt; риска <i>Целесообразно</i> выполнить</p>	<p style="text-align: center;"><b>Класс IIb</b> Польза ≥ риска <i>Можно</i> <i>рассмотреть</i> выполнение</p>	<p style="text-align: center;"><b>Класс III</b> Польза ≤ риска <i>Не должно</i> быть выполнено, поскольку <i>бесполезно или вредно</i></p>
<p style="text-align: center;"><b>Уровень А</b></p> <p>Множественные (3-5) исследования. Всеобщее согласие о пользе методики</p>	<p>Вмешательство рекомендовано как полезное/эффективное. Обосновано множественными рандомизированными исследованиями или мета-анализами</p>	<p>Вмешательство рекомендовано как видимо полезное/эффективное. Обосновано несколькими противоречивыми множественными рандомизированными исследованиями или мета-анализами</p>	<p>Польза вмешательства недостаточно доказана. Обосновано сильно противоречивыми множественными рандомизированными исследованиями или мета-анализами</p>	<p>От вмешательства нет пользы, Или возможен вред. Обосновано множественными рандомизированными исследованиями или мета-анализами</p>
<p style="text-align: center;"><b>Уровень В</b></p> <p>Ограниченное число (3-5) исследований.</p>	<p>Вмешательство рекомендовано как полезное/эффективное. Обосновано единственным рандомизированным исследованием или нерандомизированными исследованиями</p>	<p>Вмешательство рекомендовано как видимо полезное/эффективное. Обосновано единственным рандомизированным исследованием или нерандомизированными исследованиями</p>	<p>Польза вмешательства недостаточно доказана. Обосновано сильно противоречивыми единственным рандомизированным исследованием или нерандомизированными исследованиями</p>	<p>От вмешательства нет пользы, или возможен вред. Ограниченные данные единственного рандомизированного исследования или нерандомизированных исследований</p>
<p style="text-align: center;"><b>Уровень С</b></p> <p>Очень ограниченное число (1-2) исследований. Мнение эксперта</p>	<p>Вмешательство рекомендовано как полезное/эффективное. На основании соглашения экспертов, исследовании отдельных случаев или общепринятых стандартов</p>	<p>Вмешательство рекомендовано как видимо полезное/эффективное. На основании соглашения экспертов, исследовании отдельных случаев или общепринятых стандартов</p>	<p>Польза вмешательства недостаточно доказана. На основании соглашения экспертов, исследовании отдельных случаев или общепринятых стандартов</p>	<p>От вмешательства нет пользы, или возможен вред. На основании соглашения экспертов, исследовании отдельных случаев или общепринятых стандартов</p>



**Пессимист видит трудности в  
каждой возможности.**

**Оптимист видит возможности в  
каждой трудности.**

**Уинстон Черчилль Уинстон  
Черчилль (1874-1965) Уинстон  
Черчилль (1874-1965)**