

Рандомизированные клинические испытания

- Это наиболее близкий к классическому научному эксперименту вид клинических исследований («золотой стандарт»)
- При правильной организации позволяет свести к минимуму систематические ошибки

Протокол исследования

- Основным документом, определяющим порядок проведения исследования, является **протокол исследования**.
- В нем формулируется цель исследования, четко обозначается дизайн исследования, детально описываются методика отбора испытуемых, формирования групп, проведения вмешательства, регистрации результатов и статистической обработки данных.
- Нарушать порядок проведения исследования, зафиксированный в протоколе, можно только в исключительных случаях, и все отклонения необходимо регистрировать в отчетных документах

Цели исследования

- Терапевтические эффекты лекарственного средства по сравнению с контрольным
- Побочные эффекты лекарственного средства
- Критерии Качества Жизни и стоимость лечения

Виды котроля

- Ретроспективный: По архивной статистике (исторические данные Этих же или Других пациентов)

- Проспективный:

- Плацебо

- Отсутствие лечения
 - Другое активное лечение
 - Другая доза того же препарата
 - «Обычное лечение» (Usual Care)
 - Контроль исходного состояния (Baseline measures)

Плацебо-контроль

Плацебо – индифферентное вещество, используемое при научной оценке действия лекарств под видом активного препарата.

Технология плацебо-контроля является этической только в тех случаях, когда испытуемый не получает существенного вреда, обходясь без лекарств.

Активный контроль (active control or positive control)

Исследуемый препарат сравнивается с лекарственным средством, являющимся эффективным относительно исследуемого показателя.

Активный контроль применяется в случаях, когда:

- неэтично применять плацебо
- в интересах науки или маркетинга желательно применять препарат, эквивалентный какому-либо другому лекарству

Контроль в исследованиях поведенческих интервенций (психотерапии):

- Attention control group («Плацебо»)
- Another intervention group

Дизайн исследования

- открытое (open-label)
- простое слепое (single-blind)
- двойное слепое (double-blind)

«Человек слышит то, что он хочет слышать, и пренебрегает остальным» Paul Simon (Мост над бурными водами)

- Тройное слепое исследование (triple-blind)
- Двойная маскировка (double dummy)
- «Ослепление» третьих лиц (third-party blinding) (особенно важно при исследованиях психотерапии)

Изучаемые испытуемые – это группа больных с определенным диагнозом или диагнозами, относительно которых исследователи хотят получить определенные заключения об эффективности и безопасности определенного препарата, исходя из результатов исследования.

Группы испытуемых формируются на основе отбора по показателями, которые оказывают или могут оказать влияние на исход заболевания или эффект исследуемого препарата

Показатели отбора:

- Критерии включения (inclusion criteria)
- Критерии исключения (невключения) (exclusion criteria)

Критерии включения определяют
главные характеристики,
которые должны быть
представлены в интересующей
исследователя конкретной
группе больных

Критерии невключения направлены на (1)обеспечение безопасности исследований благодаря исключению тех пациентов, у которых действие лекарственного средства может привести к проблемам, связанным со здоровьем.

(2)Они также обеспечивают исключение тех факторов, которые могут оказать влияние на результаты исследования.

Нозологическая определенность и
гомогенность групп испытуемых
обеспечивается четкими
критериями включения и
невключения с учетом
современных классификаций
МКБ-10 или DSM-IV

Проблема: Real Life Settings

Наблюдение пациентов:

- Intention-to-treat strategy
- Соотношение
approached-agreed-randomized

- Рандомизация – распределение испытуемых в группы методом случайной выборки.
- Стратификация – обеспечивает распределение испытуемых по группам лечения с учетом факторов, существенно влияющих на результаты лечения.

Схема этапов рандомизированного контролируемого испытания



- **Рандомизированные контролируемые исследования начинаются с подготовительного этапа, который в частности включает четкое формулирование конечной и промежуточных целей, основанное на тщательном обзоре литературы по изучаемой проблеме. При этом предпочтение отдается систематическим обзорам, особенно результатам мета-анализа, а не отдельным публикациям которые могут отражать субъективное мнение их авторов.**
- **На подготовительном этапе определяются признаки популяции включаемой в эксперимент, т.е. конкретные признаки включения/исключения, по которым отдельные лица могут участвовать в исследовании. Общее требование – изучаемая популяция, должна представлять совокупность лиц с однотипным состоянием здоровья и, насколько это возможно, одинаковыми признаками, влияющими на возникновение, развитие и исход заболевания. При этом в клинических испытаниях популяция, состоит из больных, а в полевых – из здоровых лиц.**
- Обычно к критериям включения относятся пол, возраст, клинический диагноз и наличие сопутствующих заболеваний; критерии исключения часто применяются в целях обеспечения безопасности вмешательства. Число таких критериев может достигать нескольких десятков.. Поскольку набор участников происходит до рандомизации, критерии включения не влияют на достоверность результатов РКИ, но могут сказаться на их обобщаемости. Несмотря на важность критериев включения, информация о них часто представлена неправильно. Например, по данным американских авторов в среднем в 25 % отчетах о проведенных РКИ вообще отсутствовала информация об этом разделе исследования..

- Следующий этап – **формирование выборки**. Репрезентативность выборки, можно достичь **даже в отдельном полевом испытании**, прежде всего из-за возможности сформировать опытную и контрольную группы большой численности, что при соблюдении всего дизайна, обеспечит надежные выводы. В **единичных клинических испытаниях** выборка чаще всего не отвечает в полной мере требованиям репрезентативности, так как выполнение требований включения/исключения лиц из испытания нередко связано с трудностями или невозможностью формирования групп сравнения необходимой численности.
- Далее **из выборки формируют опытную и контрольную группы**. При этом следует строго придерживаться случайного распределения лиц в группы сравнения. Как уже указывалось, **процесс случайного распределения называется рандомизацией**, которая была введена для того, чтобы обеспечить беспристрастность, исключить любую необъективность в формировании групп и минимизировать смещение оценки результатов исследования.

- При этом положительной чертой рандомизации является то, что возможно достичь того, что группы сравнения будут в одинаковой степени различаться, как по известным, так и неизвестным факторам, которые могут повлиять на результаты испытания. В случае достаточно большой выборки, **рандомизация обеспечивает сопоставимость опытной и контрольной групп по всем признакам**, применявшимся при формировании общей выборки. Это в свою очередь позволяет рассматривать возможные ошибки формирования групп как случайные, а не возникшие в результате преднамеренных неправильных действий исследователей. Следовательно, такие ошибки не могут существенно повлиять на надежность выводов.
- Несмотря на признанную необходимость рандомизации, ее нередко извращают. Вместо действительного случайного деления участников эксперимента на опытную и контрольную группы, используют произвольное разделение выборки по первой букве фамилии или имени, дате поступления в стационар, номеру страхового полиса и т.д., что приводит к ошибочным выводам исследования. К настоящему времени разработаны различные методы истинной рандомизации основанные на использовании случайных чисел выбранных из таблиц или генерированных с помощью компьютера.

- **ажнейшим этапом рандомизированных контролируемых испытаний применение ослепления (маскирования), или, так называемого, слепого метода.** Этими терминами обозначают сохранение в тайне информации о принадлежности участников испытания к опытной и контрольной группе, как от самих участников, так и от исследователей, которые осуществляют запланированное воздействие и оценивают состояние здоровья испытуемых. Всеи информацией владеет только руководитель испытания. Маскирование предотвращает целый ряд систематических ошибок, которые могут повлиять на результаты эксперимента. Такие исследования получили названия **двойные слепые**.
- **Опытную группу подвергают экспериментальному вмешательству (лекарство, вакцина, способ диагностики и т.д.), контрольную - сравниваемому вмешательству (обычные схемы лечения, плацебо и др.).**
- **Опытную и контрольную группы наблюдают в течение выбранного периода, отмечая наблюдаемые исходы – выздоровление, смерть, изменение клинической картины болезни и т.д. Полученные результаты (улучшение - есть/нет, или другие позитивные эффекты) подлежат статистической обработке. В настоящее время рекомендуется «ослеплять» и специалиста по статистической обработке данных исследования - он не должен знать, какие данные относятся к опытной, а какие к контрольной группе. Эти исследования чаще называют тройными слепыми, или полностью ослепленными.**