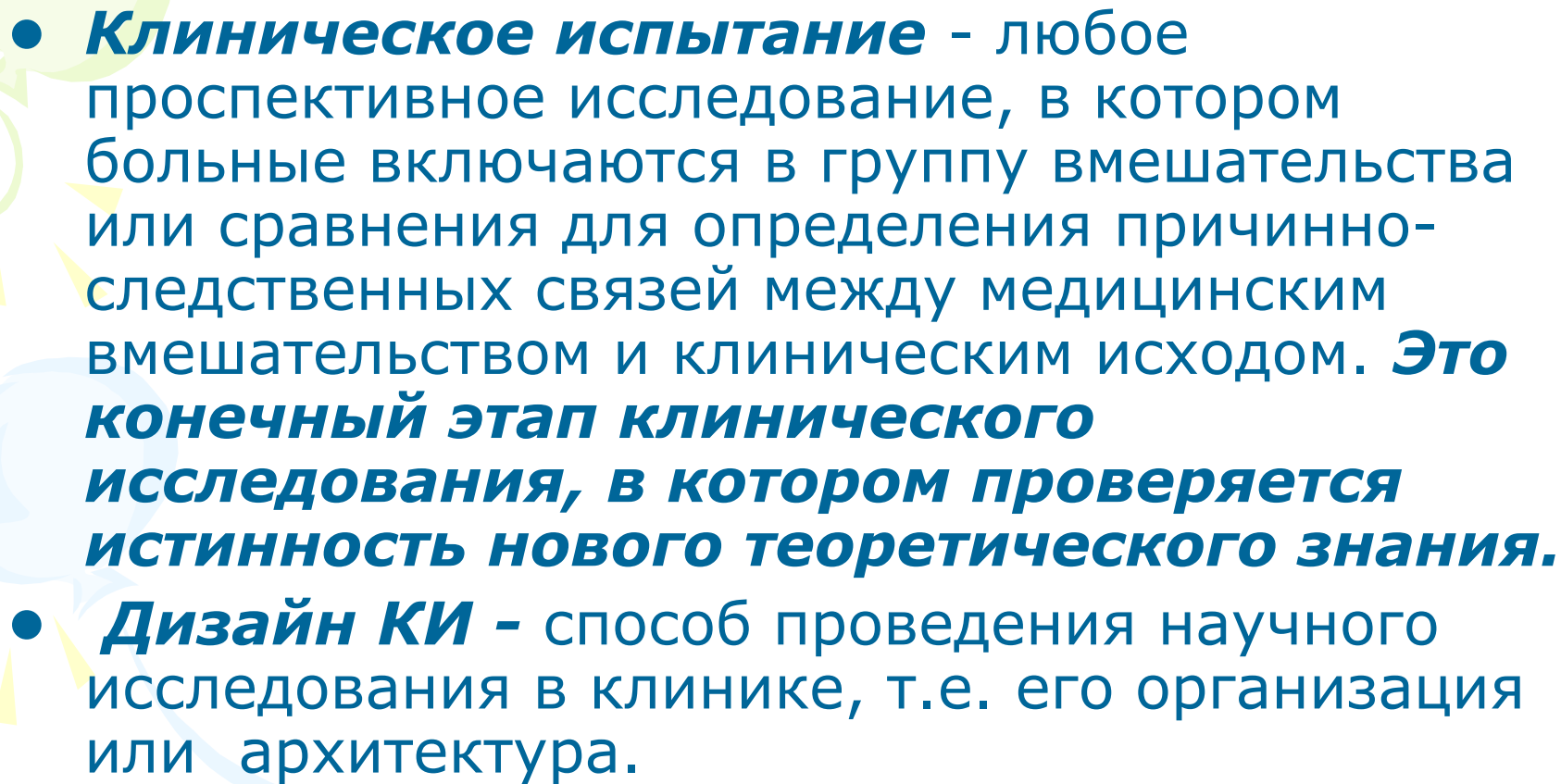
The background features several large, overlapping, semi-transparent shapes in shades of green, purple, and blue. Interspersed among these are numerous small, yellow, triangular rays pointing outwards, creating a sense of energy and movement.

# **Дизайн медицинских клинических исследований**

# Дизайн медицинских клинических исследований

**Понятие дизайн в переводе с английского (design) означает план, проект, набросок, конструкция.**

- *Методы качественных и количественных исследований в доказательной медицине.*
- *Клинические испытания, определение, классификация.*
- *Статистический анализ в доказательной медицине.*
- *Уровни доказательств и градации рекомендации результатов клинических исследований*

- 
- **Клиническое испытание** - любое проспективное исследование, в котором больные включаются в группу вмешательства или сравнения для определения причинно-следственных связей между медицинским вмешательством и клиническим исходом. **Это конечный этап клинического исследования, в котором проверяется истинность нового теоретического знания.**
  - **Дизайн КИ** - способ проведения научного исследования в клинике, т.е. его организация или архитектура.

***Тип дизайна КИ*** - это набор классификационных признаков, которым соответствует:

*1) определенные типовые клинические задачи;*

*2) методы исследования;*

*3) методы статистической обработки результатов.*

# **Классификация исследований по дизайну**

- **Обсервационные исследования** (наблюдение)- это исследование, в котором одна или более групп пациентов описываются и наблюдаются по определенным характеристикам, а исследователь собирает данные путем простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно;
- **Экспериментальные исследования** - оцениваются *результаты вмешательства* (препарат, процедура, лечение и др.), участвуют одна две или более группы. Наблюдается предмет исследования.

## 1. Обсервационные



Описательные Аналитические



Сообщения о  
случаях



Случай-контроль  
Когортные

## 2. Экспериментальные



Клинические испытания

# **Наиболее важными требованиями, предъявляемыми к медицинским исследованиям**

- Правильная организация (дизайн) исследования и математически обоснованный способ рандомизации.
- Четко обозначенные и соблюдаемые критерии включения и исключения из исследования.
- Правильный выбор критериев исхода болезни под влиянием лечения и без него.
- Место проведения исследования
- Продолжительность исследования
- Корректное использование статистических методов обработки

# **Общие принципы классического научного исследования. Клинические испытания**

## **Контролируемые**

- Сравнение препарата или процедур с другими препаратами или процедурами
- Более распространены, вероятность выявления различий в лечении больше

## **Неконтролируемые**

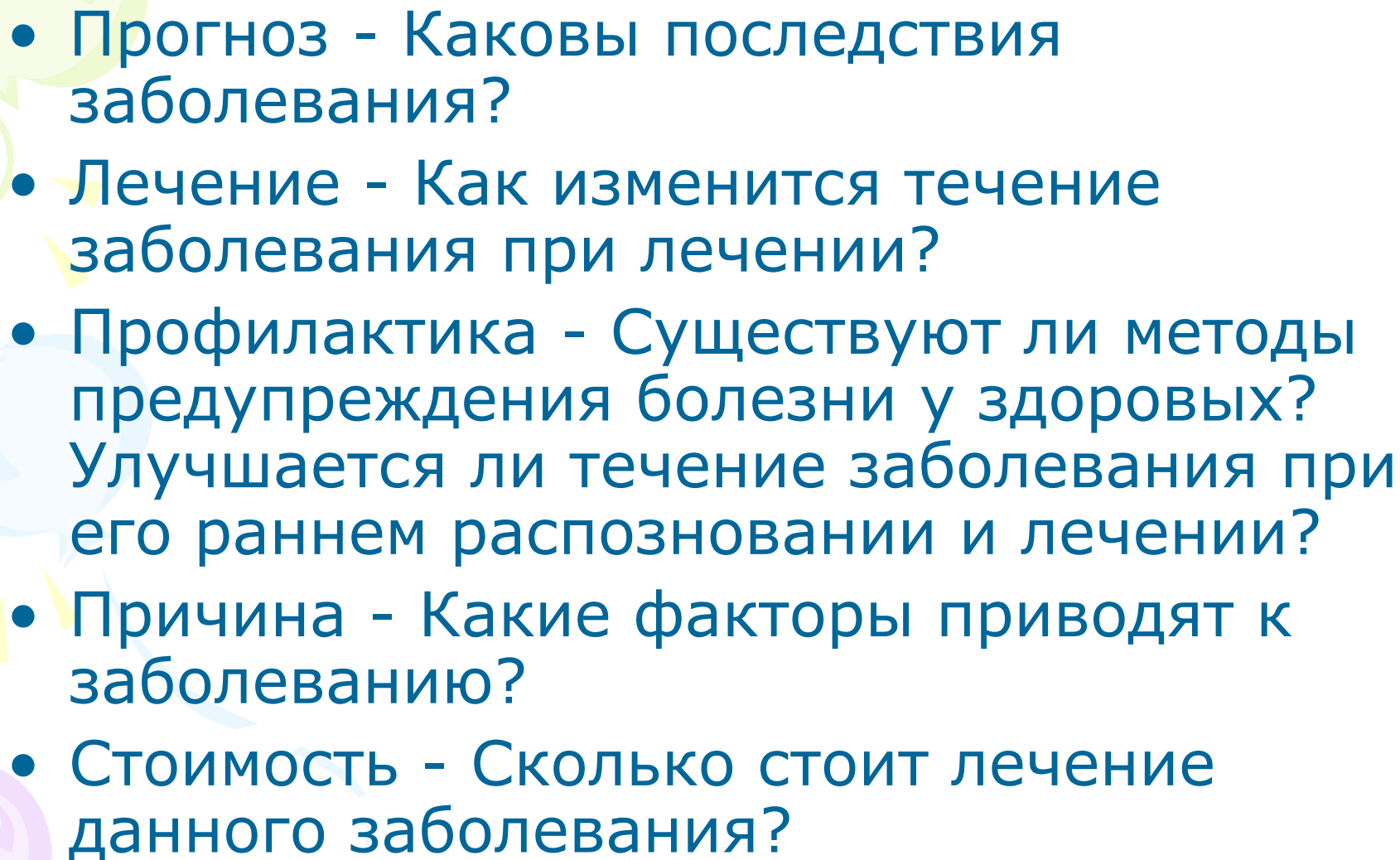
- Опыт применения препарата или процедуры, но без сравнения с другим вариантом лечения
- Менее распространено, менее достоверно
- Вероятность проведения для сравнения процедур больше, чем для сравнения препарата



# **Типы клинических вопросов, которые стоят перед врачом при оказании помощи больному**

**Основными категориями клинических вопросов являются: распространенность заболеваний, факторы риска, диагноз, прогноз и эффективность лечения.**

- Отклонение от нормы - Здоров или болен?
- Диагноз - Насколько точен диагноз?
- Частота - Насколько часто встречается данное заболевание?
- Риск - Какие факторы связаны с повышенным риском заболевания?

- 
- Прогноз - Каковы последствия заболевания?
  - Лечение - Как изменится течение заболевания при лечении?
  - 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?

# **Типы медицинских исследований**

- Систематические обзоры, мета-анализ
- Рандомизируемые клинические исследования (РКИ)
- Когортные исследования
- Исследование случай-контроль
- Серии случаев, описание одного случая
- Исследование ин витро и на животных

# Систематизированные обзоры (СО)

- это научная работа, где объектом исследования служат результаты ряда оригинальных исследований по одной проблеме, т.е. анализируются результаты этих исследований с применением подходов, уменьшающих возможность систематических и случайных ошибок;
- являются обобщением результатов различных исследований на заданную тему и являются одними из наиболее «читаемых» вариантов научных публикаций, т. к. позволяют быстро и наиболее полно познакомиться с интересующей проблемой.
- Цель СО – взвешенное и беспристрастное изучение результатов ранее проведенных исследований

# Качественный систематический обзор

- рассмотрены результаты оригинальных исследований по одной проблеме или системе, но не проведен статистический анализ.



**Мета-анализ** – вершина доказательств и серьезное научное исследование:

- количественная оценка суммарного эффекта, установленного на основании результатов всех научных исследований (H.Davies, Crombie I.1999);
- количественный систематический обзор литературы или количественный синтез первичных данных для получения суммарных статистических.



## Рандомизируемые контролируемые испытания (исследования) - РКИ

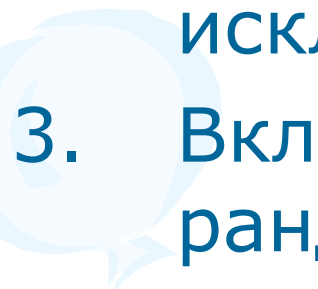
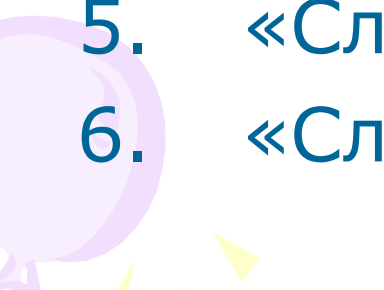
**РКИ** – в современной медицинской науке являются общепризнанным эталоном научного исследования для оценки клинической эффективности.

**Рандомизация** – это метод, используемый для формирования последовательности случайного отнесения участников испытания к группам (rand – франц. – случай).

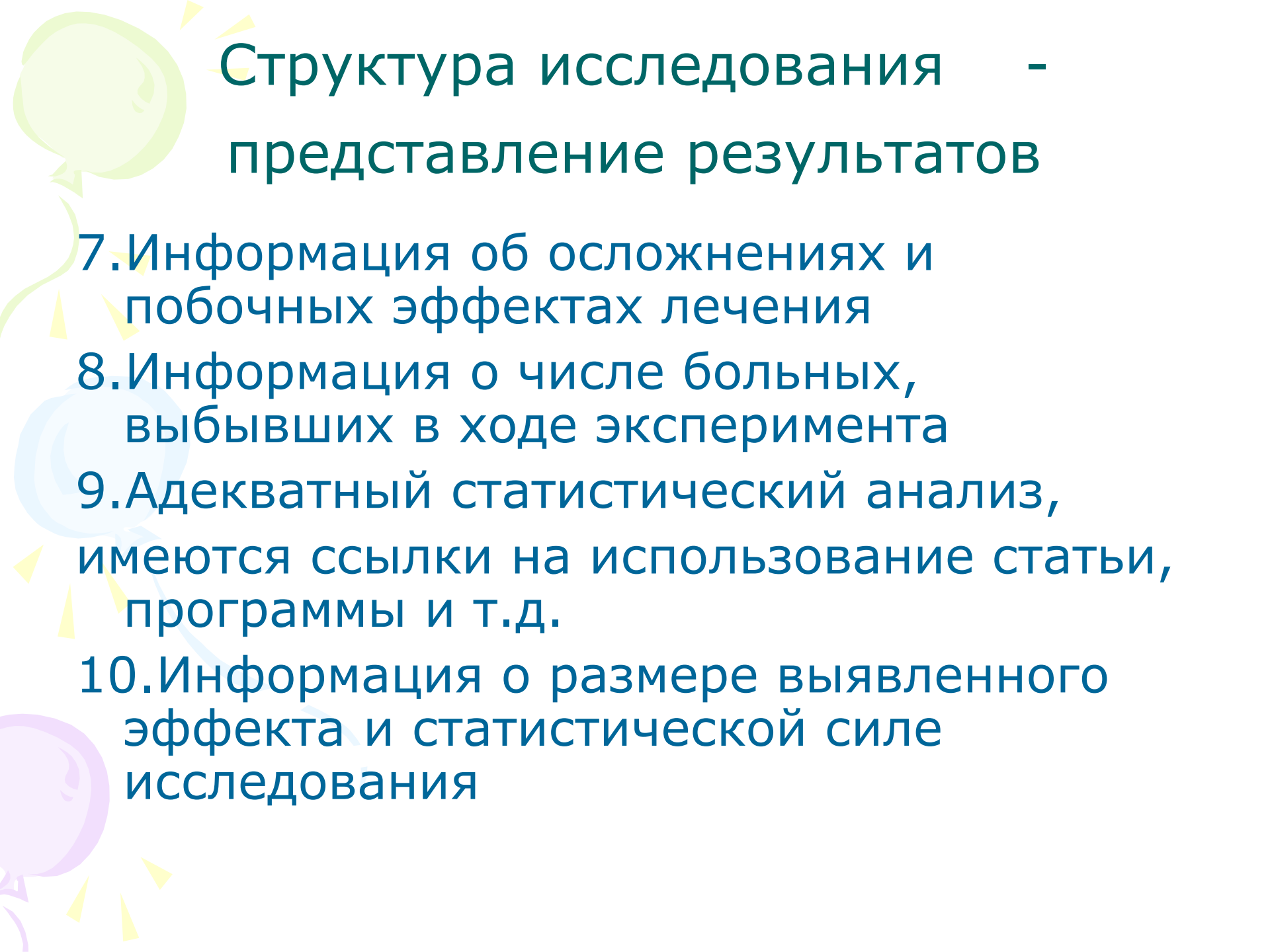
**РКИ**- критерии оценки лечения



# Структура исследования при РКИ

1. Наличие контрольной группы
  2. Ясные критерии отбора (включения и исключения) больных
  3. Включение больных в исследование до рандомизации по группам
  4. Случайный метод распределения больных по группам (рандомизация)
  5. «Слепое» лечение
  6. «Слепая» оценка результатов лечения
- 
- 





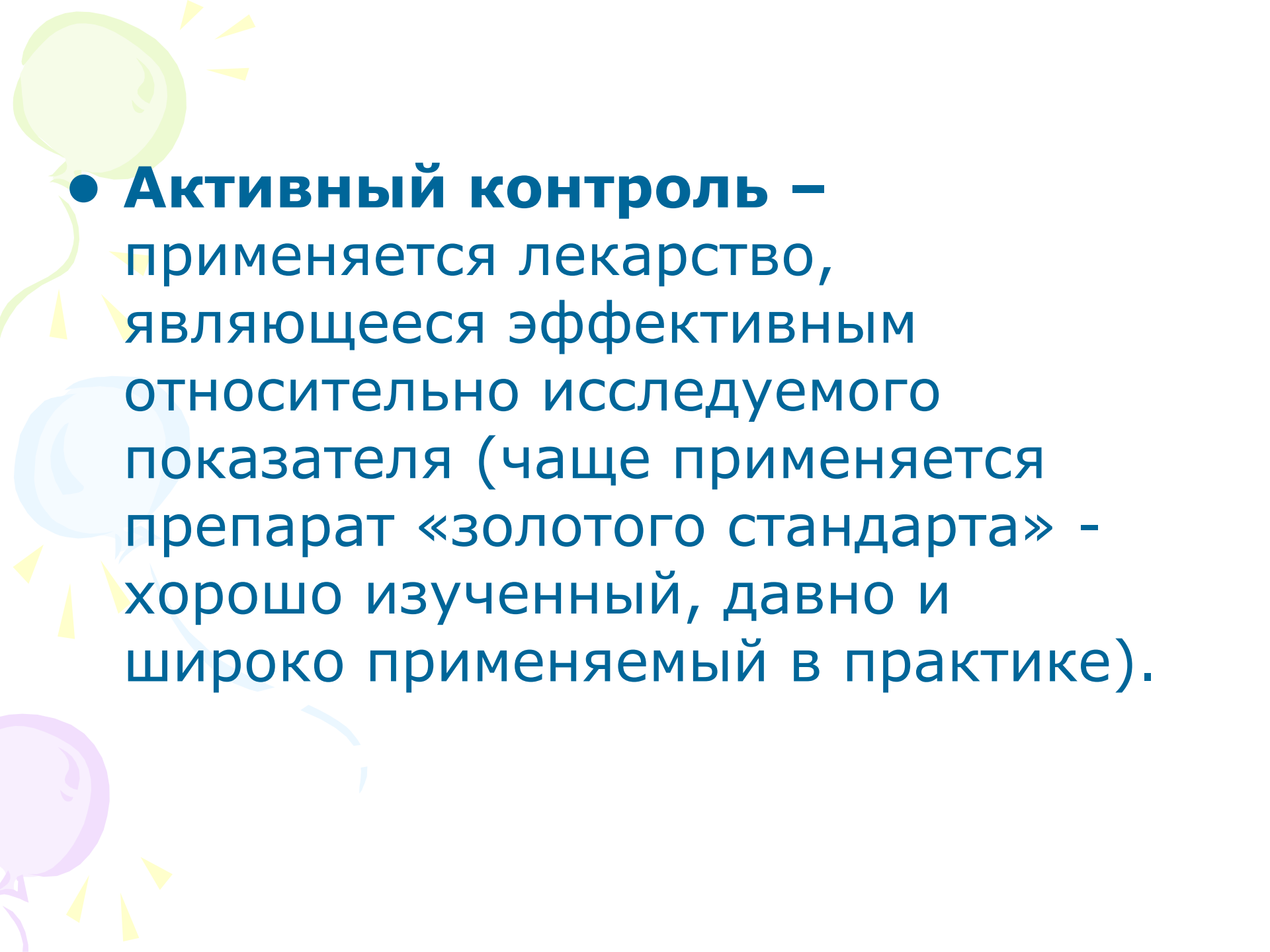
# Структура исследования - представление результатов

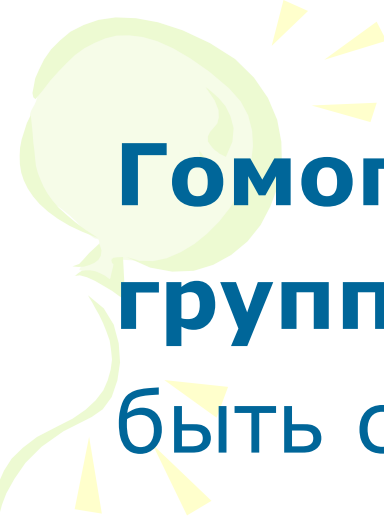
7. Информация об осложнениях и побочных эффектах лечения
8. Информация о числе больных, выбывших в ходе эксперимента
9. Адекватный статистический анализ, имеются ссылки на использование статьи, программы и т.д.
10. Информация о размере выявленного эффекта и статистической силе исследования

**РКИ** – сравнение конечных результатов **должно быть** проведено в двух группах пациентов:

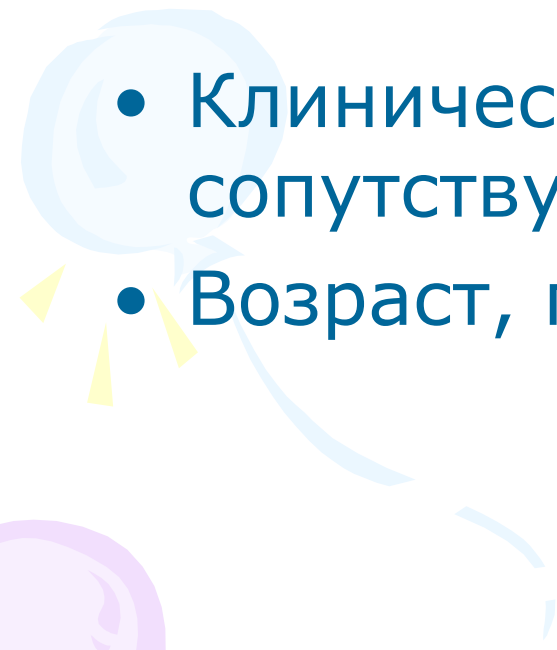
- **Контрольная группа** – лечение не проводится или проводится стандартное, традиционное (обычное) лечение или пациенты получают плацебо;
- **Группа активного лечения** – проводится лечение, эффективность которого исследуется.

- **Плацебо** (placebo) – это индифферентное вещество (процедура) для сравнения его действия с эффектами настоящего лекарства или другого вмешательства. В КИ плацебо применяют при использовании слепого метода с тем, чтобы участники не знали, какое лечение им назначено (Мальцев В., и соавт., 2001). Технология плацебо-контроля является этичной в тех случаях, когда испытуемый не получает существенного вреда, обходясь без лекарств.

- 
- **Активный контроль** – применяется лекарство, являющееся эффективным относительно исследуемого показателя (чаще применяется препарат «золотого стандарта» - хорошо изученный, давно и широко применяемый в практике).



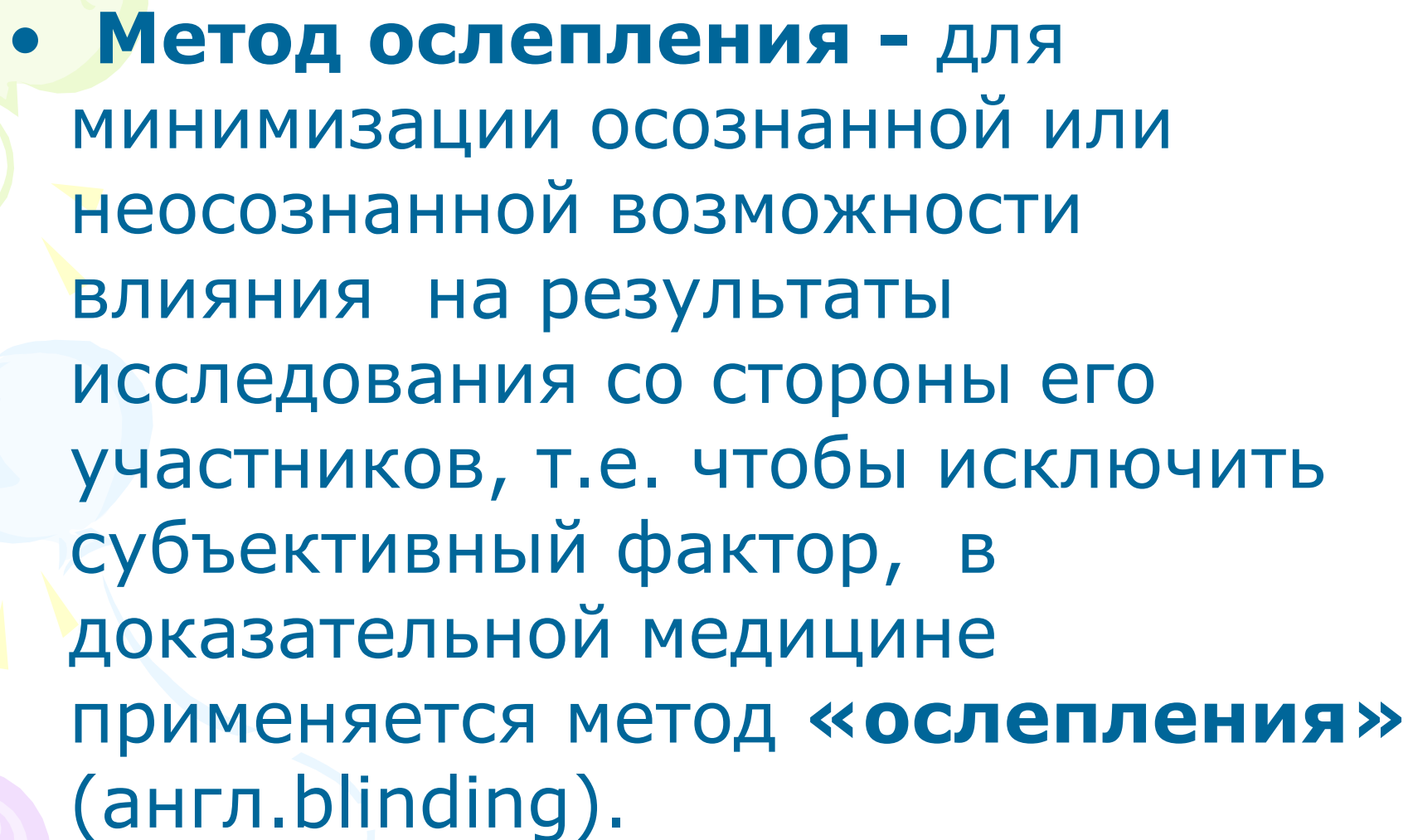
**Гомогенность сравниваемых групп** - группы пациентов должны быть сопоставимы и однородны по:

- 
- Клинические особенности заболевания и сопутствующая патология
  - Возраст, пол, расовая принадлежность



# Репрезентативность групп

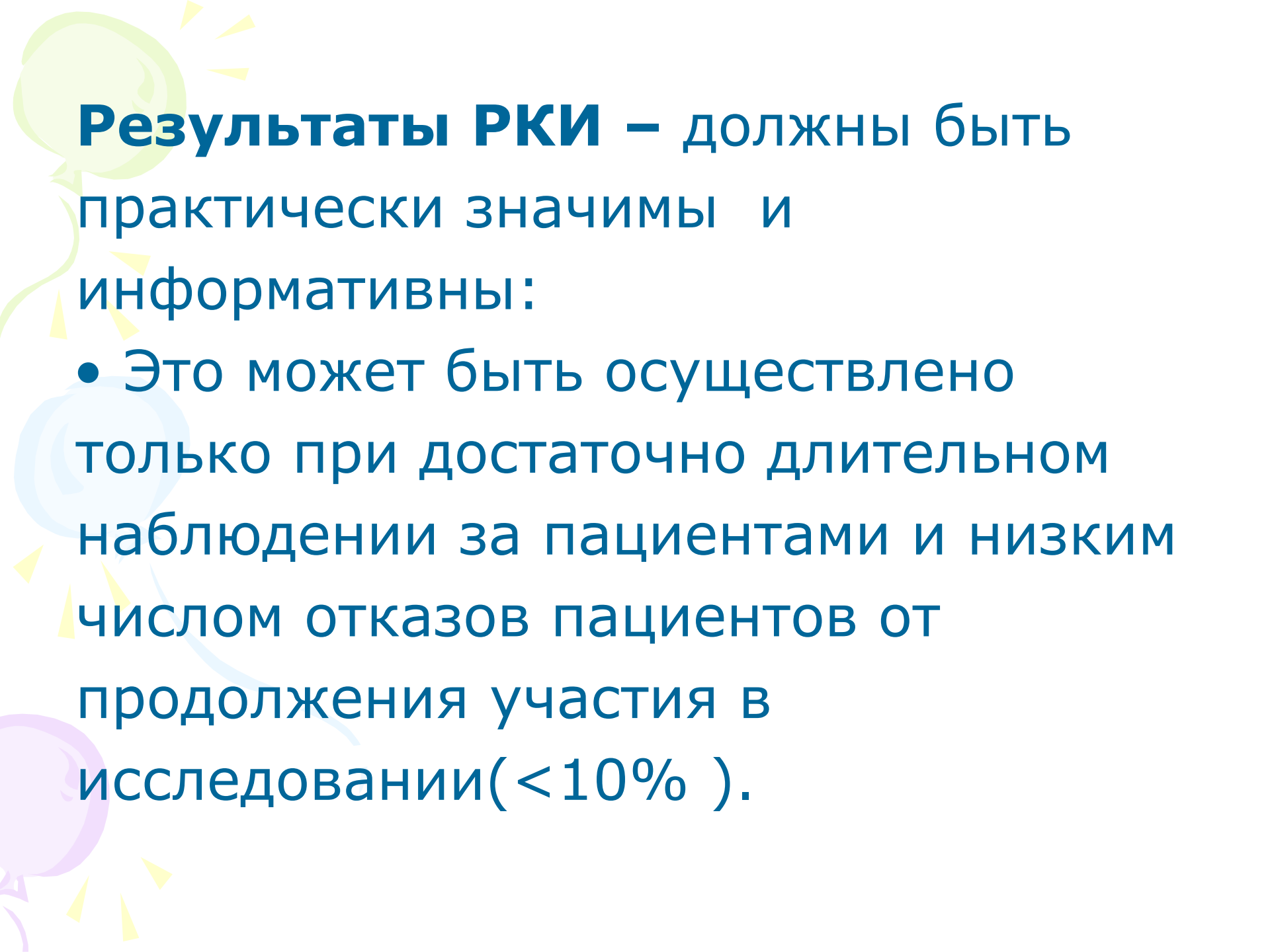
- Количество пациентов в каждой группе должно быть достаточным для получения статистически достоверных результатов.
- Распределение пациентов по группам должно происходить рандомизированно, т.е. методом случайной выборки, позволяющим исключить все возможные различия между сравниваемыми группами, потенциально способные повлиять на результат исследования.

- 
- **Метод ослепления** - для минимизации осознанной или неосознанной возможности влияния на результаты исследования со стороны его участников, т.е. чтобы исключить субъективный фактор, в доказательной медицине применяется метод **«ослепления»** (англ.blinding).

# Виды «ослепления»

- Простое «**слепое**» (single-blind) - о принадлежности к определенной группе не знает больной, но знает врач;
- Двойное «**слепое**» (double-blind) - о принадлежности к определенной группе не знают больной и врач;
- Тройное «**слепое**» (triple-blind) - о принадлежности к определенной группе не знают больной, врач и организаторы (статистическая обработка)
- Открытое исследование (open-label) – все участники исследования осведомлены



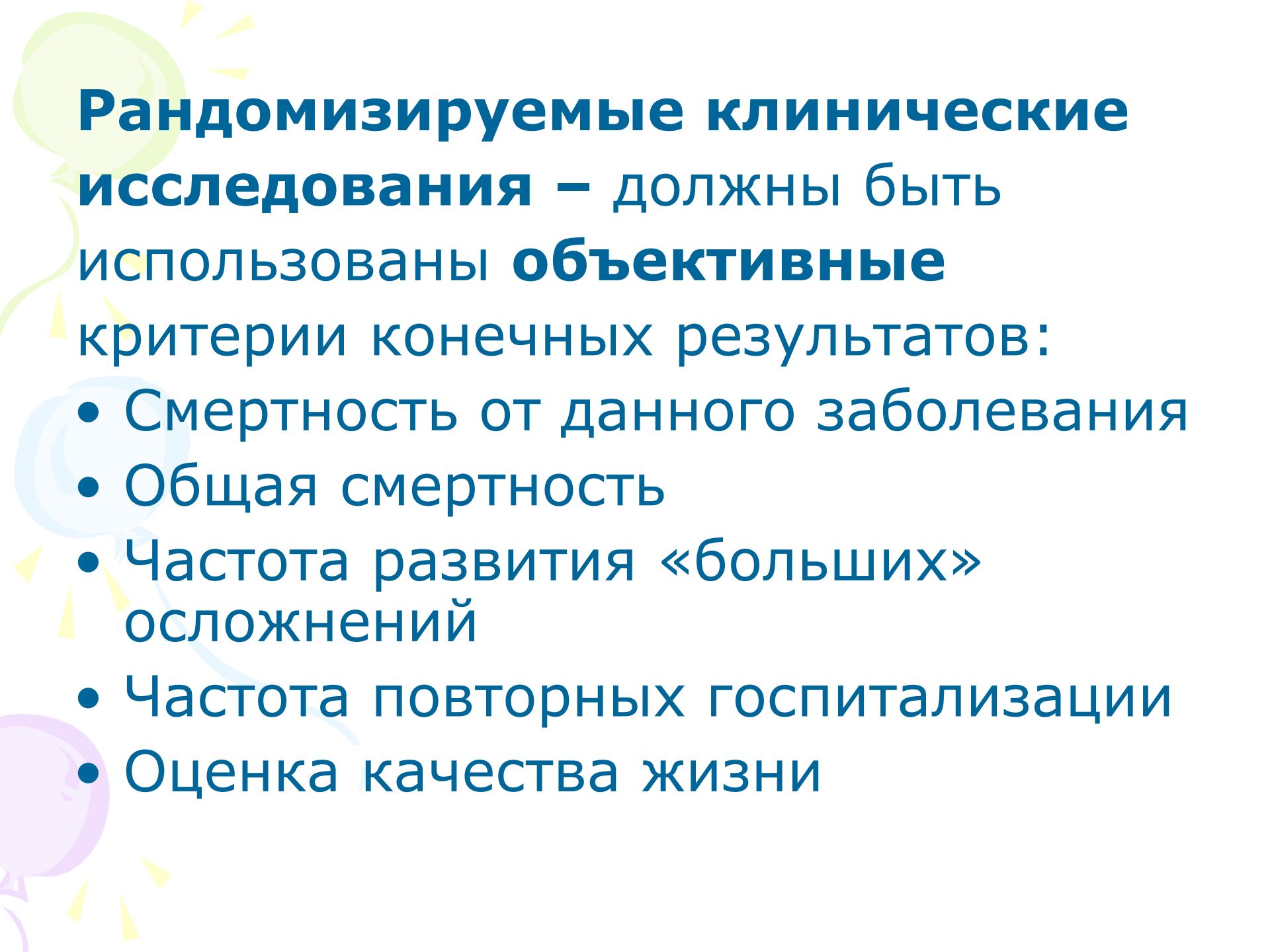


**Результаты РКИ** – должны быть практически значимы и информативны:

- Это может быть осуществлено только при достаточно длительном наблюдении за пациентами и низким числом отказов пациентов от продолжения участия в исследовании ( $<10\%$  ).

# Истинные критерии эффективности лечения

- **Первичные** – основные показатели, связанные с жизнедеятельностью больного (смерть от любой причины или основного - исследуемого заболевания, выздоровление от исследуемого заболевания)
- **Вторичные** - улучшение качества жизни, снижение частоты осложнений, облегчение симптомов заболевания
- **Суррогатные (косвенные), третичные** - результаты лабораторных и инструментальных исследований, которые как предполагается, связаны с истинными конечными точками, т.е. с первичными и вторичными.



**Рандомизируемые клинические исследования** – должны быть использованы **объективные** критерии конечных результатов:

- Смертность от данного заболевания
- Общая смертность
- Частота развития «больших» осложнений
- Частота повторных госпитализации
- Оценка качества жизни

# Когортное исследование (когорт-группа)

- Подбирается группа пациентов на предмет сходного признака, которая будет прослежена в будущем
- Начинается с предположения фактора риска
- Группы пациентов:
  - **подвергшиеся воздействию фактора риска**
  - **не подвергшиеся воздействию фактора риска**
- Проспективное во времени (в будущем) определение искомых факторов в экспонированной группе
- Отвечает на вопрос: «Заболеют ли люди (в будущем), если они подверглись воздействию фактора риска?».
- В основном, проспективные, но встречаются и ретроспективные.
- Контроль за обеими группами осуществляется одинаково
- Оценки исходов
- Исторические когортные – отбор когорты по историям болезни, а наблюдение в настоящее время.

# Исследование случай – контроль

- Исследование, организовано для выявления связи между каким-либо фактором риска и клиническим исходом.
- В таком исследовании сравнивается доля участников, испытавших вредное воздействие, в двух группах, в одной из которых развился, а в другой не отмечался изучаемый клинический исход.
- Основные и контрольные группы относятся к одной и той же популяции риска
- Основные и контрольные группы должны одинаково подвергаться воздействию
- Классификация заболевания при  $t = 0$
- Воздействие измеряется одинаково в обеих группах
- Может быть фундаментом новых научных изысканий, теорий



## Исследование случай – контроль (ретроспективное):

- В начале исследования исход не известен
- **Случаи:** наличие заболевания или исхода
- **Контроль:** отсутствие заболевания или исхода
- Отвечает на вопрос: «Что произошло?»
- Это продольное или лонгитудинальное исследование

# Исследование серии случаев или описательное исследование

- Описание серии случаев – исследование одного и того же вмешательства у отдельных последовательно включенных больных без группы контроля
- Например, сосудистый хирург может описать результаты реваскуляризации сонных артерий у 100 больных с ишемией головного мозга
- Описывается определенное количество интересующих характеристик в наблюдаемых малых группах пациентов
- Относительно короткий период исследования
- Не включает никаких исследовательских гипотез
- Не имеет контрольных групп
- Предшествует другим исследованиям
- Этот вид исследования ограничен данными об отдельных больных